

Zusammenfassung

Akne ist die häufigste dermatologische Erkrankung: Rund 70–87% aller Jugendlichen weisen Akneläsionen auf, 10–30% davon benötigen eine medikamentöse Therapie. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Rückbildung, davon 2–7% mit erheblicher Narbenbildung. In 10% der Fälle persistiert die Erkrankung über das 25. Lebensjahr hinaus. Die Auswahl eines Behandlungsschemas ist von der exakten Klassifikation der Akne und der Einordnung des Schweregrades abhängig. Insbesondere stellt die Entwicklung von Narben das Hauptkriterium für die Wahl einer systemischen Therapie dar. Retinoide für die nicht-entzündlichen und Benzoylperoxid für die entzündlichen Akneläsionen sind die Medikamente der ersten Wahl für eine topische Aknetherapie, wobei die Azelainsäure für milde Akneformen und zur Erhaltung eines Therapieerfolges geeignet ist. Die Anwendung topischer Antibiotika nimmt – insbesondere aufgrund der Entwicklung resistenter Bakterienstämme durch ihren Einsatz – kontinuierlich ab. Bei der topischen Therapie spielt die Wahl der Grundlage eine übergeordnete Rolle. Antibiotika, Antiandrogene – in der Form von hormonellen Kontrazeptiva – und Isotretinoin sind die aktuellen Pfeiler der systemischen Aknetherapie. Kortikosteroide werden bei der Therapie der Acne fulminans, niedrig dosiert auch bei der Behandlung von Patienten mit adrenalem Hypergonadismus eingesetzt. Aktuelle neue Entwicklungen könnten interessante Perspektiven in der zukünftigen Therapie der Akne anbieten.

Abstract

Acne is the most common skin disease with a prevalence of 70–87% in adolescents. Ten to 30% of the individuals involved require medical treatment. The majority of patients experiences a spontaneous resolution of the disease after puberty, however in 2–7% the lesions heal with significant scarring. Ten percent of the patients exhibit persistence of their lesions over the age of 25 years. The selection of a therapeutic regimen is dependent on the classification type of acne and its severity grade. In particular, the major criterium leading to the decision for a systemic treatment is the development of scars. Retinoids and benzoyl peroxide are first choice topical drugs for the non inflammatory and the inflammatory lesions, respectively. Azelaic acid is only recommended for mild acne lesions and for the preservation of a successful therapeutic result obtained by another regimen. The application of topical antibiotics is continuously reduced, especially due to the development of resistant bacterial strains. The type of the vehicle is essential for the effectiveness of the topical treatment. Antibiotics, antiandrogens (in hormonal contraceptive preparations), and isotretinoin are the milestones of systemic acne treatment. Corticosteroids are administered in acne fulminans, also as low dose regimen in acne patients with adrenal hypergonadism. Currently, new developments offer interesting perspectives for the future acne treatment.

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis · Klinik und Poliklinik für Dermatologie ·
Universitätsklinikum Benjamin Franklin · Freie Universität Berlin · Fabeckstraße 60–62 · 14195 Berlin ·
E-mail: zouboulis@medizin.fu-berlin.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 49–57 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Einführung

Akne ist eine Erkrankung des Talgdrüsenfollikels, der aus Talgdrüsen und kleinen assoziierten Haarfollikeln besteht. Betroffen sind insbesondere Gesicht- und oberer Stammbereich. Die Erkrankung ist nahezu universell und tritt in allen Völkern, überwiegend bei jungen Erwachsenen, auf [1–4]. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass rund 70–87% aller Jugendlichen Akneläsionen aufweisen [5,6]. Die Inzidenz der Erkrankung weist ein Maximum im Alter von 15–18 Jahren auf. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Rückbildung, in 10% der Fälle persistiert die Akne jedoch über das 25. Lebensjahr hinaus; diese kann in Einzelfällen bis in die vierte bis sechste Lebensjahrzehnt andauern.

Nicht weniger als 15–30% der Aknepatienten benötigen wegen des Schweregrades oder der Dauer der Erkrankung eine medizinische Therapie. Zwei bis sieben Prozent aller Aknepatienten leiden zumindest zeitweise an einer schweren Akne, die Narben hinterlässt. Mit ca. 15% aller ärztlichen Konsultationen für Hauterkrankungen nimmt die Akne weltweit den Spitzenplatz aller dermatologischen Diagnosen ein. Im Jahr 1990 wurden niedergelassene Ärzte in den USA mehr als 4,5 Millionen mal, in den Jahren 1996–1998 sogar mehr als 6 Millionen mal jährlich hauptsächlich aufgrund einer Akne konsultiert. Die Patienten erhielten 6,5 Millionen neue Rezepte einer systemischen Antiakne-Therapie (Antibiotika oder Isotretinoin) pro Jahr in Wert von über eine Milliarde US-Dollar [7]. Die weltweiten Ausgaben für die topische und systemische Akne-Therapie entsprachen 1996 12,6% der weltweiten medikamentösen Kosten zur Behandlung von Hautkrankheiten [3,4].

Die Empfehlung eines geeigneten Therapieregimes setzt auch aufgrund des variierenden Manifestationsalters und der unterschiedlichen klinischen Bilder gute Kenntnisse über die Pathogenese der verschiedenen Formen der Erkrankung und ihrer gezielten, symptomatischen oder sogar ätiologischen Therapie voraus [1–5,8]. Zur Pathogenese tragen verschiedene Faktoren bei, unter anderem eine erhöhte Talgdrüsenaktivität mit erhöhter Seborrhoe [9], eine gestörte follikuläre Differenzierung und verstärkte Verhornung [10], weiterhin mikrobielle Hyperkolonisation [11] sowie Entzündungsreaktionen mit den entsprechenden immunologischen Abläufen [12]. Falsche Behauptungen über die Pathogenese der Erkrankungen sind nicht nur bei Laien sondern auch bei fortgeschrittenen Medizinstudenten verbreitet, wie eine Studie aus Australien zeigen konnte [13].

Die tatsächlichen ätiologischen Faktoren der Erkrankung sollen so vielfältig sein wie die klinischen Erscheinungsbilder. Geneti-

sche Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich erblicher Faktoren [14]. Bei Frauen üben ein unregelmäßiger Menstruationszyklus und die Schwangerschaft einen Einfluss auf den Verlauf der Akne aus. Bei einigen Patienten sollen Ernährungsfaktoren die Akne beeinflussen. Das Klima einschließlich der Luftfeuchtigkeit und der UV-Strahlung sowie andere Umweltfaktoren können im Einzelfall eine Rolle spielen. Akne kann durch zahlreiche Medikamente ausgelöst oder verschlechtert werden [3]. Der Einfluss psychischer Faktoren wie Stress auf die Pathogenese der Akne konnte bislang nicht bewiesen werden, Stressfaktoren sind jedoch im Verlauf der Krankheit oftmals beteiligt. Aktuelle experimentelle Daten weisen auf die Beteiligung von zirkulierenden stressassoziierten Proteine bei der Entwicklung von entzündlichen Prozessen im Talgdrüsenfollikel hin [15,16].

Allgemeine Richtlinien zur Aknetherapie

Die exakte Klassifikation der Akne (Tab. 1) und die Einordnung des Schweregrades (Tab. 2) sind grundlegende Bedingungen für die Auswahl eines Behandlungsschemas [1–4,17–19] (Abb. 1). Während eine noch nicht vernarbende Akneform ausreichend mit topischen Medikamenten behandelt werden kann, ist bei einer schweren Akneform assoziiert mit der Entwicklung von physischen oder psychischen Narben eine spezifische systemische Therapie notwendig [3,4,18]. Für die Ermittlung des Schweregrades, insbesondere im Rahmen klinischer Studien, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung [3]. Insbesondere bei der Akne im Pubertätsalter ist eine längerfristige prophylaktische Therapie und eine Nachsorge über mehrere Jahre auch nach der klinischen Abheilung notwendig. Bei infantiler und juveniler Akne, bei Androgenisierungszeichen in weiblichen Patienten mit Acne tarda [20,21] und bei Acne inversa kann eine alternati-

Tab. 1 Klassifikation der Akne

| |
|------------------------|
| Acne infantum |
| Acne juvenilis |
| Acne vulgaris |
| – Acne comedonica |
| – Acne papulopustulosa |
| – Acne nodulocystica |
| – Acne conglobata |
| Acne tarda |
| Acne fulminans |
| Acne inversa |
| Acne triade/tetrade |

Tab. 2 Vereinfachte Beurteilung des Akneschweregrades zu therapeutischer Entscheidung

| Schweregrad | Komedonen | Papeln/Pusteln | Kleine Knoten/Zysten | Knoten | Entzündung | Narben |
|-------------|------------------|----------------|----------------------|------------------------------|------------|-----------|
| mild | wenig | ∅ oder wenig | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ |
| moderat | viele | wenig-viele | ∅ oder wenig | ∅ | vorhanden | ∅ |
| schwer | viele | sehr viele | viele | ∅ oder wenig | stark | vorhanden |
| sehr schwer | Fistel-Komedonen | sehr viele | viele | wenig-viele tief lokalisiert | sehr stark | vorhanden |

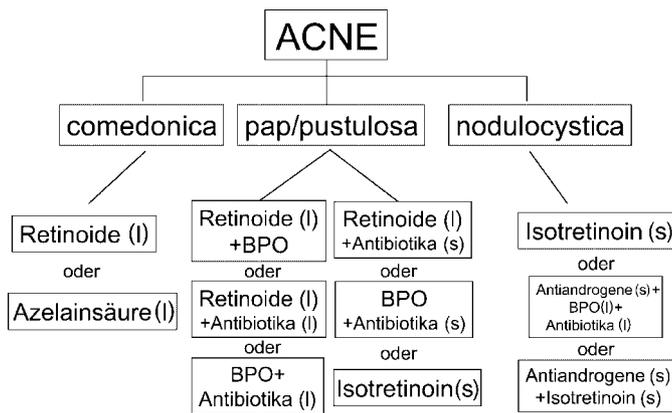


Abb. 1 Algorithmus der Aknetherapie (I = lokal, s = systemisch).

ve Therapie zum Erfolg führen. Ein zusätzlicher Faktor für Auswahl und Erfolg der Therapie ist die Patienten-Compliance; eine zentrale Rolle spielen außerdem der Hauttyp – dunkel pigmentierte Patienten neigen zu postinflammatorischer Hyperpigmentierung – und die Neigung zu Narbenbildung [22].

Therapeutische Ziele

Die Talgdrüsenhyperaktivität lässt sich durch systemische Gabe von Antiandrogenen oder Isotretinoin unterdrücken (Sebosuppression) (Tab. 3). Die folliculäre Hyperkeratose kann direkt durch topische und systemische Retinoide sowie durch topisch applizierte Azelainsäure beeinflusst werden; sekundär kann eine Keratolyse auch durch den Einfluss anderer Substanzen, die auf die sonstigen pathogenetischen Faktoren der Akne wirksam sind, erreicht werden. Benzoylperoxid (BPO) sowie topische und systemische Antibiotika sollen primär antimikrobiell wirken, sie weisen aber auch direkte oder indirekte antientzündliche Effekte auf. Interessanterweise wurden Präparate bis jetzt selten ausschließlich wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt [12]. Neben der klassischen Therapie steht eine

Tab. 3 Wirkungsprofil der Antiaknemedikamente (s = systemisch, I = lokal)

| | Follikuläre Hyperkeratose | Seborrhoe | Bakterielle Hyperkolonisation | Entzündung |
|------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------------|------------|
| Azelainsäure (I) | ++ | – | ++ | + |
| Retinoide (I) | ++ | – | (+) | – |
| Benzoylperoxid (I) | (+) | – | +++ | (+) |
| Erythromycin (I) | – | – | ++ | + |
| Tetracyclin (I) | – | – | ++ | + |
| Clindamycin (I) | – | – | ++ | – |
| Tetracycline (s) | – | – | ++ | + |
| Isotretinoin (s) | ++ | +++ | (+) | ++ |
| Cyproteronacetat (s) | – | ++ | – | – |
| Chlormadinonacetat (s) | – | ++ | – | – |

+++ sehr stark, ++ stark, + moderat, + schwach/indirekt

Reihe von Alternativtherapeutika und adjuvanten Therapiemaßnahmen zur Verfügung [23].

Topische Therapie [24]

Die Mehrzahl der klassischen topischen Aknemedikamente wird zweimal täglich aufgetragen [25]. Eine einmal tägliche Behandlung oder eine tagesalternierende Therapie wird aktuell angestrebt und kann insbesondere eingesetzt werden, wenn eine Irritation vermieden werden soll oder bereits vorliegt. Dies gilt insbesondere, wenn Retinoide verordnet werden. Grundsätzlich sollten Lokaltherapeutika eher flächenhaft aufgebracht werden als nur auf einzelne Akneläsionen. Die Vehikelwahl wird bei der topischen Behandlung weitgehend durch den Hauttyp bestimmt. Lösungen wirken zwar austrocknend, sind jedoch besonders bei einer flächenhaften Anwendung sehr effektiv. Grundlagen vom Gel-Typ, insbesondere Alkohol-Gele, haben auch eine austrocknende Wirkung. Grundlagen vom Creme- oder Lotion-Typ trocknen die Haut nicht ab und haben eine gute kosmetische Akzeptanz.

Topische Retinoide wirken komedolytisch [26,27]. Sie normalisieren die Abschuppung des folliculären Epithels, fördern den Abfluss bereits existierender Komedonen und verhindern die Bildung neuer Mikrokomedonen. Das wiederhergestellte folliculäre Mikromilieu verhindert das Wachstum von Propionibakterien und die Ruptur von Komedonen in das Umgebungsgewebe. **Tretinoin** ist die Referenzsubstanz der topisch applizierten Retinoide, verfügbar in verschiedenen Grundlagen wie Creme, Lotion oder Lösung. Die Konzentration variiert zwischen 0,01 und 0,1 %. Topisch applizierte Retinoide können, insbesondere bei mehr als einmal täglicher Anwendung, zu lokalen Irritation mit Erythem, Schuppung und Brennen führen – abhängig vom Retinoid-Typ, der Grundlage und der Wirkstoffkonzentration. Die Therapie sollte mit einer niedrigen Konzentration (z. B. 0,025 % Creme) begonnen und dann mit zunehmender Therapiedauer gesteigert werden. Die Wirkstärke korreliert nicht zwingend mit der eingesetzten Konzentration, da der Vehikeltyp die Wirkstofffreisetzung und -penetration und damit den klinischen Effekt stark beeinflusst. Unter Umständen kann durch den Wechsel der Grundlage die irritative Wirkung der Retinoide abgeschwächt werden. Die mikroverkapselte Form eines Tretinoin-Gels 0,1 % scheint dabei bei gleicher klinischer Wirksamkeit weniger zu irritieren. Das Wirkmaximum kann nach 3–4 Behandlungsmonaten erwartet werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es insbesondere beim Einsatz eines Gels oder einer Lösung nach 8–14 Tagen zu einer Befundverschlechterung der Akne kommen kann, die sich aber im weiteren Verlauf wieder zurückbildet. Ein wichtiger Hinweis, besonders im Sommer oder in der Skisaison: Tretinoin hat eine fototoxische Wirkung, die den Einsatz von Sonnenschutzmitteln notwendig macht. **Isotretinoin** 0,05 % (Isotrex®) ist als Gel oder Creme im Handel und gilt gegenüber der systemischen Gabe als sichere Alternative. Die Sebumproduktion wird durch die topische Isotretinointherapie jedoch nicht beeinflusst. Der Wirkeffekt ist mit der topischen Tretinointherapie vergleichbar, allerdings hat die Isotretinoinanwendung wahrscheinlich eine höhere antientzündliche Wirkung und verursacht eine geringere Irritation. Isotretinoin wird durch UV-Strahlung teilweise in Tretinoin umgewandelt. **Adapalen**

0,1% (Differin® Gel oder Creme) ist ein synthetisches Naphtain-säure-Derivat mit antientzündlichen Effekten [28]. Es konnte gezeigt werden, dass 0,1% Adapalen nach 12-wöchiger Behandlung bezüglich der Gesamtzahl der Akneeffloreszenzen mindestens ebenso wirksam ist, wie eine 0,025% Tretinoin-Formulierung. Dabei war die Häufigkeit einer lokalen Irritation bei der Adapalenbehandlung geringer als bei der Tretinointherapie. **Motretinid** 0,1% (Tasmaderm® Creme oder Lösung) ist ein bisher nur in der Schweiz zugelassenes Tretinoin-Methylamid; das mono-aromatische, topische Retinoid ist insgesamt weniger wirksam als Tretinoin. Gegenüber entzündlichen Läsionen zeigte es sich allerdings effektiver als eine 0,05% Tretinoinformulierung, nicht jedoch bezüglich der Komedolyse. Die Formulierung weist eine gute topische Verträglichkeit auf. **Tazaroten** 0,1% (Zorac® Gel) ist ein polyaromatisches Retinoid der dritten Generation, das bei der Psoriasis- und/oder Aknetherapie eingesetzt werden kann. Bei leichter bis mittlerer Akne im Gesichtsbereich konnte eine signifikante Verminderung der Akneeffloreszenzen nachgewiesen werden.

Die **Azelainsäure** 20% (Skinoren® Creme) ist eine Dicarbonsäure mit antimikrobiellen und komedolytischen Eigenschaften. Die komedolytische Wirkung wird einem antikeratinisierenden Effekt in der Spätphase der Keratinisation zugeschrieben, vermutlich bei der Bildung der Keratohyalin granula. Da Azelainsäure die Melaninproduktion der Melanozyten hemmt, kann sie auch zur Aufhellung der postinflammatorischen Hyperpigmentierung verordnet werden. Die Substanz ist toxikologisch unbedenklich und daher auch bei schwangeren Frauen einsetzbar. Die perkutane Absorptionsrate bei Menschen ist mit rund 3,5% niedrig. Aufgrund ihrer Wirkung ist Azelainsäure zur Therapie milder Akneformen und zur langfristigen Erhaltung des Therapieerfolges durch andere Medikamente geeignet.

Andere keratolytisch wirksame Substanzen haben nur eine schwache Aktivität gegenüber der follikulären Hyperkeratose. Salicylsäure spielt nur eine untergeordnete Rolle in der Aknetherapie. Sie ist in Konzentrationen von 0,5 – 5,0% in zahlreichen Formulierungen verfügbar, überwiegend in alkoholischen Lösungen. In einigen Zubereitungen wird sie mit Schwefel, Dexpanthenol, Resorcin und anderen Substanzen kombiniert.

Benzoylperoxid (BPO) ist eine oxidierende Substanz und soll bakterizid gegenüber Propionibakterien und Staphylococcus epidermidis wirken. Die topische Anwendung führt zu einer Verminderung der Bakterienzahl und bessert die entzündlichen Akneläsionen. BPO ist weltweit in Gel-, Lotion-, Creme- und Seifenform sowie als Waschlösung in Konzentrationen zwischen 2 und 10% erhältlich. 5% BPO-Gel ist vergleichbar wirksam wie eine topische Antibiotikaformulierung (Clindamycin 1%-Lösung und Erythromycin 1,5%-Lotion). Da BPO ebenso wie Azelainsäure keine bakteriellen Resistenzen induziert, gilt es als Mittel der ersten Wahl bei der topischen Therapie der entzündlichen Akneläsionen.

Der **topische Einsatz von Antibiotika** richtet sich normalerweise gegen die bakterielle Besiedelung tieferer follikulärer Abschnitte mit Propionibakterien sowie gegen die oberflächliche Besiedelung mit Staphylococcus epidermidis. Einige antibiotisch wirksame Substanzen besitzen darüber hinaus antientzündliche

Eigenschaften [29]. Insgesamt hat die Resistenz gegenüber Antibiotika bei Propionibakterien sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Aknepatienten drastisch zugenommen; zum Teil finden sich bereits zu über 60% Resistenzen gegen ein oder mehrere Antibiotika [11]. Erythromycin und Clindamycin sind die am weitesten verbreiteten topischen Antibiotika und liegen daher in der Resistenzinduktion an der Spitze. Tetracyclin ist topisch ebenso effektiv und wird in Europa wesentlich häufiger eingesetzt als beispielsweise in den USA. Topische Antibiotika wirken gegenüber Propionibakterien bakteriostatisch und sind bis zu einem gewissen Grad in der Lage, die Bakterienzahl zu reduzieren. Weiterhin vermindern sie bei der entzündlichen Akne die Anzahl der Papeln und Pusteln. Zahlreiche Formulierungen topischer Antibiotika sind als Gel, Lösung, Lotion oder Creme erhältlich. In der Regel wird eine antibiotische Monotherapie nicht angestrebt, da die weiteren pathogenetischen Faktoren der Akne nicht ausreichend beeinflusst werden und einer möglichen Resistenzinduktion gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum Vorschub geleistet wird [11]. Daher ist eine Kombinationstherapie mit Benzoylperoxid, Zink, Retinoiden oder Azelainsäure empfehlenswert [30]. Sofern es die Compliance des Patienten zulässt, sollte die Behandlung sequentiell, das heißt nicht als feste Kombination erfolgen, da sich die Wirkungen der Einzelsubstanzen in einer Formulierung unter Umständen gegenseitig abschwächen. Insgesamt sollte die Behandlungsdauer mit Antibiotika bei täglicher topischer Anwendung einen Zeitraum von ein bis zwei Monaten nicht überschreiten.

In einigen topischen Zubereitungen sind antientzündliche Substanzen wie Nikotinamid und Bufexamac enthalten. Sie werden vereinzelt eingesetzt, jedoch mit noch nicht bewiesenem therapeutischem Effekt.

Bei der topischen Therapie sind die ausgeprägtesten Nebenwirkungen unter Retinoiden, insbesondere Tretinoin, sowie unter BPO zu erwarten: Es kann zu Irritation mit Schuppung, Stechen, Brennen, Trockenheit und Juckreiz kommen [1–4, 24–27] (Tab. 4). BPO kann darüber hinaus Haare und Kleidung ausbleichen. Tretinoin kann einer Fotosensibilisierung Vorschub leisten. Diese Nebenwirkungen hängen im Wesentlichen von der Anwendungsfrequenz, dem Vehikel und der Wirkstoffkonzentration ab. Die Diskussion über die potenzielle Teratogenität von topisch applizierten Retinoiden ist noch nicht abgeschlossen, ob-

Tab. 4 Häufigste Nebenwirkungen der lokalen Antiaknemedikamente

| Substanz | Nebenwirkung |
|---|--------------------------------------|
| Benzoylperoxid > Tretinoin ≈ Tazaroten > Isotretinoin > Adapalen > Azelainsäure | lokale Entzündung |
| Tretinoin ≈ Tazaroten ≈ Isotretinoin ≈ Adapalen > Benzoylperoxid > Azelainsäure | Schuppung |
| Benzoylperoxid | Ausbleichung von Haaren und Kleidern |
| Tretinoin | Photoirritation |
| Tetracycline, Erythromycin, Clindamycin | bakterielle Resistenz |
| Antibiotika, Benzoylperoxid (selten) | allergische Kontaktdermatitis |

wohl epidemiologische Studien eine Teratogenität nicht nachweisen konnten [27]. Topische Retinoide sollten daher schwangeren Patientinnen nicht verordnet werden. Topische Antibiotika werden vor allem werden für die Entwicklung bakterieller Resistenzen verantwortlich gemacht [11]. Resistenzentwicklung und ein Phänotypwandel der Bakterien treten hier eher auf als unter systemischer Anwendung; diese Effekte können bereits nach einmonatiger Anwendung erreicht werden. In Großbritannien, Frankreich und Deutschland hat die primäre und erworbene Resistenzrate bei Propionibakterien gegenüber fast allen wichtigen Antibiotika in der Aknetherapie beträchtliche Ausmaß angenommen. Eine Ausnahme bildet noch Minocyclin, weil es vermutlich nicht topisch und weniger häufig eingesetzt wird. Topisch eingesetztes Tetracyclin kann unter ultraviolettem Licht zu einer Gelbfärbung von Haut und Kleidung führen. Allgemein kann sich gegen Antibiotika eine Kontaktsensibilisierung ausbilden.

Systemische Therapie [4]

Perorale Antibiotika sind bei Patienten mit entzündlicher Akne indiziert [31,32]. Zum Einsatz kommen dabei Tetracycline (Tetracycline, Doxycyclin und Minocyclin), Erythromycin, Clindamycin und Cotrimoxazol. Sie sollen durch die Wachstumshemmung von Propionibakterien eine gute Wirkung bei der entzündlichen Akne erzielen. Tetracyclin und Erythromycin weisen darüber hinaus antientzündliche Eigenschaften auf. **Tetracycline** sind das am häufigsten verordnete Antibiotikum bei der Akne, da es wirksam und relativ kostengünstig ist. Eine 6-wöchige Behandlung reduziert die Anzahl der entzündlichen Läsionen um rund 50%. Die übliche Tagesdosis beträgt 1 g (zweimal 500 mg) über mehrere Monate verabreicht. Nach einer deutlichen klinischen Befundverbesserung kann die Dosis auf 500 mg/d reduziert werden. Da die Medikamentenresorption durch die Anwesenheit von Lebensmitteln – insbesondere von Milchprodukten – gehemmt ist, wird die Einnahme auf nüchternen Magen empfohlen. Alternativ können **Doxycyclin** 100–200 mg/Tag oder **Minocyclin** 50–100 mg/Tag (als Einmaldosis oder zweimal 50 mg/Tag) verordnet werden. Sie sind teurer, besser lipidlöslich und besser aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierbar. Im Gegensatz zu Tetracyclin wird die Resorption von Doxycyclin und Minocyclin durch Nahrungsmittel nicht wesentlich beeinflusst, sie können daher mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Unter den Tetracyclinen scheint Minocyclin die schnellste klinische Besserung zu erzielen, außerdem reduziert es entzündliche Läsionen besser und länger anhaltend; weiterhin zeigt sich eine ausgeprägtere Reduktion der Propionibakterien im Gesichtsbereich als bei Tetracyclin. Man führt dies darauf zurück, dass Minocyclin überwiegend lipophil ist sich nach peroraler Gabe stark in der Talgdrüseneinheit anreichert [33]. Alternativ kann **Erythromycin** in einer Dosierung von 1 g/d verordnet werden, es ist vergleichbar wirksam wie Tetracyclin. Allerdings wird gegenüber Erythromycin wesentlich öfter eine Resistenz der Propionibakterien induziert [11], womit auch die Häufigkeit von Therapieversagen zunimmt. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen können durch die Gabe von intestinal löslichen Zubereitungen vermindert werden. **Clindamycin** (150–300 mg 3 × /d) ist systemisch effektiv, stellt aber eines der wichtigsten Antibiotika zur Behandlung der Osteomyelitis dar und sollte daher bei Erkrankungen, bei denen es gute Alternativen gibt, als Reservemittel zurückhal-

tend verordnet werden. **Cotrimoxazol** (Trimethoprim-Sulfamethoxazol 160/800 mg 2 × /d) ist bei der Akne wirksam, sollte jedoch für die Behandlung einer gram-negativen Follikulitis und für Patienten, die auf die übrigen Antibiotika nicht ansprechen, reserviert werden. Eine perorale Antibiotikabehandlung sollte den Zeitraum von 4–6 Monaten nicht überschreiten. Der maximale klinische Effekt ist in den ersten 3–4 Monaten zu erwarten [4,31]. Bei Nicht-Ansprechen muss an das Auftreten resistenter Keime gedacht werden. Ebenso wie die topischen lassen sich auch die systemischen Antibiotika gut mit topisch applizierten Substanzen wie Tretinoin, Azelainsäure und BPO kombinieren [30,37].

Unter Tetracyclin und Doxycyclin können – wahrscheinlich bedingt durch Änderung der gastrointestinalen Flora – gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sowie vaginale Candidosen auftreten (Tab. 5). Ebenfalls unter diesen beiden Substanzen wird häufig eine erhöhte UV-Empfindlichkeit beobachtet. Die bei Kindern unter Tetracyclin beschriebene Farbveränderung der Zähne tritt in Ausnahmefällen auch bei Erwachsenen auf. Tetracycline werden auch für eine – wenn auch sehr seltene – intrakranielle Drucksteigerung verantwortlich gemacht. Sie dürfen daher nicht mit systemischen Retinoiden kombiniert werden, da sonst die Wahrscheinlichkeit der intrakraniellen Hypertension ansteigt. Da Tetracycline in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, muss alternativ Erythromycin verordnet werden. Unter Erythromycin wird das häufigste Auftreten von resistenten Propionibakterien beobachtet. Das wichtigste Problem der Minocyclin-Therapie ist die aktuell beschriebene potenziell schwere Toxizität der Substanz [33–35]. Eine Hepatitis oder ein Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom, interstitielle Nephritis und systemische Eosinophilie wurden beobachtet. Minocyclin kann in seltenen Fällen zu einer schmerzhaften

Tab. 5 Häufigste Nebenwirkungen der systemischen Antiaknemedikamente

| Substanz | Nebenwirkung |
|--|--|
| Tetracyclin > Erythromycin > Cotrimoxazol > Minocyclin | bakterielle Resistenz |
| Clindamycin, Tetracyclin | gastrointestinale Beschwerden |
| Clindamycin | pseudomembranöse Kolitis |
| Tetracyclin | vaginale Kandidose |
| Minocyclin > Tetracyclin | blau-graue postinflammatorische Hyperpigmentierung |
| Minocyclin | vestibuläre Störungen |
| Cotrimoxazole | Arzneimittlexanthem |
| Minocyclin, Cotrimoxazole | Überempfindlichkeitsreaktion |
| Minocyclin | Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom, interstitielle Nephritis, Hepatitis, systemische Eosinophilie |
| Isotretinoin | Teratogenität, Haut- und Schleimhautxerose, Entzündung, Knochenveränderungen, erhöhte Serumlipide, Nyktalopie, Depression/Suizidgedanken (?) |
| Hormonelle Kontrazeptiva | Ödemneigung, Thromboserisiko, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Brustdrüsenverhärtung, Libidominderung |
| Spirolacton | Brustdrüsenverhärtung, unregelmäßige Menstruationszyklen, erhöhter Kaliumspiegel |

Onycholyse (Ablösung der Nagelplatte) führen. Als weitere Nebenwirkungen können reversible vestibuläre Störungen und grau-blaue Farbveränderungen auftreten, insbesondere in entzündlichen Arealen, verursacht durch eine Reaktion mit freien Eisenionen. Die systemische Clindamycingabe wurde in vielen Ländern wegen der Assoziation mit einer pseudomembranösen Colitis durch *Clostridium difficile* aufgegeben. In diesen Fällen muss eine Therapie mit Metronidazol erfolgen.

Peroral verabreichtes **Isotretinoin** ist bezüglich der Sebosuppression das wirksamste Medikament und hat die Behandlung schwerer Akneformen revolutioniert [38–40]. Es ist zur Zeit die einzige Substanz, die alle vier pathogenetischen Faktoren der Akne beeinflusst. Ebenso wie andere Retinoide ist das systemische Isotretinoin in der Lage, die Komedogenität zu vermindern. Es reduziert die Größe der Talgdrüse um bis zu 90%, indem die Proliferation der basalen Sebozyten vermindert wird; in vivo konnte eine Reduktion der Sebumproduktion nachgewiesen werden. Darüber hinaus führt Isotretinoin zu einer Hemmung der terminalen Sebozytendifferenzierung. Die Stereoisomere von Isotretinoin, Tretinoin und Alitretinoin (9-*cis*-Retinsäure) sind weniger wirksam. Obwohl Propionibakterien nicht direkt beeinflusst werden, bewirkt der hemmende Effekt auf die Talgdrüsenproduktion eine Veränderung des follikulären Mikromilieus; es kommt zu einer indirekten Verminderung der Bakterienzahl und damit zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion. [41]. Erste Hinweise auf die molekulare Grundlage der anti-sebotrophen Aktivität wurden neuerdings veröffentlicht. Danach wandelt sich Isotretinoin in den Talgdrüsenzellen selektiv in Tretinoin um, das die Retinsäurerezeptoren effektiv bindet und die Proliferation der Talgdrüsenzellen signifikant hemmt [42]. Patienten ohne Akne, die wegen einer Seborrhoe mit Isotretinoin behandelt wurden, zeigten normalerweise über Monate oder Jahre kein Rezidiv. Der antiseborrhoische Effekt scheint dosisabhängig zu sein. Gute Verträglichkeit der Substanz vorausgesetzt, ist eine Dosierung von 0,1–0,3 mg/kg Körpergewicht/d über 4 Wochen ausreichend, um einen prolongierten sebostatischen Effekt für mindestens 8 Wochen nach Therapieende zu erreichen. 5–10 mg/d scheinen als Erhaltungsdosis für die Sebosuppression, auch über Jahre, auszureichen. Die Diskussion über die optimale Isotretinoin-Dosierung zur Therapie der Akne ist bisher nicht abgeschlossen. Einige Autoren favorisieren 0,5 mg/kg Körpergewicht/d, andere befürworten die höhere Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht/d oder eine Lowdose-Therapie (weniger als 0,3 mg/kg Körpergewicht/d). Während beide klassische Behandlungsschemata zur gleichen klinischen Langzeitbesserung führen, treten bei Patienten mit schwerer Akne nach einer Lowdose-Behandlung signifikant häufiger Rückfälle auf, die einen erneuten Isotretinoin-Zyklus notwendig machen [42]. Für 99% der Aknepatienten ist eine 6-monatige Therapie ausreichend. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine initiale Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht/d für 3 Monate mit einer anschließenden Dosisreduktion auf 0,5 mg/kg Körpergewicht/d und, falls möglich, auf 0,2 mg/kg Körpergewicht/d für weitere 6–9 Monate das klinische Langzeitergebnis optimiert. Im Allgemeinen kann nach 2–4 Wochen mit einer Reduktion der Pusteln um etwa 50% gerechnet werden. Die klinische Besserung setzt sich auch nach dem Behandlungsende fort. Rezidive können nach einem einmaligen 6-monatigen Behandlungszyklus auftreten. In einer 10-jährigen Nachbeobachtungsphase nach einer Isotretinoinbe-

handlung mit 1 mg/kg Körpergewicht/d (oder einer Kumulativdosis von ≥ 120 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich eine Rückfallquote von 22–30%. Im Vergleich hierzu lag die Quote nach einem Lowdose-Behandlungsschema bei 39–82% [39]. Derzeit wird bei der Mehrzahl der schweren Aknefälle eine 6–12monatige Behandlung mit einer Isotretinoinkonzentration von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht/d empfohlen. Es sollte dabei eine kumulative Gesamtdosis von ≥ 150 mg/kg Körpergewicht erreicht werden [38]. Nach 3–4 Wochen Behandlung ist oft eine Verschlechterung der Akne – wie bei der topischen Tretinointherapie – mit einer Zunahme der entzündlichen Läsionen zu beobachten. Eine Dosisänderung ist jedoch meist nicht notwendig, und es kommt zu einer spontanen Befundverbesserung. Eine verlängerte Therapiedauer kann durch eine Lowdose-Therapie, schwere Akneformen, einen Befall von Körperregionen außerhalb des Gesichtsbereiches sowie eine lange Akneanamnese notwendig werden [44]. Bei einer Beteiligung von Brust und Rücken soll man mit einer erhöhten Dosis behandeln. Bei der Dosisfestlegung muss das individuelle Risikoprofil berücksichtigt werden. Isotretinoin lässt sich gut mit einer hormonellen Kontrazeption, die auch antiandrogen wirksame Hormone einschließt, kombinieren [38,45].

Das Nebenwirkungsprofil des systemischen Isotretinoin ähnelt dem Bild einer Vitamin-A-Hypervitaminose, einhergehend mit charakteristischen, dosisabhängigen, mukokutanen Nebenwirkungen, Erhöhung der Serumlipide (in rund 20%), Hyperostosen (Überschussbildung von Knochengewebe), usw. [26,27,38]. Arthralgien (Gelenkschmerzen) und Myalgien (Muskelschmerzen) können bei bis zu 5% der Patienten unter Hochdosis-Isotretinoin-Therapie auftreten. Die wichtigste toxikologische Nebenwirkung ist die Teratogenität, die eine hohe Spontanabortrate und lebensbedrohliche kongenitale Fehlbildungen zur Folge hat [45,46]. Systemisches Isotretinoin kann daher bei Frauen nur unter einem sicheren Kontrazeptionsschutz verordnet werden. Die Kontrazeption sollte bereits einen Monat vor Beginn der Therapie begonnen und frühestens 3 Monate nach Therapieende abgesetzt werden. Absolute Kontraindikationen der systemischen Isotretinoinbehandlung sind neben der Schwangerschaft, die Stillzeit, eine schwere Hepatitis oder eine renale Funktionsstörung. Als relative Kontraindikationen gelten Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und schwere Osteoporose. Eine Co-Medikation mit Vitamin A (erhöhte Toxizität), Tetracyclinen (kraniale Hypertension) oder höheren Acetylsalicylsäuredosen (potenzielle Schleimhautschädigung) sollte vermieden werden. Leber- und Serumlipidspiegel bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle [47]. Bei einer Langzeitbehandlung (über 1 Jahr) müssen mögliche Knochenveränderungen wie Hyperostosis, Periostosis, Demineralisation, Knochenausdünnung und vorzeitiger Epiphysenschluss bei Jugendlichen beachtet werden [48]. Bei einer Langzeitbehandlung von Jugendlichen sind vor Therapiebeginn eine Röntgenaufnahme und eine Größenmessung sinnvoll. Langzeitnebenwirkungen nach Therapieende sind äußerst selten.

Eine **hormonelle antiandrogene Therapie** kann weiblichen Patienten verordnet werden; sie ist in der Lage, die Sebumproduktion um 12,5–65% zu reduzieren [49–51]. Die wirksamste Substanz ist **Cyproteronacetat**, das zur Gruppe der Hydroxyprogesterone gehört. Es blockiert die Bindung von Androgenen an die peripheren Rezeptoren. Neueren Beweisen zufolge hemmt Cy-

proteronacetat auch die Umwandlung von Dehydroepiandrosteron in Androstendion mittels Hemmung der β 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 -Isomerase, ein Enzym, das hauptsächlich in den Talgdrüsen vorkommt [52]. In einer Dosierung von 2 mg ist Cyproteronacetat, kombiniert mit 35 μ g Ethinylöstradiol, in einem hormonellen Kontrazeptivum (Diane 35[®]) enthalten. Das Präparat kann sowohl zur Kontrazeption als auch zur Aknebehandlung mit oder ohne Vorliegen klinischer Hyperandrogenisierungserscheinungen eingesetzt werden – auch wenn die Serumspiegel für Androgene im Normbereich liegen [53,54]. Bei Frauen mit einem pathologischen Androgenmetabolismus können während der ersten 10 Tage des Menstruationszyklus peroral zusätzlich täglich 10–20 mg Cyproteronacetat, in Einzelfällen sogar bis 50 mg (Androcur[®]), gegeben werden. Alternativ kann zu Beginn des Menstruationszyklus eine einzelne i.m.-Injektion mit 100–300 mg Cyproteronacetat (Androcur[®] Depot) verabreicht werden. Es sind noch weitere hormonelle Antiandrogene verfügbar, beispielsweise das Gestagen **Chlormadinonacetat** (2 mg) als Monotherapie oder zur Kontrazeption kombiniert mit 50 μ g Ethinylestradiol oder 50 μ g Mestranol [55]. Die meisten oralen Kontrazeptiva sind aus zwei Substanzen zusammengesetzt, ein Östrogen (häufig Ethinylöstradiol) und ein Progestin. Östrogene stimulieren die Synthese des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber, das zirkulierendes Testosteron bindet und inaktiviert. Die Progestine blockieren den Androgenrezeptor, aber hemmen mehr oder weniger auch die SHBG-Synthese, so dass ihre Kombination mit einem Östrogen essenziell für die antiandrogene Wirkung des Präparats ist. Es gibt heute eine Reihe neuer Präparate auf der Markt, die ein Progestin der 3. Generation erhalten (Zouboulis ChC: Hormonelle antiandrogene Therapie. Eingereicht). Die Behandlung mit antiandrogen wirksamen Hormonen muss über mindestens 12 Monate, oft sogar länger, durchgeführt werden.

Die hormonelle Kontrazeption (auch unter Zusatz hormoneller Antiandrogene) ist mit Ödemneigung, erhöhtem Thromboserisiko, gesteigertem Appetit, Gewichtszunahme, Brustdrüsenverhärtung und Libidominderung assoziiert [56].

Nicht-hormonelle Antiandrogene: Ketokonazol (Cytochrom P-450-Inhibitor und Enzymblocker der Steroidsynthese) in einer Dosierung von ≥ 200 mg/Tag und der H2-Rezeptorenblocker Cimetidin in einer Dosierung von 5×300 mg/d weisen eine schwache antiandrogene Wirkung auf [57]. Für **Flutamid**, das primär bei Frauen mit Hirsutismus verordnet wird, konnte mit einer Dosierung von 250–500 mg/Tag über einen bis 6 Monate eine Wirkung gegen Akne belegt werden [58]. Der Wirkstoff wird durch einen Erstpassage-Metabolismus zu 2-Hydroxyflutamid aktiviert. Es hemmt die Bindung von 5α -Dihydrotestosteron an sein Rezeptorprotein und die nukleäre Translokation des Rezeptors. Ebenso kann es möglicherweise die Umwandlung von aktiven Androgenen zu inaktiven Metaboliten beschleunigen. **Spiro-nolacton** (Aldactone[®]) ist ein synthetisches Steroid, das primär als Aldosteronantagonist wirkt und peroral in einer Dosierung von 50–200 mg/d (am besten 2×25 mg/d vom 4 bis zum 22 Zyklus-tag) eine ausreichende sebosuppressive Wirkung aufweist. Es kann jedoch zu Zyklusunregelmäßigkeiten kommen, die durch nicht-androgene Progestine korrigierbar sind [57]. Die topische Anwendung von Spironolacton wurde in Konzentrationen von

3–5% getestet, ohne einen ausreichenden sebosuppressiven Effekt nachweisen zu können.

Unter **Spiro-nolacton** werden dosisabhängig Brustdrüsenverhärtungen, unregelmäßige Menstruationszyklen und erhöhter Kaliumspiegel beobachtet [59].

Systemische Kortikosteroide können bei sehr schweren entzündlichen Akneverlaufsformen wie Acne fulminans notwendig werden, um die überschießende immunologische Reaktion und initiale Progression unter Isotretinoin zu unterdrücken [44,60,61]. Die Kombination aus täglich 0,5–1,0 mg/kg Körpergewicht Isotretinoin und Prednisolon (30 mg/d) über einen Monat kann die Umwandlung der fulminanten Akne-Verlaufsform in eine gewöhnliche entzündliche Verlaufsform beschleunigen. Intrafokale Kortikosteroidinjektionen bei Fisteln, Abszessen und Narben sind nur zur Abschwächung der entzündlichen Reaktion sinnvoll. Bei Acne tarda kann eine niedrig-dosierte Prednisolontherapie (2,5–7,5 mg/d) oder äquivalentes Dexamethason den bestehenden adrenalen Hyperandrogenismus hemmen [62].

Neue Entwicklungen in der Aknetherapie [4]

Neue anti-entzündliche, perorale oder topische nicht-steroidale Antiphlogistika, wie die 5-Lipoxygenasehemmer, sind als wirksam bei entzündlichen Akne-Formen bewiesen und stellen eine mögliche gute therapeutische Alternative in der Zukunft dar [63,64]. Neue Isotretinoin-Formulierungen [65] und Isotretinoin-Metaboliten, neue Antibiotika mit starker anti-entzündlicher oder antiandrogener Aktivität [66,67], neue orale Kontrazeptiva [52,54,55,68–72], Insulin-Sensitizer [73], 5α -Reduktase-Inhibitoren [74,75] und Antisense-Oligonukleotide [76] könnten neue Zukunftsperspektiven in der Therapie der Akne anbieten.

Literatur

- Gollnick H, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol* 1991; 18: 489–499
- Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871–1876
- Zouboulis CC. Acne: Current aspects on pathology and treatment. *Dermatol Experiences* 1999; 1: 6–37
- Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37–53
- Cunliffe WJ, Eady EA. A reappraisal and update on the pathogenesis and treatment of acne. *Cur Opin Infect Dis* 1992; 5: 703–710
- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 206: 7–10
- Stern R. Medication and medical service utilization for acne 1995–1998. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1042–1048
- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997; 336: 1156–1162
- Zouboulis CC, Fimmel S, Ortmann J, Turnbull JR, Boschnakow A, Pochi PE. Sebaceous Glands. In: Hoath SB, Maibach H (Hrsg). *Neonatal Skin – Structure and Function*. 2nd ed. New York, Basel: Marcel Dekker, in press
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003; 206: 11–16
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance – A world wide problem. *Dermatology* 2003; 206: 54–56
- Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203: 277–279

- ¹³ Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 98–101
- ¹⁴ Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206: 24–28
- ¹⁵ Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, Scherbaum WA, Orfanos CE, McCann SM, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7148–7153
- ¹⁶ Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 2003; 206: 17–23
- ¹⁷ O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat* 1998; 9: 215–220
- ¹⁸ Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, Kligman AM, Leyden JJ, Lookingbill DP, Plewig G et al. Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 495–500
- ¹⁹ Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Gollnick H, Layton AM, Leyden JJ, Mascaro JM, Ortonne JP, Shalita A. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351–357
- ²⁰ Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54: 251–258
- ²¹ Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 57–61
- ²² Madden WS, Landells ID, Poulin Y, Searles GE, Smith KC, Tan JK, Toole J, Zip CM, Degreef H. Treatment of acne vulgaris and prevention of acne scarring: Canadian consensus guidelines. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 2–13
- ²³ Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology* 2003; 206: 68–73
- ²⁴ Gollnick HPM, Krauthaim A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206: 29–36
- ²⁵ Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998; 196: 119–125
- ²⁶ Orfanos C, Ehlert R, Gollnick H. The retinoids – at review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 459–503
- ²⁷ Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53: 358–388
- ²⁸ Brogden RN, Goa KE. Adapalene. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of mild to moderate acne. *Drugs* 1997; 53: 511–519
- ²⁹ Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 130–134
- ³⁰ Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 31–41
- ³¹ Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998; 196: 135–139
- ³² Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 51–55
- ³³ Chosidow O, Poli F, Naline E, Advenier C, Revuz J. Comedonal diffusion of minocycline in acne. *Dermatology* 1998; 196: 162
- ³⁴ Colvin JH, Sheth AP. Minocycline hypersensitivity syndrome with hypotension mimicking septic shock. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 295–298
- ³⁵ Kiessling S, Forrest K, Moscow J, Gewirtz A, Jackson E, Roszman T, Gobel J. Interstitial nephritis, hepatic failure, and systemic eosinophilia after minocycline treatment. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 36
- ³⁶ Seaman HE, Lawrenson RA, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The risk of liver damage associated with minocycline: a comparative study. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 852–860
- ³⁷ Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538–544
- ³⁸ Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 140–147
- ³⁹ Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292–296
- ⁴⁰ Lehucher-Cheyraç DS, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: at prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993; 186: 123–128
- ⁴¹ Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 390–393
- ⁴² Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RAS, Reichert U, Merk HF, Orfanos CE, Zouboulis CC. 13-*cis* Retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-*trans* retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 321–327
- ⁴³ Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: Which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 129: 297–301
- ⁴⁴ Karvonen SJ. Acne fulminans. Report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 572–579
- ⁴⁵ Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 333: 101–106
- ⁴⁶ Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599–606
- ⁴⁷ Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002; 204: 232–235
- ⁴⁸ Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1996; 132: 769–774
- ⁴⁹ Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206: 57–67
- ⁵⁰ Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism – Basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 992–1007
- ⁵¹ Shaw JC. Hormonal therapies in acne. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 865–874
- ⁵² Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 793–800
- ⁵³ Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 231–234
- ⁵⁴ van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithoecker R. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69: 2–15
- ⁵⁵ Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203: 38–44
- ⁵⁶ Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 148–152
- ⁵⁷ Schmidt JB. Other antiandrogens. *Dermatology* 1998; 196: 153–157
- ⁵⁸ Dodin S, Faure N, Cedrin I, Mechain C, Turcot-Lemay L, Guy J, Lemay A. Clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combined with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1995; 43: 578–582
- ⁵⁹ Lubbos HG, Hasinski S, Rose LI, Pollock J. Adverse effects of spironolactone therapy in women with acne. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1162–1163
- ⁶⁰ Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999; 141: 307–309
- ⁶¹ Bass D, Zouboulis CC. Behandlung der Acne fulminans mit Isotretinoin und Prednisolon. *Z Hautkr* 2001; 76: 473
- ⁶² Vexiau P, Baspeyras M, Chaspoux C, Foin N, Allaert FA, Abramovici Y. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 174–178
- ⁶³ Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemény L. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Acne. *Dermatology* 2003; 206: 96–105
- ⁶⁴ Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Picardo M, Camera E, Orth M, Orfanos CE, Cunliffe WJ. A new concept for acne therapy – A pilot study with Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* 2003; 139: im Druck
- ⁶⁵ Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, Lowe NJ, Jones TM, Stewart DM, Jarratt MT, Katz I, Pariser DM, Pariser RJ, Tschen E, Chalker DK, Rafal ES, Savin RP, Roth HL, Chang LK, Baginski DJ, Kempers S, McLane J, Eberhardt D, Leach EE, Bryce G, Hong J. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation ver-

- sus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 187 – 195
- ⁶⁶ Akamatsu H, Tomita T, Horio T. Effects of roxithromycin on the production of lipase and neutrophil chemotactic factor by *Propionibacterium acnes*. *Dermatology* 2002; 204: 277 – 280
- ⁶⁷ Inui S, Nakajima T, Fukuzato Y, Fujimoto N, Chang C, Yoshikawa K, Itami S. Potential anti-androgenic activity of roxithromycin in skin. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 147 – 151
- ⁶⁸ Lemay A, Dewailly SD, Grenier R, Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1990; 71: 8 – 14
- ⁶⁹ Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001; 76: 461 – 468
- ⁷⁰ Vree ML, Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphasic oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 108 – 114
- ⁷¹ Maloney M, Arbit D, Flack M, McLaughlin-Miley C, Sevilla C, Derman R. Use of a low-dose oral contraceptive containing norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the treatment of moderate acne vulgaris. *Clin J Women's Health* 2001; 1: 124 – 131
- ⁷² Lucky A, Henderson T, Olson W, Robisch D, Lebwohl M, Swinyer L. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 746 – 754
- ⁷³ Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999; 58: 41 – 46
- ⁷⁴ Chen W-C, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5 α -reductase system and its inhibitors; recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology* 1996; 193: 177 – 184
- ⁷⁵ Cilotti A, Danza G, Serio M. Clinical application of 5 α -reductase inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 199 – 203
- ⁷⁶ Fimmel S, Saborowski A, Bogdanoff B, Orfanos CE, Zouboulis CC. Inhibition of androgen receptor expression and of androgen activity on human sebocytes by antisense oligonucleotides. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129: 375