

# Akne ist nicht gleich Acne vulgaris

Harald P. Gollnick, Christos C. Zouboulis



Teilnahme nur im  
Internet möglich:  
[aerzteblatt.de/cme](http://aerzteblatt.de/cme)

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Akne ist im Jugendalter mit einer Prävalenz von nahezu 100 % die häufigste Dermatose dieser Altersgruppe. Etwa 60 % sind milde Verläufe, die keiner ärztlichen Behandlung bedürfen, sondern rezeptfreie Präparate nutzen. Die anderen 40 % stellen das eigentliche Aknekollektiv dar. Deren Krankheitsverlauf ist akut bis chronisch, wellenartig oder dramatisch entzündlich und kann rasch zur Vernarbung führen. Psychische Begleitkomplikationen sind häufig. Die Therapie hat sich aufgrund erweiterter medikamentöser und physiko-chemischer Möglichkeiten sowie evidenzbasierter Leitlinien deutlich verbessert.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche und eigene klinische und wissenschaftliche Erfahrungen.

**Ergebnisse:** Während die Acne vulgaris Grad I–II in der Regel keine therapeutisch schwierige Situation in der Adoleszenz darstellt, sind die höheren Schweregrade III und IV sowie Acne conglobata verbunden mit unterschiedlichen Konstellationen von Akuität, Vernarbung, Entzündung und psychischer Begleitkomplikation oft eine Herausforderung. Häufig muss in diesen Fällen die systemische Therapie mit Tetracyklinen insbesondere aufgrund ihrer paraantibiotischen, antientzündlichen Wirkung eingesetzt werden. Schwere Verläufe benötigen eine Therapie mit Isotretinoin. Frauen profitieren von antiandrogen wirksamen Kontrazeptiva. In der Erhaltungstherapie ist die Unterdrückung der Mikrokomedobildung als Vorläuferläsion mit Retinoiden oder Azelainsäure wichtig.

**Schlussfolgerungen:** Je nach Schweregrad gibt es verschiedene wirksame Therapieoptionen.

### ► Zitierweise

Gollnick HP, Zouboulis CC: Not all acne is acne vulgaris. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 301–12.  
DOI: 10.3238/arztebl.2014.0301

**P**olymorphes Erscheinungsbild (*Abbildung 1*), verschiedene Schweregrade, akute wie chronische Verläufe und zahlreiche Subtypen gehören zum Krankheitsbild der Akne, wie auch ein weites topisches und systemisches Spektrum von Pharmakotherapeutika. Von der Öffentlichkeit und vielen Nicht-Dermatologen wird Akne immer noch als milde und innerhalb von Monaten bis zwei Jahren spontan und schnell abheilende Hauterkrankung gesehen. Eine Studie an 504 Kunden in 48 Apotheken deutschlandweit, die die zur Selbstbehandlung bei milder Akne erworbenen Präparate erfasste, zeigte, dass 35,3 % der Patienten der Empfehlung des Apothekers (22,5 %) oder einer anderen Person (3,3 %) folgten, 9,2 % führte eine Selbstmedikation durch (e1). Aber diese milde, sogenannte physiologische, Akne, die mit wenigen „Pickeln“ und „Mitessern“ einhergeht (ungefähr 60 %) und in der Regel durch rezeptfreie Produkte selbst therapiert wird, ist nicht Gegenstand dieses Artikels, sondern die eigentlichen 40 % ärztlicherseits behandlungsbedürftiger, sogenannter klinischer, Akne, mit der Patienten sich primär bei Hautärzten (93 %) und anderen Disziplinen, die gelegentlich Akne sehen, vorstellen (Allgemeinärzte [6,3 %] und Kinderärzte [0,6 %] nach [e2]). Darüber hinaus spiegelt sich die Komplexität der Akne weniger in der sogenannten Acne vulgaris wider, unter der man eine Acne papulo-pustulosa vom Schweregrad I–II nach Plewig und Kligman versteht, sondern in den entzündlichen Verläufen mit höheren Schweregraden bis hin zur nodulären Akne (Acne conglobata), oder der infantilen Akne, der juvenilen Akne sowie der Acne tarda jenseits des klassischen Aknealters (> 25 Jahre) (1, 2). Zudem gibt es komplexe Verläufe im Rahmen von Syndromen, hormonellen Störungen, medikamentöser Induktion oder Provokation beziehungsweise kontinuierlichen Promotion (3, e3). Vielfältige akneiforme Dermatosen einschließlich des jüngst berichteten PRIDE-Syndroms unter Ki-

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. med. Gollnick

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau; Prof. Dr. med. Dr. h.c. Zouboulis

## Akne

Ein polymorphes Erscheinungsbild, verschiedene Schweregrade, akute wie chronische Verläufe und zahlreiche Subtypen gehören zum Krankheitsbild der Akne.

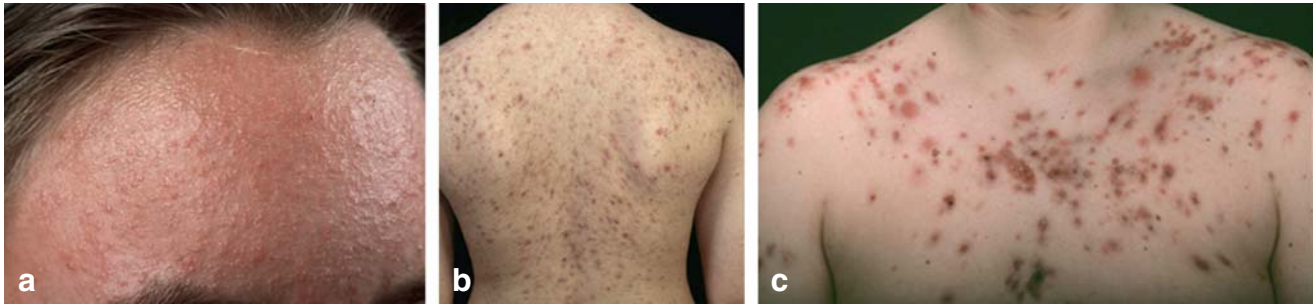


Abbildung 1: Die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Acne vulgaris [aus (e1)]

**TABELLE 1**

**Akne als chronische Erkrankung nach den Kriterien der WHO\***

Aspekte	Akne	Atopische Dermatitis
Hauptmerkmal	Entzündung	Entzündung
Dauer	> 3 Monate bis zu 10–30 Jahre	> 3 Monate bis zu 5–40 Jahren
genetischer Hintergrund	+, langer Verlauf, polygen	+, polygen
Erstmanifestationsalter	ungefähr 10	ungefähr 1
spontane Abheilung	> 80 % (3. Lebensdekade)	> 80 % (2. bis 3. Dekade)
Rezidive	häufig	häufig
Beratung	Intervalle/Jahre	Intervalle/Jahre
Therapie	lang/Intervall	lang/Intervall
soziale Betreuung	+	+
psychologische Betreuung	wichtig	wichtig
Erkrankungsnarben anatomisch psychisch	+ +	+ +

\*aus Gollnick et al. (7)

naseinhibitoren sind neben der klassischen Rosazea, der perioralen Dermatitis sowie der gramnegativen Follikulitis abzugrenzen.

Patienten mit klinischer Akne benötigen wegen des Schweregrades oder der Dauer der Erkrankung eine medikamentöse Therapie. Mit 22–32 % ist Akne die häufigste dermatologische Diagnose und eine der häufigsten Gründe ärztlicher Konsultation (1,1 % überhaupt) (3).

**Häufigkeit**

Mit 22–32 % ist Akne die häufigste dermatologische Diagnose und eine der häufigsten Gründe ärztlicher Konsultation (1,1 %) überhaupt.

Darüber hinaus stellt die klinische Akne ein sozioökonomisches Problem dar. Nach einer Versorgungsstudie in den USA war Akne bereits im Jahr 1995 die führende dermatologische Diagnose mit 10,2 Millionen Fällen (25,4 % der dermatologischen Diagnosen aller Ärzte) (4). Die Patienten erhielten 6,5 Millionen Rezepte für eine systemische Anti-Aknetherapie (Antibiotika oder Isotretinoin) pro Jahr im Wert von mehr als einer Milliarde US-Dollar. Im Jahr 2001 wurden 2,1 Milliarden Euro für Aknemedikamente weltweit ausgegeben, dies sind 18,3 % der jährlichen Gesamtkosten zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen. 2004 waren die direkten Ausgaben in den USA bereits auf über 2,2 Milliarden US-Dollar gestiegen (e4).

Der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn in den letzten 20 Jahren hat erheblich zum Verständnis der Pathogenese und Optimierung der Aknetherapie beigetragen (4–6). Umfangreiche epidemiologische, sozioökonomische und psychologische Aspekte der Akne sind inzwischen parallel ausführlich untersucht worden (7–12).

**Lernziele**

- Klassifikation der klinischen Akne nach Schweregraden als Voraussetzung für die Therapiewahl
- Leitliniengerechter Einsatz der topischen Basispräparate und Systemtherapeutika sowie ihrer Kombinationen
- Berücksichtigung der psychosomatischen und psychiatrischen Komplikationen der Akne, der besonderen Aknevarianten und der Adhärenzfähigkeit der jungen Patienten zur Therapie.

**Behandlungskosten**

Nach einer Versorgungsstudie in den USA war Akne bereits im Jahr 1995 die führende dermatologische Diagnose mit 10,2 Millionen Fällen und 25,4 % der dermatologischen Diagnosen aller Ärzte.

**Methode**

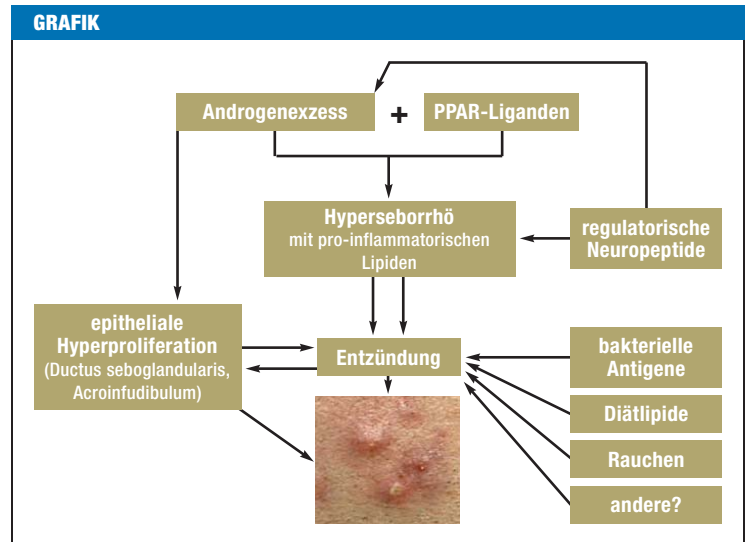
Erfahrungen der Autoren, die Erstellung der S2k- und S3-Leitlinien zur Akne, zahlreiche eigene experimentelle und klinische Studien sowie eine breite nationale und internationale selektive Literaturrecherche wurden bei der Entstehung des Beitrages berücksichtigt.

**Epidemiologie**

Akne ist eine Volkskrankung (8, 10, 13), wobei jedoch von einer bevölkerungsbezogenen Prävalenz von fast völlig aknefreien Schulkindern im ländlichen Brasilien (e5) bis zu 100 % bei Schülern und Jugendlichen in England berichtet wurde (e6). Die Akneprävalenz zeigt einen signifikanten Gipfel zwischen dem 14. Lebensjahr und dem Beginn des 3. Lebensjahrzehnts (8, 9).

Dabei ist davon auszugehen, dass bis zu 20–40 % der Fälle über das 25. Lebensjahr hinaus persistieren können. Bei 48 665 Angestellten in Deutschland wurde eine Gesamtprävalenz der Akne von 4,2 % nachgewiesen (9); in der Subanalyse der Altersgruppe von 16–20 Jahren war die Prävalenz 24,8 %. Andere Studien zeigen eine Prävalenz bei Adoleszenten zwischen 9 und 20 Jahren von bis zu 95 %, allerdings ohne Abgrenzung der klinischen von der sogenannten physiologischen Akne. Bereits 1931 wurden aus der Schweiz Prävalenzen bei jugendlichen Männern zwischen 88–99 % und Frauen zwischen 88–97 % berichtet (e7). Ähnliche Zahlen finden sich in England aus dem Jahr 1971 (e6) und in Schweden in größeren Schulgruppen bei 15- bis 16-Jährigen eine Prävalenz klinischer Akne von 50–54 % bei Jungen beziehungsweise 37–39 % bei Mädchen (e8, e9). Die Prävalenz der mittelschweren bis schweren Verlaufsform wurde bei 15- bis 24-Jährigen mit ca. 14 % berechnet (e10).

In einer bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studie in Hamburg lag die Prävalenz bei 29,9 % beziehungsweise 23,7 % für Männer und Frauen bei einem medianen Gruppenaltersschnitt von 42 Jahren (e11). Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass gerade der Anteil von Frauen mit einer sogenannten Spättyp-Akne jenseits 25 Jahren inzwischen bis zu 40 % beträgt wird, der Zeitpunkt bei dem der natürliche Verlauf der Akne seine eigentliche Regression zeigt (e12). Drei gut dokumentierte Studien weisen Inzidenzen zur Spättyp-Akne vor allem mit einer familiär genetischen Prävalenz von



**Moderne Aspekte der Aknepathogenese.** Androgene, Lipid-Liganden der Peroxisom-Proliferation-aktivierenden Rezeptoren (PPAR), regulierende Neuropeptide mit hormoneller und nicht-hormoneller Aktivität und Umweltfaktoren führen zu Hyperseborrhö, epithelialer Hyperproliferation im Ductus seboglandularis und dem Acroinfundibulum und zur Expression von pro-entzündlichen Chemokinen/Zytokinen, die die Entwicklung von Komedonen und entzündlichen Effloreszenzen stimulieren (aus [4]).

50–53 % nach (e13–e15). Prospektive Kohortenstudien in China (e16), Frankreich (e17) und Großbritannien (e14) zeigen bei familiärer Disposition schwere Akneverläufe und Aknepersistenz bis ins 3. Lebensjahrzehnt (Odds Ratio 3,5). Familiäre Disposition und insbesondere Erkrankung der Mutter sind signifikant mit einem schweren Verlauf der Akne assoziiert (10).

Zwillingsstudien bei homozygoten Paaren ergeben gleiche Sebumexkretionsraten von bis 98 % (e18). In einer Studie an 458 homozygoten und 1 099 heterozygoten Zwillingen konnten 81 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI], 73–87 %) in Hinsicht auf die Erkrankungsvarianz genetischen Faktoren zugerechnet werden, hinsichtlich Umwelteinflüssen beziehungsweise Epigenetik zu 19 % (e19). Externe Einflussfaktoren, wie androgene Hormone, Leistungssport, Nikotin und Ernährungsfaktoren mit hohem hyperglykämischen Index, tragen zur Persistenz und Verstärkung der natürlichen Akneverläufe bei (4, 5, 8). Gut dokumentierte große Kohortenstudien zeigen jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer Adipositas und Akne,

**Prävalenz der Akne**

In einer bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studie in Hamburg lag die Prävalenz bei 29,9 % beziehungsweise 23,7 % für Männer und Frauen bei einem medianen Gruppenaltersschnitt in der Studie von 42 Jahren.

**Klinischer Verlauf**

Für viele Aknepatienten haben sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs unterschiedliche Muster herausgestellt.

**TABELLE 2**

**Zusammenfassung von Therapieempfehlungen auf der Basis der europäischen S3-Leitlinie**

Evidenzstärken	Komedonen Akne	milde bis moderate papulo-pustulöse Akne	schwere papulo-pustulöse / papulo-pustulöse nodöse Akne	schwere nodöse Akne / Akne conglobata <sup>*4</sup>
starke Evidenz für Empfehlung (A)	keine Evidenz	Adapalene + BPO (f. c.) oder BPO + Clindamycin (f. c.) (1a)	Isotretinoin <sup>*1</sup> (3b)	Isotretinoin <sup>*1</sup> (1b)
mittlere Evidenz für Empfehlung (B)	topisches Retinoid <sup>*3</sup> (2b)	Azelainsäure oder BPO oder topisches Retinoid <sup>*3</sup> oder systemisch Antibiose <sup>*2</sup> plus Adapalene <sup>*5</sup> (2b)	systemisch Antibiose plus Adapalene <sup>*5</sup> oder systemisch Antibiose plus Azelainsäure <sup>*8</sup> oder systemisch Antibiose plus Adapalene + BPO (f. c.) (2b)	systemisch Antibiose <sup>*10</sup> plus Azelainsäure (2b)
niedrige Evidenz für Empfehlung (C)	Azelainsäure oder BPO (3b)	Blaulicht oder oral Zink oder topisch Erythromycin plus topisch Isotretinoin (f. c.) oder topisch Erythromycin plus Tretinoin (f. c.) oder systemisch Antibiose <sup>*2</sup> , plus BPO <sup>*7</sup> oder systemisch Antibiose <sup>*2, *10</sup> plus Azelainsäure oder systemisch Antibiose <sup>*2, *10</sup> plus Adapalene plus BPO (f. c.) <sup>*9</sup> (3b)	systemisch Antibiose <sup>*5</sup> plus BPO <sup>*7</sup> (3b)	systemisch Antibiose <sup>*10</sup> plus BPO <sup>*7</sup> oder systemisch Antibiose <sup>*10</sup> plus Adapalene <sup>*5, *9</sup> oder systemisch Antibiose <sup>*10</sup> plus Adapalene + BPO O (f. c.) <sup>*9</sup> (3b)
Alternativen für weibliche Patienten	siehe oben	siehe oben	hormonell Antiandrogene + topische Therapie oder hormonell Antiandrogen plus systemisch Antibiose <sup>*6</sup> (3b)	hormonell Antiandrogene + systemische Antibiose <sup>*6</sup> (3b)

<sup>\*1</sup> Einschränkungen, die den Einsatz einer niedrigeren Stufe der Evidenz als „first line“ notwendig machen könnte (zum Beispiel Kosten/Rückerstattung/lokale gesetzliche Einschränkungen/Vorhandensein bzw. Zulassungsstatus/Interaktionen/Nebenerkrankungen/Allergien/Intoleranzen).  
<sup>\*2</sup> Im Falle ausgedehnten Befalls auch über das Gesicht hinaus/mittlerer Schweregrad kann initial systemische Antibiose notwendig werden.  
<sup>\*3</sup> Adapalene ist gegenüber Tretinoin/Isotretinoin zu bevorzugen (siehe Chapter 9.1 JEADV 2012 Supplement).  
<sup>\*4</sup> Systemische Gabe von Kortikosteroiden kann erwogen werden.  
<sup>\*5</sup> Doxzykline und Lymezykline (see Chapter 9.2 JEADV 2012 Supplement).  
<sup>\*6</sup> niedriger Empfehlungsgrad  
<sup>\*7</sup> indirekte Evidenz aus einer Studie einschließlich Chlorhexidin auf Basis Expertenempfehlung  
<sup>\*8</sup> indirekte Evidenz bezüglich nodöser Akne und Acne conglobata auf Basis von Expertenempfehlung  
<sup>\*9</sup> indirekte Evidenz von schwerer papulo-pustulöser Akne  
<sup>\*10</sup> Nur solche Studien wurden bezüglich systemischer Antibiose nach Expertenmeinung relevant gefunden wie: systemische Antibiose + Adapalene, Isotretinoin und Tretinoin (Kombinationsbehandlung)  
 f.c.: fixe Kombination; BPO, Benzoylperoxid  
 Adaptiert nach Nast et al.: JEADV 2012, 26 (Suppl. 1), 1–2;

sondern weisen daraufhin, dass das „Was“ in der Ernährung von entscheidender Bedeutung ist. In der Glasgow-Alumni-Kohortenstudie wurden Studenten mit Akneanamnese hinsichtlich Inzidenz und Mortalität verglichen: Bei positiver Akneanamnese war auffälligerweise eine koronare Herzerkrankung deutlich reduziert, jedoch das Risiko für Prostatakrebs erhöht (e20).

**Klinischer Verlauf**

Für viele Aknepatienten haben sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs unterschiedliche Muster herausgestellt. Der häufigste Verlauf der Akne ist ein langsames Ansteigen der klinischen Zeichen, welches Monate bis ein Jahr betragen kann, dann eine kontinuierliche Phase mit einzelnen wellenartigen Spitzen und schließlich eine langsame Regression zum Ende

**Starke Evidenz für milde bis moderate papulo-pustulöse Akne**

Für Adapalene + BPO (fixe Kombination) oder BPO + Clindamycin (fixe Kombination) besteht in der Therapie der milden bis moderaten papulo-pustulösen Akne eine starke Evidenz.

**Therapeutische Alternativen für weibliche Patienten**

Hormonelle Antiandrogene und systemische Antibiose sind (mit fixen TOP-Kombinationen) eine Therapiealternative für weibliche Patienten mit schwerer nodöser Akne und Acne conglobata.

des zweiten und der ersten Hälfte des dritten Lebensjahrzehnts zeigt. Dieser klassische Verlauf hat verschiedene Variationen, die mit raschem Anstieg der Entzündung und des Schweregrades einhergehen, ein Plateau erreichen und in Abhängigkeit von der topischen und systemischen therapeutischen Intervention ondulierend verlaufen, bis letztlich wiederum die natürliche Regression eintritt (1, 7). Desaströs sind solche Verläufe, die dramatisch schnell mit hoher Inflammation einhergehen, sehr schnell zur Vernarbung neigen und mit dem klinischen Verlaufstyp Acne papulo-pustulosa nodosa (Grad IV) und/oder der Acne conglobata assoziiert sind. Immer ist der Krankheitsverlauf individuell und vom Interventionsprinzip abhängig. Dann wiederum gibt es Verläufe, die unter dem klassischen Bild der Acne vulgaris, entsprechend einer Acne papulo-pustulosa Grad I–II nach Plewig und Kligman, oder chronisch inflammatorisch nach Grad III erfolgen. Oft reicht in ersteren Fällen eine kontinuierliche, über Jahre gehende topische Behandlung aus. Schließlich gibt es Verläufe, die nach langer milder Form plötzlich und deutlich um das 17.–18. Lebensjahr besonders bei Jungen an Schwere zunehmen. Zwar sind alle Verläufe, die um die Pubertät herum beginnen, mit der Androgenproduktion [Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S)] assoziiert, jedoch gibt es keine Untersuchung, die im Längsschnitt über Jahre vom Zeitpunkt vor, zu Beginn und im Laufe der Pubertät Zusammenhänge klassischer Akne zu pathologischen Androgenspiegeln hergestellt hätte. Nur jenseits des Aknealters im dritten Lebensjahrzehnt findet sich betont bei Frauen ein höherer DHEA-S-Spiegel. Im Weiteren kommt mehr und mehr zum Ausdruck, dass Akne keine kurzfristige Erkrankung ist, sondern einen chronischen Verlauf zeigt (7), der sich in einem durchgehenden, langfristigen, über Jahre entzündlichen Muster widerspiegelt: Verläufe mit deutlicher Besserung und schwerem Rückfall, plötzliche Ausbrüche oder langsamer Wiederbeginn werden beobachtet. Letztlich von großer Bedeutung sind die psychologischen und sozialen Komplikationen für das Individuum in seinem persönlichen Umfeld, wie der Familie und Partnerschaft, in der Schule oder im Beruf als Lehrling oder zu Beginn des Studiums (11). Aus diesem Grund ist in den letzten Jahren Akne auch als eine chronische inflammatorische Erkrankung eingeordnet worden, ähnlich dem Verlauf der atopischen Dermatitis (7) (Tabelle 1). Der Verlauf der Erkrankung ent-

**TABELLE 3**

**Unerwünschte Wirkungen der topischen Aknetherapie**

	Erythem	Prickeln/ Brennen	Desquamation	Xerosis	Bakterielle Resistenz
Tretinoin 0,05 %* <sup>1</sup>	+++	++	++	++	–
Tretinoin 0,025 %* <sup>1</sup>	++	++	+	+	–
Isotretinoin	+	+	+	+	–
Adapalene	+	+	+	+	–
Azalainsäure	(+)	++	–	+	–
Benzoyl- peroxid* <sup>3</sup> 2,5 %	+	+	+	++	–
Benzoyl- peroxid* <sup>3</sup> 5 %	++	++	+	++	–
Erythromycin* <sup>2</sup> / Clindamycin* <sup>2</sup>	–	–	–	–	+++ ++(+)

\*<sup>1</sup> Neue retardierte Formulierungen haben deutlich geringere lokale Irritation

\*<sup>2</sup> Resistenzbildung gilt für die Monotherapie

\*<sup>3</sup> neue Galeniken haben geringere Irritation. Alle BPO- (Benzoylperoxid)-Präparate können bleichen. ( ) selten

spricht dabei den Definitionen zur Chronizität sowohl der älteren als auch der derzeit gültigen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (7). Insbesondere der Anstieg der Zahl von Aknepatienten jenseits des klassischen Akneexpressionszeitpunktes, wie die Acne tarda (14, e11), nimmt zu. Hier werden auch Fälle gefunden, die zwar in eine natürliche Regression übergegangen sind, dann jedoch erneut im zweiten Teil des dritten Lebensjahrzehnts wieder aufflackern, solche, die nicht zur Abheilung kommen, und solche, die erstmalig im dritten Lebensjahrzehnt sich bemerkbar machen. Auffallend häufig sind hierunter Frauen, die seit Pubertätsbeginn eine hormonelle Antikonzeption erhalten haben und dann im dritten Lebensjahrzehnt bei Kinderwunsch die Pille absetzen und nach wenigen Monaten über zunehmende Seborrhö und das Auftreten einer Akne unterschiedlichen Schweregrades berichten (e11).

**Pathogenese**

Zur Entstehung der Akne tragen nach der klassischen Lehre eine erhöhte Talgdrüsenaktivität mit Seborrhö, gestörte follikuläre Differenzierung mit verstärkter Verhornung, mikrobielle Hyperkolonisation sowie

**Chronischer Verlauf**

**Akne ist keine kurzfristige Erkrankung, sondern zeigt einen chronischen Verlauf, der sich in einem durchgehenden, langfristigen, über Jahre entzündlichen Muster widerspiegelt.**

**Pathogenese**

**Neben der genetischen Disposition spielen neben Androgenen, proinflammatorische sebozytäre Lipid-Liganden der Peroxisom-prolierierenden aktivierenden Rezeptoren (PPAR) und entzündliche Signalwege eine wichtige Rolle.**

**TABELLE 4**

**Nebenwirkungsprofil der zur Behandlung der Akne eingesetzten oralen Antibiotika**

	Tetrazykline	Doxyzyklin	Minozyklin	Erythromycin
gastrointestinale Symptome	+	+	+	+
vaginale Candidiasis	+	+	+	+
Ösophagitis	(+)	(+)	-	-
Phototoxizität	+	(+)	(-)	-
Hyperpigmentierung	-	-	+	-
Medikamenten-induzierter Lupus erythematodes	-	-	+	-
cholestatische Hepatitis, Pankreatitis, pseudomembranöse Colitits	(+)	(+)	+	((+))
Exanthem	(+)	(+)	(+)	(+)
Kopfschmerz	+	+	+	((+))

( ) selten, (( )) sehr selten

Entzündungsreaktionen mit variierenden Reaktionen des adaptiven Immunsystems bei. Neue Forschungsergebnisse haben die klassische Sicht zur Aknepathogenese durch die Identifizierung übergeordneter Mechanismen modifiziert.

Neben der genetischen Disposition spielen neben Androgenen, proinflammatorische sebozytäre Lipid-Liganden der Peroxisom-proliferierenden aktivierenden Rezeptoren (PPAR) und entzündliche Signalwege eine wichtige Rolle, wobei möglicherweise neuroendokrine Regulationsmechanismen, Ernährungs- und exogene Faktoren an diesem multifaktoriellen Prozess beteiligt sein können (3–5) (*Grafik*).

**Zyklischer Prozess des Talgdrüsenfollikels und Startsignal der Entzündungskaskade**

Die Hyperproliferation des follikulären Epithels führt zur Bildung von Mikrokomedonen. Diese stellen die initiale noch makroskopisch unsichtbare Akneeffloreszenz auch in der an sich noch normal aussehenden Haut des Aknepatienten dar (e21). Der Talgdrüsenfollikel könnte möglicherweise einem zyklischen Prozess unterliegen, der zu einer natürlichen Resolution der Mikrokomedonen führt (e22–e25). Bioaktives Interleukin (IL)-1 wird in offenen Komedonen bei unbehandelten Patienten gefunden (e26). Allerdings gibt es keine Korrelation zwischen dem Zytokinniveau und der Anzahl folli-

kulärer Mikroorganismen. Eine Überstimulation des präklinischen entzündlichen Prozesses oder ein Fehler der negativen Feedback-Regulation können Hauptgründe für die Unterbrechung des normalen zyklischen Prozesses im Talgdrüsenfollikel und für die Entwicklung einer klinisch relevanten follikulären Entzündung bei Akne sein (4, 6).

**Ätiologische Faktoren**

Androgene – vor allem DHEA-S – spielen eine wesentliche Rolle in der initialen Aknepathogenese, sowohl bei der Zunahme des Talgdrüsenvolumens als auch bei der Talgproduktion (14, e27, e28). Darüber hinaus stimulieren Androgene auch die Proliferation der Keratinozyten des Ductus seboglandularis (Vorläuferstammzelle) und des Infrainfundibulum (e29–e31). Bei Hyperandrogenismus kommt es zu einer gesteigerten Talgproduktion und einer unterschiedlich schweren Akne (e32). Eine androgenunempfindliche Haut produziert keinen Talg und entwickelt keine Akne (e33, e34). Ohne Androgenrezeptoren an den Follikeln entwickelt sich zwar eine Seborrhö aber kein Komedo und keine entzündliche Akneeffloreszenz (Beispiel: familiäre nävoide Talgdrüsenhyperplasie).

Die Lipidsynthese benötigt Androgene und Peroxisom-Proliferation-aktivierende Rezeptoren (PPAR) (e35). Neuropeptide (mit hormoneller und nicht-

**Ätiologische Faktoren**

Androgene – vor allem DHEAS – spielen eine wesentliche Rolle in der initialen Aknepathogenese, sowohl bei der Zunahme des Talgdrüsenvolumens als auch bei der Talgproduktion.

**Hormonstatus**

Es findet sich eine erhöhte Expression von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), während adrenales Dehydroepiandrosteron (DHEA) eine Entzündung im Talgdrüsenfollikel initiieren kann.



**Abbildung 2:**  
Acne conglobata vor (links) und einen Monat nach einer insgesamt sechsmonatigen Isotretinoin-Therapie (rechts) [aus e74]

hormoneller Aktivität) können die Entwicklung der klinischen Entzündung bei Akne kontrollieren (neurogene Mitkontrolle?) (15). Substanz-P wird in zahlreichen immunreaktiven Nervenfasern der Aknehaut nachgewiesen (e36), und Talgdrüsen reagieren mit der Synthese der inaktivierenden neutralen Endopeptidase.

Es findet sich eine erhöhte Expression von Corticotropin-Releasing Hormon (16), während adrenales Dehydroepiandrosteron eine Entzündung im Talgdrüsenfollikel initiieren kann (e37–e39).

In jüngster Zeit ist eine Ernährungshypothese bei der Akneentstehung generiert worden (e40–e44). Die Beziehung zwischen Hyperinsulinämie und gesteigertem IGF-1 und erniedrigtem IGF-BP wird zunehmend durch kontrollierte Kohortenstudien untersucht. Die Rolle täglich gerauchter Zigaretten und dem Schweregrad der Akne ist noch strittig (e11, e20, e45, e46).

Die Chemokin-/Zytokin-Synthese wird in Keratinozyten über Aktivierung des Toll-like-Rezeptors-2 durch bestimmte *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)-Stämme stimuliert. (e62–e64). Als relevantes Pathogen muss *P. acnes* erst einen Biofilm aufbauen und spielt dann in der Unterhaltung der Entzündung eine wichtige Rolle (e50, e51).

## Therapie

Die Therapie der Akne hat erst spät von der Entwicklung neuer topischer und systemischer Medikamente profitiert (17, e52–e54). Nach Tretinoin 1962 kamen in den 1980er und 1990er Jahren weitere topische Retinoide hinzu, nämlich Isotretinoin sowie Adapalene. Letzteres ist ein Retinoid (RAR/RXR/VDR) entstanden durch das bessere Verständnis des zytoplasmatischen und nukleären Retinoid-Transports, der Transformation beziehungsweise Genexpression (18). Mitte der 1980er Jahre wurde die Di-Carbonsäure Azelainsäure in die topische Therapie eingeführt. Der Einsatz systemischer Antibiotika bei der Akne beruht insbesondere auf der Kenntnis, experimentell erzeugte Pustulationen der Haut durch orale Tetracycline zu hemmen (19). Zunächst aber stand die Unterdrückung von *P. acnes* im Vordergrund. Heute befindet sich diese Indikation in einem Paradigmenwechsel, weil man zu einer subantimikrobiellen Dosierung von 40 mg/Tag mittels retardierter Formulierung übergeht, das heißt, die parantibiotischen, antientzündlichen Wirkungen dieser Substanzen (Doxozyklin, Minozyklin) ausnutzt (e55). Orales Erythromycin ist fast ausschließlich für die schwere Akne in der Schwangerschaft reserviert (1, 2). Mit der Entwicklung der antiandrogen wirksa-

## Geschichte der Therapie

Die Therapie der Akne hat erst spät von der Entwicklung neuer topischer und systemischer Medikamente profitiert.

## Orales Erythromycin

Orales Erythromycin ist fast ausschließlich für die schwere Akne in der Schwangerschaft reserviert.

**TABELLE 5**

**Ergebnisse der Isotretinointherapie bei schwerer Akne\*<sup>1</sup>**

Quelle	Patienten (n)	Aknetyp	Dosis	Therapiedauer (Monate)	Ergebnis	Grad der Empfehlung/Evidenzebene
Goldstein et al., 1982 (e59)	7	schwere Akne nodosa	1 mg/kg KG/d	4	gesamt: 47,2 % Reduktion der Läsionen, bei 2/7 Patienten keine Besserung	C/4
Jones et al., 1983 (e60)	76	schwere Akne nodosa	0,5 mg/kg KG/d	4	90 % Besserung – 70 % Reduktion des Akneschweregrades – 66,6 % keine Rezidive	C/4
Hennes et al., 1984 (e61)	87	Acne conglobata	1 mg/kg KG/d	3	96 % Remission nach 6 Monaten, 81 % Remission nach 12 Monaten	B/3b
			0,2 mg/kg KG/d	3		
			0,5 mg/kg KG/d	4	84 % Remission nach 6 Monaten, 47 % Remission nach 12 Monaten	C/4
			0,2 mg/kg KG/d	6	74 % Remission nach 6 Monaten, 37 % Remission nach 12 Monaten	C/4
Harms et al., 1986 (e62)	89	schwere Akne	keine Angaben	keine Angaben	85 % Remission nach 6–47 Monaten (83 % Männer, 91 % Frauen) – Rezidive bei niedrigerer kumulativer Dosis und jungem Alter	C/4
Cunliffe und Norris, 1987 (e63)		schwere Akne	1 mg/kg KG/d	4	Persistenz/Rezidive bei jüngeren Probanden (14–19 Jahre), kurzer Erkrankungsdauer, Akne am Stamm, erneuter Seborrhö nach Therapie	C/4
Chivot und Midoun, 1990 (e64)	172	schwere Akne	keine Angaben	keine Angaben	79 % Remission nach 12–41 Monaten – Rezidivrate abhängig von Schweregrad der Akne, Patientenalter, Erkrankungsdauer nach der Behandlung, Gesamtdosis, Tagesdosis und der Dauer der Behandlung	C/4
Layton et al., 1993 (e65)	88	Akne (langzeitig)	0,5–1 mg/kg KG/d	4	61 % Remission nach 36 Monaten	C/4
Lehucher-Ceyrac und Weber-Buisset, 1993 (e66)	237	Acne nodulocystica	0,5–1 mg/kg KG/d	bis 108	71 % Remission – 86 % nach einem Jahr, 60 % nach drei Jahren und 52 % nach fünf Jahren	C/4
Lehucher-Ceyrac et al., 1999 (e67)						C/4
Shahidullah et al., 1994 (e68)	250	Acne nodulocystica	0,33–1 mg/kg KG/d	1–12	94 % Remission nach 6 Monaten	C/4
Goulden et al., 1997 (e69)	80	Akne resistent auf systemische Antibiotika	0,5 mg/kg KG/d	6 (1 Woche alle 4 Wochen)	61 % Remission nach 12 Monaten – Rezidivrate abhängig von der Sebumsekretionsrate – Rezidivrate abhängig vom Patientenalter und Erkrankungsdauer	C/4
Quereux et al., 2006 (e70)	52	mäßige bis schwere Akne	0,3–1 mg/kg KG/d		prospektive Studie (2 Jahre) – 48 % Remission – Rezidivrate abhängig von Seborrhö nach Behandlung, vielen oberflächlichen entzündlichen Läsionen in jungem Alter, Familienanamnese, präubertärer Akne	B/3b

\*<sup>1</sup> aus Zouboulis (e56)

**Indikation von Isotretinoin**

Einsatz bei schwerer nodöser und schwerer papulo-pustulöser Akne Grad IV sowie bei Versagen systemischer Antibiotika.

**Remissionszeiten nach Isotretinoin**

Etwa 20 bis 30 % der Patienten haben nach einem Jahr einen Rückfall. Einflussfaktoren sind Alter und Dosis. Eine niedrige Dosis hat höhere Rezidivraten.

men Substanzen Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat standen weitere Substanzen für die schwere Akne bei der Frau zur Verfügung (14, 20). Die Weiterentwicklung des Spironolacton-Derivates Drospirenon war der letzte große Fortschritt, der jedoch durch jüngste Berichte zum erhöhten Thromboserisiko unter diesem Pillentyp der IV. Generation einen Rückschlag erlitten hat.

Zunehmende Resistenzentwicklungen von *P. acnes* stehen im Fokus weltweiter Anstrengungen, topische Antibiotika durch BPO, topische Retinoide und Azelainsäure oder in Kombinationen zu ersetzen (17, 19). Da es sich bei der Akne um eine Erkrankung handelt, die stets zu Rückfällen führt, galt es, durch eine Erhaltungstherapie die Mikrokomedobildung als Vorläufer entzündlicher und nicht-entzündlicher Akneeffloreszenzen zu unterdrücken, was im letzten Jahrzehnt in zahlreichen evidenzbasierten Studien mittels Retinoiden gelungen ist (1, 2, 18). Physikalische und chemische Methoden sind hinsichtlich evidenzbasierter Studien für die interventionelle Aknebehandlung kaum oder ungenügend untersucht (21). Bestrahlung mit Blau- oder Blau-Rot-Licht zerstört *P. acnes* über die ihm eigene Porphyrinaktivierung und führt so zur Selbsttötung. UVA-Strahlung selbst ist komedogen, UVB-Strahlung obsolet. Die Effekte einer interventionellen Therapie mit Lasern, chemischen Peelings, Fillern oder der photodynamischen Therapie sind nicht ausreichend belegt (21–23) (Tabelle 2). Letztere sind jedoch in besonderer Weise für die Spätfolgen der Akne, der hyper- und atrophischen Narben sowie für die Behandlung der postinflammatorischen Hyperpigmentierung geeignet. Die im Jahr 2001 gegründete Welt-Aknekonferenz (Global Alliance for Better Outcomes in Acne), organisiert über Regionalkonferenzen in Asien, Süd- und Nordamerika und Europa und Gründung von Aknearbeitsgruppen auf nationaler Ebene eine kontinuierliche Entwicklung von Leitlinien und evidenzbasierten Studien. Die 2010 veröffentlichte S2-K-Leitlinie zur Akne in Deutschland (1) war Basis für die 2012 veröffentlichte europäische S3-Leitlinie, die jetzt zur globalen Leitlinie erhoben wird (2). Der hier wiedergegebene Stand der Empfehlungen (Tabelle 2) ist eine allgemeine Empfehlung, der jedoch bei den komplexen und variablen Verläufen der Akne eine personalisierte adaptive Entscheidung für den Arzt stets offen lässt.

Nach diesen Leitlinien (1, 2) wird eine topische Monotherapie mit Antibiotika generell nicht emp-

fohlen. Die topische Kombinationstherapie mit BPO wird bei milder Acne papulo-pustulosa und die topische Therapie mit Retinoiden bei Acne comedonica als Monotherapie und milder Acne papulo-pustulosa in Kombination mit BPO beziehungsweise topischen Antibiotika empfohlen (Tabelle 2). Eine topische Therapie mit Azelainsäure kann bei Acne comedonica und milder Acne papulo-pustulosa als Therapie der zweiten Wahl empfohlen werden. Glukokortikoide sollen zur externen Behandlung der Akne nicht eingesetzt werden (Tabelle 3).

Eine systemische Kombinationstherapie mit oralen Antibiotika (Doxyzyklin > Minozyklin, Tetrazyklin) wird bei mittelschwerer bis schwerer, entzündlicher Akne als Basistherapie, sowie bei entzündlicher Akne, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie anspricht, empfohlen, aber nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit topischen Retinoiden, BPO, Azelainsäure und/oder bei Frauen mit oralen hormonellen Antiandrogenen. Die Dosisempfehlungen sind für Doxyzyklin 1–2 × 50 mg/d bis 2 × 100 mg/d, für Minozyklin 2 × 50 mg/d, Tetrazyklin-HCl 2 × 500 mg/d, für Erythromycin 2 × 500 mg/d bei einer Therapiedauer bis zu drei Monaten (Tabelle 4).

Die hormonelle antiandrogene Therapie wird als primäre Monotherapie einer unkomplizierten Akne nicht empfohlen. Ethinylestradiol in Kombination mit Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest oder Drospirenon ist bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer Acne papulo-pustulosa bis Acne conglobata nur als Kombination indiziert (14, 19).

Systemische Glukokortikoide können als Bestandteil der Initialtherapie bei schweren Verlaufsformen, bei systemischen entzündlichen Komplikationen (zum Beispiel Acne fulminans) oder bei Exazerbation unter systemischer Isotretinointherapie erwogen werden.

Eine Erhaltungstherapie mit topischen Retinoiden (Adapalen > Isotretinoin, Tretinoin oder Azelainsäure) zur Rezidivprophylaxe kann außerdem empfohlen werden.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit gehören BPO, Azelainsäure, Erythromycin, chemische Peelings, Laser- und Lichttherapien zu den erlaubten topischen Therapiemöglichkeiten. Systemisches Erythromycin, Zink und Steroide dürfen bei schweren Schüben und in angepasster Dosierung auch verwendet werden. Topische Retinoide sind während der Schwangerschaft kontraindiziert.

### Systemische Kombinationstherapie

Eine topische und systemische Kombinationstherapie mit oralen Antibiotika wird bei mittelschwerer bis schwerer entzündlicher Akne als Basistherapie, sowie bei entzündlicher Akne, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie anspricht, empfohlen.

### Einsatz von Isotretinoin

Isotretinoin ist ohne Zweifel immer noch die effizienteste orale Behandlungsform schwerer Akne (Acne papulo-pustulosa nodosa und Acne conglobata).

### Bemerkungen zum oralen Einsatz von Isotretinoin

Isotretinoin ist ohne Zweifel immer noch die effizienteste orale Behandlungsform schwerer Akne (Acne papulo pustulosa nodosa und Acne conglobata) (24, e56–e58) (Abbildung 2). Seit seiner Einführung in den 1980er Jahren und der detaillierten Kenntnis seiner unerwünschten Wirkungen ist es immer wieder zu kritischer Auseinandersetzung hinsichtlich seiner Indikationsstellung gekommen. War bis Anfang 2002 noch die genannte Indikation unbestritten und waren von erfahrenen Aknetherapeuten moderate Formen stets ausgenommen einschließlich der sogenannten Niedrigdosistherapie, so hat die damalige EMEA (European Medical Agency) die Indikationsstellung korrigiert und bei schwerer Akne zunächst den Einsatz kombinierter oraler und topischer Medikamente gefordert bevor bei Versagen einer solchen dann orales Isotretinoin eingesetzt werden kann. Die Zulassungsindikation wurde entsprechend geändert. Weltweit wurde und wird aufgrund der langjährigen Erfahrungen anders gehandelt und wurde von Seiten der Autoren auch bei der EMEA interveniert (25). Niedergelassene Kolleginnen und Kollegen sind nun besonders nach Publikation der europäischen S3-Leitlinie im Konflikt, stellt diese Leitlinie wiederum Isotretinoin bei den beiden genannten Schweregraden als Mittel der ersten Wahl dar. Je früher bei den rasch schwer entzündlich und früh vernarbenden Formen Isotretinoin eingesetzt wird desto besser für die Patienten. Bei schwerer papulo-pustulöser nodöser Akne sind 0,3–0,5 mg/kg empfohlen, bei Acne conglobata  $\geq 0,5$  mg/kg für 6 Monate, eventuell länger (24) (Tabelle 5).

Neben dem Teratogenitätsrisiko systemischer Retinoidtherapie – wie auch unter der Hochdosis-Supplementation mit Vitamin-A – gilt der möglichen Induktion von Depressionen einschließlich suizidaler Reaktionen besondere Beobachtung. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dies mit Isotretinoin und nur bei der Indikation Akne berichtet wurde, nicht bei anderen Indikationen, bei denen Isotretinoin wie zum Beispiel bei Ichthyosen oder Psoriasis (in den USA angewandt über zehn Jahre vor Etretnat-beziehungsweise Acitretin-Einführung) eingesetzt wurde. Prospektive Kohortenstudien zeigen, dass Aknepatienten suizidale Gedanken wie auch Depressionen wegen der Entstellungen und psychosozialen Komplikationen eigen sind (26, e71). Suizide und Depression fin-

den sich aber und gleich häufig unter Behandlung mit oralen Antibiotika im Vergleich zu Kontrollkollektiven (e72). Jedoch muss jeder einzelne Patient auf das Risiko hin eingeschätzt, beobachtet und vorher aufgeklärt werden. Kürzlich wurde mitgeteilt, dass nach Behandlung mit Isotretinoin in höherer Dosis und auch nach wiederholten Zyklen das Risiko für eine entzündliche Colitis nicht jedoch für den Morbus Crohn erhöht sein könnte (27, e73–e75). Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist seit 30 Jahren bekannt und sehr gering, aber alle Patienten werden darauf hingewiesen, starke körperliche Anstrengungen bei Arbeit und Sport zu vermeiden. Überwachung und Laborkontrollen sind daher empfohlen.

#### Interessenkonflikt

Prof. Gollnick war an aknerlevanten klinischen und experimentellen Studien, Symposien, Advisory Boards der Firmen Galderma, Stiefel/GSK, Intendis, Meda, Merz, Hoffmann-LaRoche, Novartis, Schering, Pierre Fabre, IMTM und Vichy beteiligt.

Prof. Zouboulis hält Patente und erhält Tantiemen für „Sebozyten, Sebozyten-Zelllinie und deren Verwendung“ DE19991/1003920 sowie „Behandlung der Akne und Lipoxygenasen-Inhibitoren“ DE20011021252. Für Beratertätigkeiten wurde er von den Firmen Bayer/Schering, Boehringer-Ingelheim, Dermira, Galderma, Intendis, Leo und Merz, Stiefel/GSK honoriert. Für Publikationen erhielt er Honorare von BASF. Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten bekam er von Bioderma, General Topics, Glenmark und Stiefel/GSK. Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen erhielt er von Bayer/Schering, Bioderma, General Topics, Glenmark und Stiefel/GSK. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien wurde er honoriert von Galderma, Merz und Stiefel/GSK. Für vom ihm initiierte experimentelle Forschungsvorhaben erhielt er Honorare von Galderma, Hoffmann-LaRoche und MSD.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 6. 3. 2013, revidierte Fassung angenommen: 19. 3. 2014

#### LITERATUR

1. Nast A, Bayerl C, Borelli C, et al.: S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 2): 1–59.
2. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26(Suppl 1): 1–29.
3. Zouboulis CC: Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004; 22: 360–6.
4. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al.: What is the pathogenesis of acne? Exp Dermatol 2005; 14: 143–52.
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al.: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009; 18: 821–32.
6. Zouboulis CC: Moderne Aspekte der Aknepathogenese. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 7–14.
7. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N: Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? Am J Clin Dermatol 2008; 9: 279–84.

### Risiko nach wiederholten Zyklen

Kürzlich wurde mitgeteilt, dass nach Behandlung mit Isotretinoin in höherer Dosis und auch nach wiederholten Zyklen das Risiko für eine entzündliche Colitis, nicht jedoch für den Morbus Crohn erhöht sein könnte.

### Suizidgefahr

Neben dem Teratogenitätsrisiko systemischer Retinoidtherapie – wie auch unter der Hochdosis-Supplementation mit Vitamin-A – gilt der möglichen Induktion von Depressionen einschließlich suizidaler Reaktionen besondere Beobachtung.

8. Schäfer T, Kahl C, Rzany B: Epidemiologie der Akne. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 4–6.
9. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M: Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology 2008; 217: 169–72.
10. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC: Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. J Invest Dermatol 2009; 129: 2136–41.
11. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U: Akne vulgaris – Psychosomatische Aspekte. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 95–104.
12. Radtke MA, Schäfer I, Augustin M: Pharmakoökonomie der Akne – Bewertung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8 (Suppl 1): 1055–114.
13. Jemec GB, Linneberg A, Nielsen NH, Frolund L, Madsen F, Jorgensen T: Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? A population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. Dermatology 2002; 204: 179–84.
14. Zouboulis CC: Acne vulgaris – Rolle der Hormone. Hautarzt 2010; 61: 107–14
15. Thielitz A, Gollnick H: Overview of new therapeutic developments for acne. Expert Rev Dermatol 2009; 4: 55–65.
16. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC: Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol 2009; 160: 345–52.
17. Fluhr JW, Degitz K: Antibiotika, Azelainsäure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 24–30.
18. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H: Topische Retinoide bei Akne – eine evidenzbasierte Übersicht. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 15–23.
19. Ochsendorf F: Systemische Antibiotika zur Behandlung der Acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 31–46.
20. Zouboulis CC, Rabe T: Hormonelle Antiandrogene in der Aknetherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 60–74.
21. Degitz K, Plewig G, Gollnick H: Ergänzende Verfahren in der Aknetherapie – Aktualisierung 2010. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 75–80.
22. Bayerl C, Degitz K, Meigel E, Kerscher M: Adjuvante dermatokosmetische Aknetherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 89–94.
23. Jansen T, Podda M: Therapie der Aknenarben. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(Suppl 1): 81–8.
24. Ganceviciene R, Zouboulis CC: Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. Expert Rev Dermatol 2007; 2: 693–706.
25. Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC: A review of the European directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 773–6.
26. Marqueling AL, Zane LT: Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. Semin Cutan Med Surg 2007; 26: 210–20.
27. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Isotretinoin und chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Dtsch Arztebl 2012; 109: A-1044.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Harald P. Gollnick  
 Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg  
 Leipziger Straße 44  
 39120 Magdeburg  
 Harald.Gollnick@med.ovgu.de

**Zitierweise**

Gollnick HP, Zouboulis CC: Not all acne is acne vulgaris. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 301–12. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0301



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit1714](http://www.aerzteblatt.de/lit1714) oder über QR-Code



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Weitere Informationen zu cme**

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert.  
 Die erworbenen Fortbildungspunkte können mit Hilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden.  
 Unter [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de) muss hierfür in der Rubrik „Persönliche Daten“ oder nach der Registrierung die EFN in das entsprechende Feld eingegeben werden und durch Bestätigen der Einverständniserklärung aktiviert werden.  
 Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

**Wichtiger Hinweis**

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de)  
 Einsendeschluss ist der 20. 7. 2014.

Die Bearbeitungszeiten der folgenden cme -Einheiten sind:

- „Differenzialdiagnose und Therapie des Tremors“ (Heft 13/2014) bis zum 22. 6. 2014
- „Strukturiertes Vorgehen bei Otitis media“ (Heft 9/2014) bis zum 25. 5. 2014
- „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (Heft 5/2014) bis zum 27. 4. 2014

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

**Frage Nr. 1**

**Wie ist die Gesamtprävalenz der Akne in der Gesamtbevölkerung in Deutschland ?**

- a) > 1 %
- b) < 5 %
- c) > 10 %
- d) etwa 4 %
- e) 25 %

**Frage Nr. 2**

**Welche Faktoren sind signifikant mit einem schweren Verlauf der Spättyp-Akne assoziiert?**

- a) stark gewürztes Essen und Neurodermitis
- b) Adipositas und kohlenhydratreiche Nahrung
- c) familiäre Disposition und Erkrankung der Mutter
- d) Geschlecht und Ethnie
- e) Biofilmbildung und Zusammensetzung des Sebums

**Frage Nr. 3**

**Hinsichtlich P. acnes spielt welcher der nachfolgenden Faktoren für den Schweregrad der Akne ein besonders wichtige Rolle?**

- a) Zahl von P. acnes pro cm<sup>2</sup> Hautfläche
- b) Biofilmbildung
- c) O<sub>2</sub>-Sättigung im Follikelkanal
- d) Zusammensetzung des Sebums
- e) interfollikuläre Verteilung von P. acnes

**Frage Nr. 4**

**Für welche Erkrankung kann das Risiko nach wiederholten Zyklen der Einnahme von Isotretinoin erhöht sein?**

- a) Hypertonie
- b) entzündliche Colitis
- c) Morbus Crohn
- d) Herzrhythmusstörungen
- e) Psoriasis

**Frage Nr. 5**

**Welcher Aknetyp beziehungsweise Schweregrad benötigt eine systemische Behandlung?**

- a) A. keloidalis
- b) A. neonatorum
- c) physiologische Akne
- d) A. conglobata
- e) A. comedonica

**Frage Nr. 6**

**Welche unerwünschte Nebenwirkung kann bei der Monotherapie mit Erythromycin auftreten?**

- a) Pricklen
- b) Brennen
- c) Abschuppung
- d) Xerosis
- e) bakterielle Resistenz

**Frage Nr. 7**

**Welche Therapie der zweiten Wahl kann bei Acne comedonica und milder Acne papulo-pustulosa empfohlen werden?**

- a) systemische Hormontherapie
- b) systemische Glukokortikoidtherapie
- c) topische Monotherapie mit Antibiotika
- d) eine orale Kombinationstherapie von Doxyzyklin und BPO
- e) eine topische Therapie mit Azelainsäure

**Frage Nr. 8**

**Für welche Therapie besteht starke Evidenz (A) zur Behandlung der Acne conglobata?**

- a) Azelainsäure
- b) Doxyzyklin
- c) topische Antibiose
- d) Isotretinoin
- e) Erythromycin

**Frage Nr. 9**

**Welche Erhaltungstherapie ist bei Akne sinnvoll?**

- a) niedrig dosiertes Doxyzyklin
- b) topisches Erythromycin
- c) Benzoylperoxid
- d) topische Retinoide
- e) niedrig dosiertes Isotretinoin oral

**Frage Nr. 10**

**Welches Medikament ist in der Schwangerschaft bei Akne kontraindiziert?**

- a) orales Zinkglukonat
- b) topisches Erythromycin
- c) Azelainsäure
- d) Benzoylperoxid
- e) topisches Retinoid

# Akne ist nicht gleich Acne vulgaris

Harald P. Gollnick, Christos C. Zouboulis



Teilnahme nur im  
Internet möglich:  
[aerzteblatt.de/cme](http://aerzteblatt.de/cme)

## eLITERATUR

- e1. Franke N, Zimmer L, Schäfer I, Radermacher C, Kresken J, Augustin M: Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany – nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 1060–3.
- e2. Zouboulis CC: Moderne Aspekte der Aknepathogenese. *Akt Dermatol* 2006; 32: 296–302.
- e3. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, et al.: Acne-associated syndromes: Models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 637–46.
- e4. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al.: The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 490–500.
- e5. Bechelli L, Haddad N, Pimenta W, et al.: Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). *Dermatologica* 1981; 163: 78–93.
- e6. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, et al.: The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 1971; 85: 119–26.
- e7. Bloch B: Metabolism, endocrine glands and skin diseases, with special reference to acne vulgaris and xanthoma. *Br J Dermatol* 1931; 43: 77–87.
- e8. Hellgren L: A preliminary report of the prevalence of seborrhoeic dermatitis, acne vulgaris and warts in the county of Skaraborg in Sweden. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1963; 43: 502–9.
- e9. Larsson PA, Liden S: Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 415–23.
- e10. Rea J, Newhouse M, Halil T: Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 107–14.
- e11. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J: Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145: 100–4.
- e12. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, et al.: Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Sep; 27: 1063–70.
- e13. Knaggs HE, Wood EJ, Rizer RL, Mills OH: Post-adolescent acne. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26: 129–38.
- e14. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ: The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999; 14: 297.
- e15. Dumont-Wallon G, Dréno B: Acné de la femme de plus de 25 ans: spécifique par sa clinique et les facteurs favorisants: Étude rétrospective de 79 femmes. *Presse Med* 2008; 37: 585–91.
- e16. Shen Y, Wang T, Zhou C, et al.: Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 40–4.
- e17. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, et al.: The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 56–9.
- e18. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ: Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 393–6.
- e19. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD: The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1317–22.
- e20. Galobardes B, Smith GD, Jeffreys M, Kinra S, McCarron P: Acne in adolescence and cause-specific mortality: Lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1094–101.
- e21. Norris JF, Cunliffe WJ: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 651–9.
- e22. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI: Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084–91.
- e23. Xu Y, Yang L, Yang T, Xiang M, Huang E, Lian X: Expression pattern of cyclooxygenase-2 in normal rat epidermis and pilosebaceous unit during hair cycle. *Acta Histochem Cytochem* 2008; 41: 157–63.
- e24. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20–7.
- e25. Zouboulis CC: Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203: 277–9.
- e26. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ: Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 895–901.
- e27. Pochi PE, Strauss JS: Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone,  $\Delta^4$ -androstenedione, and dehydroisandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 32–6.
- e28. Chen W, Yang CC, Liao CY, et al.: Expression of sex-determining genes in human sebaceous glands and their possible roles in pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 846–52.
- e29. Cunliffe W, Forster R: Androgen control of the pilosebaceous duct? *Brit J Dermatol* 1987; 116: 449.
- e30. Zouboulis CC: The sebaceous gland in adolescent age. *Eur J Ped Dermatol* 2008; 18: 150–4.
- e31. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J: Acne vulgaris in premenarchal girls. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308–14.
- e32. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS: Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1345–8.
- e33. Marynick SP, Chakmajian ZH, McCaffree DL, Herdon JH: Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 1983; 308: 981–6.
- e34. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P: The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 76: 524–8.
- e35. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC: Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B<sub>4</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 2006; 84: 75–87.

- e36. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M: Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol* 2002; 11: 241–7.
- e37. Alesci S, Bornstein SR: Neuroimmunoregulation of androgens in the adrenal gland and the skin. *Horm Res* 2000; 54: 281–6.
- e38. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, et al.: Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a „skin stress response system?“. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 885: 287–311.
- e39. Zouboulis CC: The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; 3: 9–26.
- e40. Letawe C, Boone M, Pierard GE: Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 56–8.
- e41. Melnik BC: Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 228–31.
- e42. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J: Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1584–90.
- e43. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA: A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 107–15.
- e44. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, et al.: Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 787–93.
- e45. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M: Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol* 2005; 5: 2.
- e46. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S: Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1749–52.
- e47. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al.: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535–41.
- e48. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* 2003; 15: 721–30.
- e49. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemény L: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induces selective human  $\alpha$ -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through Toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 931–8.
- e50. Alexeyev O, Lundskog B, Ganceviciene R, et al.: Pattern of tissue invasion by *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *J Derm Sci* 2012; 67: 63–6.
- e51. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, et al.: An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case control study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 50–8.
- e52. Stüttgen G: Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin A-Säure. *Dermatologica* 1962; 124: 65–80.
- e53. Schumacher A, Stüttgen G: Vitamin-A-Säure bei Hyerkeratosen, epithelialen Tumoren und Akne. *Deutsch Med Wschr* 1971; 96: 1547–51.
- e54. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al.: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300: 329–33.
- e55. Sapadin AN, Fleischmajer R: Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258–65.
- e56. Zouboulis CC: The truth behind this undeniable efficacy—recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99–100.
- e57. Orfanos CE, Zouboulis CC: Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 140–7.
- e58. Zouboulis CC, Piquero-Martin J: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37–53.e74.
- e59. Goldstein JA, Comite H, Mescon H, Pochi PE: Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch Dermatol* 1982; 118: 555–8.
- e60. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ: A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333–43.
- e61. Hennes R, Mack A, Schell H, Vogt HJ: 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 209–15.
- e62. Harms M, Masouye I, Radeff B: The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica*. 1986; 172: 148–53.
- e63. Cunliffe WJ, Norris JF: Isotretinoin – an explanation for its long-term benefit. *Dermatologica* 1987; 175(suppl 1): 133–7.
- e64. Chivot M, Midoun H: Isotretinoin and acne—a study of relapses. *Dermatologica* 1990; 180: 240–3.
- e65. 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: 292–6.
- e66. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ: Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993; 186: 123–8.
- e67. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P: Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999; 198: 278–83.
- e68. Shahidullah M, Tham SN, Goh CL: Isotretinoin therapy in acne vulgaris: a 10-year retrospective study in Singapore. *Int J Dermatol* 1994; 33: 60–3.
- e69. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ: Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 106–8.
- e70. Quéreux G, Volteau C, N’Guyen JM, Dréno B: Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 168–76.
- e71. Karadag AS, Bilgili SG, Selvi Y, et al.: Effects of isotretinoin treatment on general psychiatric symptoms, quality of life and social phobia in acne vulgaris patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 260–1.
- e72. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG: Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 25–32.
- e73. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF: Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2774–8.
- e74. Zouboulis CC: Acne: Current aspects on pathology and treatment. *Dermatol Experiences* 1999; 1: 6–37.
- e75. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al.: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1986–93.