



Neues zur Aknetherapie

Acne vulgaris ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen, die hauptsächlich Jugendliche betrifft, jedoch in jedem Alter auftreten kann. Zur Verhinderung von Narben sind frühzeitiger Therapiebeginn und gute Schulung des Patienten zur adäquaten Produktanwendung wichtig. Insbesondere die Pathogeneseforschung hat den Weg zu neuen Therapieansätzen geöffnet, die nachfolgend präsentiert werden.

Laut Berichten sind 70 bis 95 Prozent der Bevölkerung irgendeinmal im Leben von Acne vulgaris betroffen. Über 30 Prozent dieser Patienten werden zur Behandlung entzündlicher Akne mit Talgdrüsenbeteiligung beim Dermatologen vorstellig.

Die vier pathogenetischen Faktoren der Erkrankung sind Talgdrüsenhyperplasie mit Talgüberproduktion, abnormale Follikeldifferenzierung, Hyperkolonisation der Follikel mit dem Propionibacterium acnes, Entzündung und Immunreaktion. Die Suche nach therapeutischen Massnahmen setzt bei jedem einzelnen dieser Faktoren an, doch die genaue Abfolge der Ereignisse bei der Akneentstehung ist noch nicht geklärt.

Topische Retinoide, Benzoylperoxid, Azelainsäure sowie topische und systemische Antibiotika sind nach wie vor Standard in der Behandlung milder bis moderater Acne vulgaris. Orales Isotretinoin ist indiziert bei schwerer nodulärer wie auch therapieresistenter Akne und bei Akneformen, die physische oder psychische Narben hinterlassen. Hormontherapien werden bei Frauen mit resistenter Akne oder Spätakne eingesetzt. Neue Optionen sind niedrig dosiertes orales Isotretinoin zur Langzeitanwendung, Zinksalze und Insulinsensibilisatoren. Als Antwort auf die Zunahme der Antibiotikaresistenzen wurden neue Antibiotikawirkstoffe und -formulierungen entwickelt und vermehrt neue kombinierte Wirkstoffe eingesetzt. Weitere Therapieansätze aus der Pathogeneseforschung wie Steroenzym- und Lipoxygenase-Inhibitoren sind in Entwicklung. Als nichtmedikamentöse Therapien kommen vermehrt auch Lichttherapien sowie die Photodynamische Therapie zum Einsatz, und weiterhin wird das Potenzial diätetischer Massnahmen und von Kräutertherapien untersucht.

Systemische Therapien

Antibiotika

Diese sind seit über 30 Jahren ein Grundpfeiler in der Behandlung moderater, schwerer und therapieresistenter entzündlicher Akne. Trotzdem gibt es über den Einsatz der Antibiotika nur spärliche Daten, die auf Einzelberichten, klinischer Erfahrung und klein angelegten klinischen Studien beruhen.

Tetrazykline (Oxatetracyclin, Tetracyclinchlorid, Doxycyclin, Minocyclin) und ihre Abkömmlinge haben

zur antibiotischen auch antientzündliche Wirkung durch Verminderung der Chemotaxis der Neutrophilen sowie durch Hemmung der proinflammatorischen Zytokine und des Enzyms MMP-9 (matrix metalloproteinase-9). Ebenfalls etabliert sind *Macrolide* (Erythromycin) und *Trimethoprim*.

Die Resistenz der *P. acnes* gegenüber Antibiotika ist ein zunehmendes Problem, insbesondere bei Erythromycin, weniger bei Tetracyclinen und selten bei Minocyclin. Obwohl Akne selbst nicht ansteckend ist, müssen antibiotikaresistente *P. acnes* bei empfindlichen Individuen als übertragbar betrachtet werden. Mit neuen Antibiotikaformulierungen und Schemata mit niedrigen Dosierungen versucht man, das Resistenzrisiko zu vermindern.

Folgende neue systemische Antibiotika stehen zur Verfügung:

Lymecyclin

Das halbsynthetische Tetracyclin der zweiten Generation mit besserer oraler Absorption und Gewebdurchdringung und langsamerer Elimination als der ursprüngliche Wirkstoff weist eine mit Minocyclin vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit auf, ist jedoch viermal so teuer. Höhere Wirksamkeit und kürzere Behandlungsdauer zeigt die Kombination von Limecyclin mit Adapalengel (0,1%) im Vergleich zur Monotherapie mit nur einem der beiden Wirkstoffe.

Azithromycin

Das Methylderivat von Erythromycin bewirkt eine signifikante Hemmung intrazellulärer Erreger sowie grampositiver und -negativer aerober und anaerober Bakterien einschliesslich *P. acnes*. Der Wirkstoff ist geeignet bei nichtentzündlichen und entzündlichen Akneläsionen und ist mindestens so wirksam wie Tetracyclin, Minocyclin und Doxycyclin. Ob der Wirkmechanismus antimikrobieller oder antiinflammatorischer Natur ist, ist noch unklar. Die Substanz ist sicher und auch für Schwangere geeignet. Als Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Störungen wie Durchfall und Übelkeit beobachtet. Resistenz gegenüber *P. acnes* ist nicht bekannt, hingegen ist Resistenz gegenüber Azithromycin bei 20 bis 27,4 Prozent der Bevölkerung erwiesen, sodass der Wirkstoff nicht erste Wahl sein sollte, sondern als Alternative zur konventionellen Aknetherapie zu betrachten ist.

Neue Tetracyclinformulierungen

Bei Patienten mit moderater Akne wirkt Doxycyclin bei subantimikrobieller Dosierung von 20 mg zweimal täglich bei entzündlichen und nichtentzündlichen

Läsionen, ohne dass dabei resistente *P. acnes*-Stämme festgestellt wurden.

Bei moderater bis schwerer entzündlicher Akne war bei Patienten ab 12 Jahren auch die Gabe von Minocyclin mit langsamerer Wirkstofffreisetzung effizient (1 mg/kg/Tag während 12 Wochen). Die neue Formulierung verringert mögliche akute Nebenwirkungen im Gleichgewichtsorgan und eine Langzeitbelastung.

Orales Isotretinoin

Es ist das einzige Medikament, das bei allen vier pathogenetischen Faktoren ansetzt. Gleichzeitig ist es auch das wirksamste zur Hemmung der Sebumproduktion, indem bei den SEB-1-Sebozyten der Zellzyklus durch einen Retinoinsäurerezeptor-unabhängigen Mechanismus angehalten und zur Apoptose geführt wird.

Um die dosisabhängigen Nebenwirkungen zu vermindern, tendieren künftige Entwicklungen zu niedriger dosierten Langzeitbehandlungen und neuen Formulierungen (mikronisiertes Isotretinoin). Moderat dosierte intermittierende Behandlungen halfen gegen therapieresistente milde Akne oder schnell rezidivierende Akne nach Absetzen systemischer Antibiotika. Als sicher und effektiv erwies sich die Behandlung von milder bis moderater Akne während 1 Woche (0,5–0,75 mg/kg/Tag) alle 4 Wochen während 6 Monaten (kumulative Dosis 35 mg/kg). Auch eine Kombination von Tretinoincreme (0,05%) mit Isotretinoin (0,5 mg/kg/Tag) während 5 Monaten war bei papulopustulärer Akne erfolgreich.

Insulinsensibilisatoren

Das polyzystische ovariale Syndrom (PCOS) kann zusammen mit Akne als Hyperandrogenismus-Marker auftreten, wobei die Akne auch allein als Hautmanifestation dieser Erkrankung vorkommen kann. In vielen Fällen scheint Hyperinsulinämie im Zusammenhang mit Hyperandrogenismus zu stehen, als Reaktion auf eine Insulinresistenz im Glukosemetabolismus, und auch Hauptfaktor der ovariellen Störung beim PCOS zu sein. Insulin ist in der Lage, die auf Androgen reagierenden Talgdrüsenfollikel zu stimulieren. Antidiabetische Wirkstoffe wie *Metformin* und *Thiazolidindion* zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 senken den Insulin- sowie den Androgenspiegel und verbessern infolgedessen die Eierstockfunktion. Insulinsensibilisatoren werden auch erfolgreich gegen Hirsutismus und Akne eingesetzt. Der Wirkmechanismus bei der Aknebesse- rung bedarf noch weiterer Erforschung.

Metformin, ein Biguanid, wird am häufigsten zur Behandlung des PCOS eingesetzt. Es inhibiert die Glukoseneubildung in der Leber und steigert die

periphere Insulinsensitivität, ohne Hypoglykämie zu verursachen. 1500 mg Metformin täglich während 14 Monaten vermochte bei Frauen mit PCOS Hirsutismus und milde Akne ohne Veränderungen bei der Sebumabsonderung zu verbessern.

Thiazolidindione (Glitazone): Pioglitazon, Rosiglitazon

Diese neuere Wirkstoffklasse zur Senkung der Insulinresistenz und Behandlung des PCOS interagiert mit den PRAR- γ -Rezeptoren (peroxisome proliferator-activated receptors), die wie die PRAR- α - und - β -Typen in den Keratinozyten vorkommen. PRAR- γ heterodimerisiert mit Retinoid-X-Rezeptoren und stimuliert die Gentranskription. Paradoxerweise kann eine PRAR- γ -Aktivierung zu einer Stimulierung der Sebumproduktion führen. Thiazolidindione sind potente, hochselektive Agonisten für PRAR- γ -Rezeptoren und brauchen die Anwesenheit von Insulin für die Einstellung des Normalblutzuckerspiegels. Sie sind nicht sekretionsfördernd, weshalb es nicht zu einer Hypoglykämie kommt. Als Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Dyslipidämie, Anämie und Lebertoxizität bekannt. Der Nutzen für die Aknebehandlung wurde noch nicht untersucht.

Zink

Zinksulfat und -glukonat wurden mit unterschiedlichen Resultaten und unter anderem mit gastrointestinalen Nebenwirkungen gegen entzündliche Akne eingesetzt.

Der Wirkmechanismus der Zinksalze ist nur teilweise bekannt. Bekannt ist die Hemmung der polymorphonuklearen Chemotaxis und des Wachstums der *P. acnes*. Mögliche Erklärungen für die antientzündliche Wirkung sind die Reduktion der TNF- α -Produktion, die Modulation der Integrinexpression sowie die Hemmung der Expression von Toll-like-Rezeptor-2 durch die Keratinozyten.

Zinkglukonat ist für Schwangere sicher und kann, da es nicht photosensitiv ist, auch im Sommer verwendet werden. Es verursacht keine Antibiotikaresistenz und hat sich bei entzündlicher Akne in Kombination mit Erythromycin als wirkungsvoller erwiesen als die Gabe von Erythromycin allein.

Topische Therapien

Um der durch Antibiotikatherapien wachsenden Resistenzbildung gegenüber *P. acnes* und anderen Bakterien wie *Staphylococcus aureus* zu begegnen, verwendet man in der Aknetherapie Wirkstoffe, die sich ergänzen, aber sich in ihren Wirkmechanismen unterscheiden.

Kombinationstherapien

Diese setzen gleichzeitig in mehreren Bereichen der Aknepathophysiologie an.

Topische Retinoide, kombiniert mit *topischen antimikrobiellen Substanzen*, reduzieren entzündliche und nichtentzündliche Akneläsionen schneller und wirkungsvoller als eine mikrobielle Therapie allein. Die Retinoide erhöhen die Hautpermeabilität und erleichtern somit das Eindringen des Antibiotikums. Ein Gel aus *Clindamycin und Zink*, welches Zinkacetatdihydrat enthält und ein- bis zweimal täglich in einer Formulierung aufgetragen wird, welche die Absorptionsausdehnung von Clindamycin in der Haut einschränkt, ist ebenso wirksam und sicher wie eine Clindamycinlotion.

Kombinationen aus *Zink und Erythromycin* verringern, wie erwähnt, das Risiko einer Entwicklung mikrobieller Resistenz.

Clindamycin zusammen mit *Benzoylperoxid* einmal täglich und Erythromycin mit Zinkacetat zweimal täglich angewendet, sind beide gegen Akne wirksam, doch die erstgenannte Kombination wirkt schneller. Eine *Clindamycinphosphat/Tretinoin*-Formulierung als Gel täglich aufgetragen, wirkte besser und schneller als zweimal täglich applizierte Clindamycinlotion.

Picolinsäure-Gel

Picolinsäure ist ein Zwischenmetabolit der Aminosäure Tryptophan. Sie hat antivirale, antibakterielle und immunmodulatorische Eigenschaften und spielt eine Schlüsselrolle beim Zinktransport. Picolinsäure-Gel (10%) zweimal täglich während 12 Wochen angewendet, zeigte Wirksamkeit und Sicherheit bei entzündlicher und nichtentzündlicher Akne.

Dapson-Gel

Dapson ist ein Sulfon mit antientzündlichen und antimikrobiellen Eigenschaften. Als neue Gelformulierung (5%) erwies es sich bei zweimaliger Anwendung pro Tag während 12 Wochen als wirksam und sicher. Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizit wiesen normale Laborwerte auf. Die Wirkung des Gels erklärt man mit einer direkten Hemmung der Produktion von Leukozyten und den von diesen generierten Entzündungsmediatoren. Eine andere, indirekte Wirkung auf die Akne erklärt man durch eine Veränderung der Konzentration und Aktivität der Propionibakterien.

Laser- und Lichttherapien

Zur Aknebehandlung gibt es zwei verschiedene Klassen von Laser- und Lichtsystemen, welche entweder die Talgdrüsenfollikel oder die *P. acnes* mittels einer

Tabelle:

Übersicht Aknetherapien**Etablierte Therapien**

Tetracycline
Makrolide
Trimethoprim
Clindamycin

Topische Wirkstoffe

Retinoide
Azelainsäure
Benzoylperoxid
Antibiotika

orales Isotretinoin**Hormontherapien**

Antiandrogene
kombinierte orale Kontrazeptiva
niedrig dosierte orale Glukokortikoide
Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten

Neue Therapien

Lymecyclin
Azithromycin
neue Tetracyclinformulierungen

Topische Kombinationstherapien**orales Isotretinoin**

tiefere Dosierung
intermittierende Behandlung
neue Formulierungen

Insulinsensibilisatoren

Metformin
Thiazolidinedione
Pioglitazon, Rosiglitazon

Zink

Laser- und Lichttherapien/Photodynamische Therapie
diätetische Massnahmen
Kräutertherapien
Aktivierungshemmung von Toll-like Rezeptoren (TLR)
PPAR-Antagonisten

photodynamischen Reaktion zerstören. Zu den Systemen, welche die Bakterien zerstören, gehören Blau- und Rotlichtquellen, Lasergeräte mit grünem und gelbem Licht, IPL- (intense pulsed light sources) und Radiofrequenz-Lichtquellen. Eine vielversprechende, für Acne papulopustulosa geeignete Therapieoption ist Blaulicht (Wellenlänge von 407 bis 420 nm). Die Besserung des Hautbefundes beruht auf einer Anregung bakterieller Porphyrine und der daraus folgenden Zerstörung der Propionibakterien. Als Wirkmechanismus wird die Bildung von freien Sauerstoffradikalen diskutiert. Die Patienten schätzen diese an Wellness erinnernde Therapieform. Nach zwei Behandlungen pro Woche während eines Monats muss die Blaulichtbestrahlung alle zwei bis drei Wochen wiederholt werden. Besonderes Interesse galt in jüngster Zeit der Erforschung des Mechanismus der Bakterienzerstörung

und der partiellen Destruktion der Talgdrüse sowie der Anwendung der Photodynamischen Therapie bei entzündlichen Acne-vulgaris-Läsionen.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT macht sich die Möglichkeit der selektiven Zerstörung der Propionibakterien zur Behandlung entzündlicher Akne zunutze. Durch Hinzufügen eines topischen Photosensibilisators wie *Methylaminolevulinsäure* entsteht ein synergetischer Effekt. Der lipophile Wirkstoff wird durch die Talgdrüsenfollikel besonders gut aufgenommen und wandelt sich via Häm-Zyklus in Protoporphyrin IX um. Die durch Licht aktivierten *P. acnes* werden zerstört. Ebenso verkleinern sich die Talgdrüsen, und die Follikelverhornung nimmt ab.

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen der PDT zählen ödematöses Erythem im behandelten Areal

und Verkrustung nach einigen Tagen sowie das Aufblühen von Pusteln, milde bis moderate Schmerzen und Superinfektionen. Die Schmerzen werden durch kleinere Behandlungsareale und die Benutzung von Eiswasser gemindert und sind milder in der zweiten Behandlung.

Die PDT bietet eine Alternative für Patienten, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen oder deren Nebenwirkungen nicht ertragen. Um ihren Nutzen zu optimieren, bedarf die PDT noch einer Behandlungsstandardisierung.

Diätmassnahmen

Es liegen noch ungenügend evidenzbasierte Daten vor, um den kontrovers diskutierten Zusammenhang zwischen Ernährung und Akne schlüssig zu beurteilen.

Die Prävalenz von Akne ist kleiner in ländlichen Gegenden, wobei unter anderem auch genetische Faktoren in Betracht gezogen werden müssen. Dass Akne in nichtwestlichen Zivilisationen fehlt, wurde auf die westliche Ernährung mit höherem glykämischen Index zurückgeführt. Wahrscheinlich besteht bei den westlichen Jugendlichen dadurch eine Hyperinsulinämie. Bei Nichtwestlichen, die westliche Ernährungsgewohnheiten annahmen, trat ebenfalls Akne auf. Ein weiterer Faktor ist das Fehlen von Milch, welche trotz niedrigem glykämischen Index hoch insulinotroph und mit Akne assoziiert ist. Bisherige Studien konnten den untersuchten Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Fett, insbesondere gesättigten Fettsäuren, oder kohlenhydratreicher Ernährung und Insulinresistenz nicht belegen. In einer neueren Untersuchung führte eine 12-wöchige Diät, die zu 25 Prozent aus Proteinen und 45 Prozent aus Kohlenhydraten mit niedrigem glykämischen Index bestand, zu einer signifikanten Reduktion sowohl der Akneläsionen als auch des bioverfügbaren Testosterons und Dehydroepiandrosteronsulfates sowie zu einem signifikanten Anstieg des IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1).

Kräutertherapien

Eine Vielfalt pflanzlicher Wirkstoffe aus der westlichen, chinesischen und ayurvedischen Medizin mit antibakterieller, antiinflammatorischer und antioxidativer Wirkung hat sich in der Aknebehandlung als Monotherapie oder in Kombination bis heute als sicher und wirkungsvoll bewährt. Die pflanzlichen Präparate in Form von Extrakten, Ölen, Cremes und Tabletten können bei moderaten und entzündlichen Akneformen hilfreich unterstützen. Die möglichen

Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den etablierten medikamentösen Aknetherapien gering. Bei Produkten wie zum Beispiel Teebaumöl können Kontaktallergien auftreten.

Forschungsgebiete

Steroidenzym-Inhibitoren

Die Haut besitzt alle wichtigen Enzyme zur Androgensynthese aus Cholesterin und zur Umwandlung zirkulierender schwächerer in potentere Androgene. Die in den kutanen Androgenmetabolismus involvierten Enzyme sind unter anderem Steroid-5- α -Reduktase, Steroidsulfatase und 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Derzeit wird die Rolle dieser Enzyme in der Pathophysiologie androgenabhängiger Erkrankungen wie Akne untersucht. Ein Forschungsziel ist die Entwicklung selektiver Isoenzym-Inhibitoren zur Aknebehandlung.

Steroid-5- α -Reduktase

Dieses Enzym bewirkt die Umwandlung von Testosteron in das potentere 5- α -Dihydrotestosteron. Die beiden Isoenzyme Typ 1 und Typ 2 wurden identifiziert. Das Erstere kommt vor allem in der Gesichtshaut und Kopfhaut vor und ist in den Talgdrüsen aktiv. Es beeinflusst die Talgproduktion durch Modulation des lokalen Androgenmetabolismus.

Die Inhibitoren dieses Enzyms sind steroidal oder nichtsteroidal beziehungsweise lassen sich isoenzymspezifisch nach Typ 1, Typ 2 und dualem Typ 1/2 unterscheiden.

Zu den Typ-1-Inhibitoren zählen Pflanzenextrakte wie der Grünteeextrakt Katechin, Zink und Azelainsäure. Duale Inhibitoren sind zum Beispiel der steroidale Antagonist Dutasterid und nichtsteroidale Antagonisten wie Benzoquinolinon sowie Perminonextrakt aus der Pflanze *Serenoa repens*, Brotfruchtextrakt (*Artocarpus incisus*), Isoflavonoide, Kurkuma und γ -Linolensäure aus der Nachtkerze.

Steroidsulfatase

Dieses mikrosomale Enzym katalysiert die Umwandlung von (im Blut zirkulierendem) Dehydroepiandrosteronsulfat zu Dehydroepiandrosteron. Dieser Vorgang kann bei androgensensitiven Erkrankungen nützlich sein und verdient nähere Erforschung.

3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3- β -HSD)

Dieses Enzym katalysiert einen notwendigen Schritt in der Biosynthese aller hormonalen Steroide, insbesondere die Oxidation und Isomerisation von 3- β -Hydroxy-5-en-Steroiden zu 3-keto-4-en-Steroiden in steroidbildenden Geweben.

Die Antiandrogene Cyproteronacetat, Norgestrel und Norethisteron inhibieren 3- β -HSD ebenfalls. Diese Wirkung haben auch Isoflavonoide wie Genistein und Daidzein sowie die oben erwähnten Thiazolidinedione.

Aktivierungshemmung der Toll-like-Rezeptoren (TLR)

Wie bereits erwähnt, induzieren die *P. acnes* eine Keratinozytenproliferation und eine vermehrte Expression von TLR-2, TLR-4 und MMP-9 durch die Keratinozyten. Dieser Mechanismus am Anfang der Entzündungskaskade könnte zu einem wichtigen Therapieansatz werden.

PRAR-Antagonisten

Die PRAR spielen eine wichtige Rolle in der Sebumproduktion und der Akneentwicklung. Sie regulieren die Expression wichtiger Gene, die an vielen zellulären Funktionen wie Zellproliferation und -differenzierung sowie Entzündung und Immunantwort beteiligt sind. Die Entwicklung von PRAR-Antagonisten gegen die erhöhte Sebumproduktion könnte für die Aknebehandlung wichtig sein.

Lipoxygenase-Inhibitoren

Squalen ist ein charakteristisches humanes Talgdrüsenfett. Veränderungen der Talgsekretionsrate gehen mit der Verhornung des Talgdrüsenengangs während der Komedogenese und zu Beginn des Entzündungsvorgangs einher. Laut neusten Studien spielt in Peroxid umgewandeltes Squalen bei diesen Prozessen eine Rolle.

Zileuton, ein oraler 5-Lipoxygenase-Inhibitor, reduziert entzündliche Akneläsionen und hemmt Talgdrüsenfette, insbesondere proinflammatorische Talgperoxide, durch seine Wirkung auf die PRAR- α . ●

Regula Patscheider

Literatur:

1. Katsambas A., Denninoti C.: New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21(2): 86–95.
2. Borelli C., Merk K., Plewig G., Degitz K.: Light, laser and PDT therapy for acne. *Hautarzt*. 2005; 56(11): 1027–1032.
3. Gold M.H.: Efficacy of Lasers and PDT for the Treatment of Acne Vulgaris. *Skin Therapy Lett* 2007; 12(10): 1–69 (www.medscape.com/viewarticle/572288).
4. Kumar A., Baboota A., Agarwal S.P. et al.: Treatment of Acne with Special Emphasis on Herbal Remedies. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(1): 111–122.