



Kombination medikamentöser Aknetherapien mit dermatokosmetischen Massnahmen

Regula Patscheider und Gisela Stauber

Akne ist weltweit die häufigste dermatologische Erkrankung. 2 bis 7 Prozent aller Aknepatienten leiden an einer schweren Akneform mit Narbenbildung und bedürfen einer medikamentösen Therapie. Die vielfältigen klinischen Bilder und unterschiedlichen Manifestationsalter setzen gute Kenntnisse der Pathogenese und der gezielten Therapiemöglichkeiten der Erkrankung voraus. Ein wirkungsvolles Aknemanagement nach dermatologisch gestellter Indikation berücksichtigt topische und systemische Therapien und schliesst eine dermatokosmetische Therapie begleitend zur medikamentösen sowie zur Erhaltungstherapie als wesentlichen Bestandteil der Behandlung mit ein.

Akne ist eine entzündliche Erkrankung des menschlichen Talgdrüsenfollikels. Weltweit ist sie die häufigste dermatologische Erkrankung, von der etwa 82 bis 95 Prozent aller Jugendlichen betroffen sind. Bei

einer Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Remission, während 2 bis 7 Prozent aller Aknepatienten, zumindest zeitweise, an einer schweren Akne leiden, die Narben hinterlässt. 30 Prozent brauchen aufgrund des Schweregrads oder der Dauer der Erkrankung eine medikamentöse Therapie. Die Patienten können sich in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt fühlen wie solche mit lebensbedrohlichen oder entstellenden Krankheiten. Im Jahr 2001 wurden weltweit 2,1 Milliarden Euro für Medikamente gegen Akne ausgegeben, was einem Anteil von 18,3 Prozent der jährlichen Gesamtkosten zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen entspricht.

Pathogenese

Nach klassischer Auffassung sind bei der Entstehung der Acne vulgaris verschiedene Faktoren im Spiel, unter anderem eine erhöhte Talgdrüsenaktivität mit Seborrhö, gestörte follikuläre Differenzierung und verstärkte Verhornung, mikrobielle Hyperkolonisation sowie Entzündungsreaktionen mit den entsprechenden immunologischen Kaskaden. Die ätiologischen Faktoren sind so vielfältig wie die klinischen Manifestationen. Medikamente wie systemische Kortikosteroide oder Anabolika, äussere Faktoren wie falsche Hautpflege mit komedogenen Substanzen, Rauchen, Ernährung und psychische Faktoren wie Stress können im Einzelfall einen Einfluss haben, wobei der behandelnde Arzt sich in der Beratung zum Teil nur begrenzt auf evidenzbasierte Daten stützen kann und Ratschläge individuell erteilen muss.

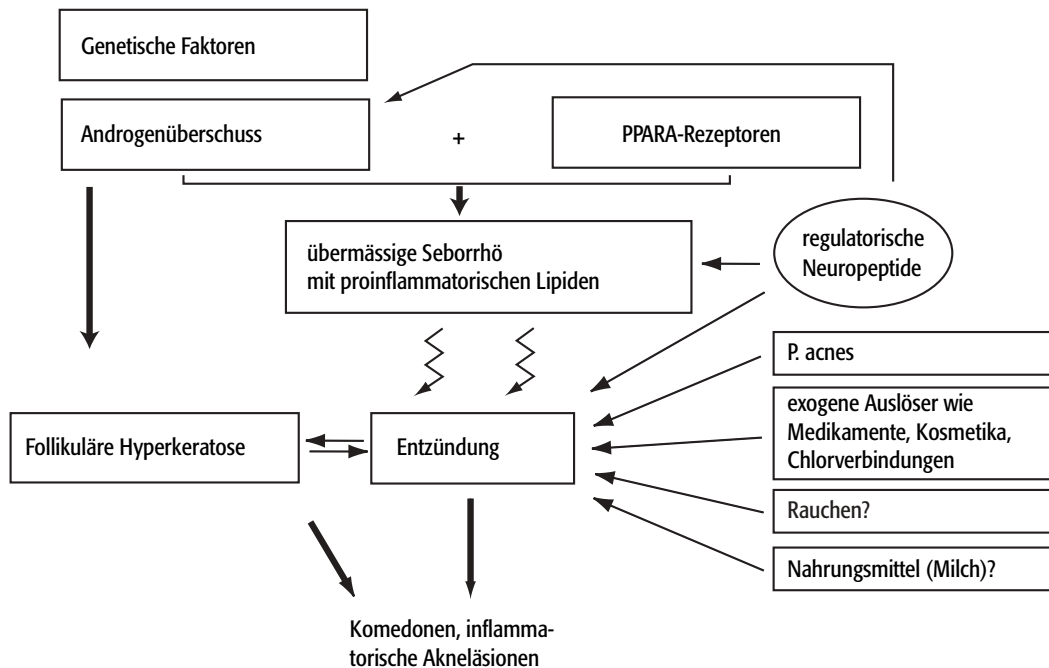


Abbildung: Interagierende, pathogenetische Faktoren der Akne

Neue Forschungsergebnisse haben übergeordnete Mechanismen identifiziert, die zur Entwicklung von Akneeffloreszenzen führen. Androgene, Hautlipide, PRAR-Liganden, regulierende Neuropeptide und Umweltfaktoren scheinen beteiligt zu sein (siehe *Abbildung*). Auch genetische Faktoren scheinen eine wichtige, jedoch indirekte Rolle bei der Entstehung der Akne zu spielen. Dieses multifaktorielle Geschehen unterbricht den natürlichen zyklischen Prozess im Talgdrüsenfollikel und unterstützt die Entwicklung von Mikrokomedonen zu Komedonen und entzündlichen Effloreszenzen. Proinflammatorische Lipide, Chemokine und Zytokine übernehmen die Vermittlerrolle bei der Bildung von Akneeffloreszenzen. Zudem können bakterielle Antigene die entzündlichen Phänomene verstärken.

Medikamentöse Therapie

Topische Substanzen

Benzoylperoxid (BPO)

Es gilt bis heute als Standardmittel in der Aknetherapie. Seine Wirkung besteht in der Verminderung anaerober Bakterien durch starke Oxidation, ohne dass sich dabei Resistenzen entwickeln. BPO wird in Konzentrationen von 2,5 bis 10 Prozent als Gel, Waschlösung, Shampoo, Creme, Emulsion und Lotion angeboten, wobei 5-prozentige Formulierungen meist ausreichend sind, um als kostengünstigstes Basistherapeutikum die Akne Grad I bis II nach *Kligman* und *Plenig* unter Kontrolle zu halten. Mit zunehmender Konzentration steigen die Nebenwir-

kungen wie Brennen, Rötung und Schuppung. In seltenen Fällen können allergische Kontaktekzeme auftreten. Der Patient muss auf die stark bleichende Wirkung hingewiesen werden. Bei leichter Akne reichen 4 bis 8 Wochen Behandlungsdauer aus. Zur Rezidivprophylaxe können danach BPO-Waschlösungen eingesetzt werden. Gut dokumentiert sind Kombinationstherapien mit topischen Antibiotika, welche in ihrer Wirkung den Einzelsubstanzen deutlich überlegen sind. Ebenso kann eine bessere Wirkung durch die Kombination mit topischen Retinoiden erzielt werden, wobei aber auch Brennen und Rötung verstärkt wird.

Topische Retinoide

Topische Retinoide (Adapalen, Isotretinoin, Tretinoin) stellen einen Hauptpfeiler der Aknetherapie dar. Sie wirken komedolytisch, antikomedogen und antiinflammatorisch, lassen aber die Talgdrüsenaktivität unbeeinflusst. Bei *Acne comedonica* und leichter *Acne papulopustulosa* gelten sie als Basistherapeutikum, bei mittelschweren und schweren Akneformen werden sie in fixen oder sequenziellen topischen Kombinationen mit BPO, Azelainsäure oder Antibiotika eingesetzt. Dank eines Synergieeffektes sind Kombinationspräparate effektiver als Einzelsubstanzen. Bei Frauen lassen sich topische Retinoide mit systemischen hormonellen Antiandrogenen kombinieren. Während der Schwangerschaft oder Stillzeit dürfen topische Retinoide nicht angewendet werden. Ebenso ist die gesteigerte kutane Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme von

topischen Retinoiden und systemischem Isotretinoin zu beachten.

Aufgrund der Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit als Mono- und Kombinationstherapie ist die Anwendung von Adapalen den klassischen Retinoiden (Tretinoin, Isotretinoin) vorzuziehen. Die Kombination von Adapalen (0,1%) und BPO (2,5%) zeigt eine gute Wirksamkeit sowie Verträglichkeit und spielt in der Erhaltungstherapie eine wichtige Rolle.

Topische Antibiotika

Topische Antibiotika sollten nicht als Monotherapie verwendet werden, denn die zunehmende Antibiotikaresistenz der *P. acnes*, insbesondere gegenüber Erythromycin, und in der Folge die Bildung gramnegativer Follikulitiden, stellt ein wachsendes Problem dar. Die entzündliche Acne papulopustulosa Grad I bis II kann wirksam mit den gleichwertigen Mitteln Erythromycin, Clindamycin und dem weniger häufig eingesetzten Tetracyclin (verfärbt die Haut gelblich) behandelt werden. Sie sind in 2- bis 4-prozentiger Formulierung bei gleicher Penetration gleich potent wie orale Tetrazykline und Minocyclin. Selten treten Austrocknung der Haut und Brennen auf. Pseudomembranöse Kolitis wurde bei großflächiger langzeitiger Anwendung von Clindamycin beobachtet.

In Kombination mit BPO oder topischen Retinoiden verstärkt sich die Wirkung der topischen Antibiotika. Nach deutlichem Abklingen der Entzündung beziehungsweise nach 12 bis 16 Wochen sollten die antibiotischen Substanzen durch die Anwendung eines topischen Retinoids zusammen mit BPO zur ausreichenden Komedonenreduktion und Vermeidung einer Resistenzinduktion abgelöst werden. Für die fixe Kombination Clindamycin (1,2%) mit BPO (2,5%) ist eine gute Wirksamkeit und Sicherheit belegt.

Azelainsäure

Diese kommt als Dicarbonsäure physiologisch im Organismus vor. Sie wirkt vorwiegend antimikrobiell, reduziert geschlossene und offene Komedonen und eignet sich bei Acne comedonica wie auch leichter Acne papulopustulosa. Sie wirkt schwächer als BPO, hat aber auch geringere Nebenwirkungen und nur einen leichten Bleicheffekt. Sie ist als Mono- oder Kombinationstherapie über längere Zeit zur schnelleren Wirkung geeignet. Bei mittelschweren und schweren Akneformen kann Azelainsäure sequenziell mit den topischen Wirkstoffen BPO, Antibiotika, Retinoiden und/oder systemischen hormonellen Antiandrogenen und/oder systemischen Antibiotika eingesetzt werden. Die Substanz ist atoxisch und geeignet zur Aknebehandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie in der Intervalltherapie.

Systemische Substanzen

Reicht bei entzündlicher Akne die topische Therapie nicht aus oder liegt eine mittelschwere bis schwere Akne vom Grad III bis IV vor, wird eine systemische Therapie mit Antibiotika empfohlen (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin), jedoch nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit topischen Retinoiden, Benzoylperoxid oder Azelainsäure (S2k-Leitlinien).

Die Isotretinointherapie kommt bei schweren Verläufen zum Einsatz. Sie ist absolut kontraindiziert bei Schwangerschaft, Stillzeit, schwerer Hepatitis oder renalen Störungen und erfordert ein gutes Monitoring insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter. Bei Jugendlichen mit starker Seborrhö und starker Akneausprägung bei den Eltern sowie bei starker Vernarbung oder Verschlechterung der Akne sollte die Behandlung mit Isotretinoin möglichst frühzeitig beginnen. Eine weitere Behandlungsoption bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer Akne stellt die hormonelle antiandrogene Therapie mit Cyproteronacetat dar. Sie erfolgt in Kombination mit Lokaltherapeutika oder systemischen Antibiotika und Retinoiden. Zu Beginn der Therapie empfiehlt sich die Zusammenarbeit mit dem Facharzt für Gynäkologie. Unter anderem ist ein erhöhtes Thrombophilierisiko zu berücksichtigen. Die Antiandrogentherapie kann sowohl jungen Frauen als auch Frauen mit Acne tarda oder persistierender Akne empfohlen werden.

Ergänzende dermatokosmetische Behandlungsmassnahmen

Obwohl im Vergleich zur pharmakologischen Aknetherapie weniger Studiendaten vorliegen, weist die kosmetische Aknetherapie gute klinische Erfahrungen mit Massnahmen zur Reinigung und Pflege der Haut auf. Das entscheidende Kriterium bei der Auswahl der Dermatokosmetika ist die Abstimmung des Produkts auf den individuellen Hautzustand. Die Hautpflege sollte deshalb einen wesentlichen Bestandteil der Patientenbetreuung ausmachen.

Ziel ist die Verminderung der Talgbildung, die Eindämmung des Wachstums der bei Akne relevanten Bakterien und die Reduktion der Komedonen. Während bei sehr milden und nicht entzündlichen Formen der Akne die Behandlung mit Dermatokosmetika ausreicht, ist diese bei manifester Akne als adjuvante Therapie anzuwenden.

Neben Reinigung und Pflege sind als weitere ergänzende Massnahmen die Aknetoilette durch eine fachkundige Kosmetikerin zur Reinigung der Haut zu nennen sowie mechanische und chemische Peelings zur Hauterneuerung. Mithilfe von Laser-, PDT- und UV-Lichttherapien und zum Teil operativ

können Aknenarben und Pigmentabweichungen behandelt werden.

Reinigung und Pflege der zu Akne neigenden Haut

Zur Hautreinigung eignen sich sogenannte Syndets, seifenfreie hautschonende Reinigungsmittel in fester oder flüssiger Form, mit pH-Wert 5,5 (physiologischer Bereich des Säureschutzmantels der Haut). Sie entfernen überschüssige Talgdrüsenlipide und vermindern das Bakterienwachstum. Antibakterielle Zusatzstoffe wie Nicotinamid oder kationische Tenside mit einer antibakteriellen Wirkungskomponente wie Montaline C40 können unterstützend eingesetzt werden. Auf rückfettende Inhaltsstoffe sollte verzichtet werden.

Zur Pflege der Haut bieten sich hydrophile, wasserhaltige Systeme wie Hydrogels und leichte Öl-in-Wasser-Emulsionen an, deren pH-Wert auf den physiologischen pH-Wert der Haut eingestellt ist. Für optimale Resultate sollten die Hautpflegeprodukte auch antibakterielle, sebumabsorbierende, keratolytische und antientzündliche Inhaltsstoffe in wirksamer Konzentration enthalten.

Komedolytische Wirkung haben Salicylsäure, Glykolsäure sowie Milchsäure. In einer kontrollierten Studie war Letztere diesbezüglich bei guter Verträglichkeit 2-prozentiger Salicylsäure deutlich überlegen. In einer weiteren Studie nahm nach 12-wöchiger kombinierter Anwendung milchsäurehaltiger Externa (Reinigungsgel, alkoholische Lösung, Creme) die Komedonenanzahl um 56 Prozent ab.

Reinigung und Pflege der medikamentös behandelten Aknehaut

Jede zusätzliche chemische oder physikalische Reizung der durch die Therapie häufig irritierten Aknehaut ist zu vermeiden. Auch unter diesen Umständen sind rückfettende Inhaltsstoffe zu vermeiden. Die Reinigung soll mit lauwarmem Wasser und allenfalls seifenfreien Syndets durchgeführt werden, die nichtionische Tenside wie etwa Fettalkoholethoxylate und Alkylpolyglykoside (APG) enthalten sowie einen pH-Wert von 5,5 aufweisen. Auch eine Kombination der APG mit Monoglyceridsulfaten wie Kokosmonoglyceridsulfat ist geeignet. Die Bilamellarstruktur der epidermalen Barriere lipide, die für die Feuchtigkeit im Stratum corneum sorgt, kann nur bei saurem pH-Wert gebildet werden und sorgt für die Erhaltung oder Wiederherstellung der haut-eigenen Keimbiederung.

Bei der Auswahl der Hautpflegeprodukte ist nicht nur auf die individuelle Verträglichkeit und den jeweiligen Hautzustand zu achten, sondern auch auf die Vermeidung von Interferenzen mit Substanzen der topischen und/oder systemischen medikamentösen Aknetherapie. Therapiebedingte Hauttrockenheit und Irritation sollten möglichst durch die Anwendung feuchtigkeitsspendender, hydrophiler, nicht fettender Produkte kompensiert werden, während auf keratolytisch wirkende Inhaltsstoffe wie etwa alpha-Hydroxysäuren (AHA, alpha-hydroxy acids) oder Salicylsäure zu verzichten ist. Nicht komedogene Emollientien unterstützen die Reparatur der beeinträchtigten Barrierefunktion.

Chemisches Peeling bei Akne

Studien für Peelingmassnahmen mit unterschiedlicher Substanz und Tiefe zur Regeneration von Dermis und Epidermis existieren vor allem für die Behandlung UV-geschädigter oder Altershaut. Chemische Peelings unterstützen jedoch auch die medizinische Aknetherapie bei Komedonen, oberflächlichen Narben, unregelmässiger Pigmentierung, postentzündlicher Hyperpigmentierung oder Acne papulopustulosa.

Häufigste Peelingsubstanzen bei Akne sind 50-prozentige Salicylsäure, mit gesteigertem Effekt unter Okklusion, und die vergleichsweise mild schälenden alpha-Hydroxy- beziehungsweise Fruchtsäuren wie Glykol- oder Milchsäure. Salicylsäure wirkt antimikrobiell auf Propionibakterien am Infundibulum. Fruchtsäuren reduzieren die Korneozytenadhäsion und entfernen verhornte Follikelwandzellen. Anschliessend aufgetragene Externa sind dadurch wirksamer. Weiter sorgen Glykolsäure und Milchsäure für eine erhöhte Hydratation des Stratum corneum und unterstützen den Säureschutzmantel der Haut.

In Konzentrationen bis zu 20 Prozent führen alpha-Hydroxysäuren zu einer Ablösung des Stratum corneum, in solchen bis zu 70 Prozent zu einer Epidermolyse.

Zur Behandlung von Hyperpigmentierungen und Aknenarben sind mitteltief reichende Peelings nötig. Kontraindikationen eines mittleren bis tiefen chemischen Peelings bei Akne sind unter anderem Hauttyp IV bis VI, Keloidneigung, vorausgegangene Strahlentherapie oder chirurgische Eingriffe im zu behandelnden Hautareal bis zu 6 Monate vor dem geplanten Peeling, systemische Isotretinoin-, Marcumar- oder immunsupprimierende Therapie.

Camouflage bei Akne

Bis anhin gibt es keine evidenzbasierten Studien zum Wirksamkeitsnachweis für die Camouflage zum kosmetischen Abdecken von Akneläsionen oder -narben. Expertenmeinungen und Fallserien befürworten jedoch die Verwendung von teintkorrigierenden Make-ups sowohl bei zu Akne neigender Haut als auch adjuvant zu einer Aknetherapie. Es hat sich gezeigt, dass die regelmässige Anwendung solcher Camouflagesysteme die Lebensqualität der Aknepatienten verbessert.

Bei modernen topischen Aknetherapeutika genügt eine Einwirkzeit von 10 Minuten, danach kann der Patient die entzündlichen Läsionen nach dem Komplementärfarbenprinzip zuerst mit grünlichen Farbtönen abdecken und danach das auf seinen individuellen Hautton abgestimmte Make-up auftragen. Bei den neuen auf der Basis der Feinfilmmembrantechnologie hergestellten Produkten sind Farbpigmente in leicht flüchtige Silikonöle emulgiert und enthalten nur eine sehr geringe Anzahl von Inhaltsstoffen. Bei den Make-up-Präparaten können in hydrophile Partikel sebumsupprimierende Wirkstoffe in wässriger Lösung eingebracht werden, die durch ein hydrophobes Polymer geschützt sind. Dadurch erfüllen diese Präparate nicht nur den Zweck der Camouflage, sondern sind auch gut verträglich, fettarm, sebunregulierend und nicht komedogen. ●

Regula Patscheider und Gisela Stauber

Literatur:

1. Nast A et al.: S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne, JDDG 2010; 8 (Suppl 2): 1–59.
2. Fluhr J.W., Degitz K.: Antibiotika, Azelainsäure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie, JDDG 2010; 8 (Suppl 1): 24–30.
3. Bayerl C., Degitz K., Meigel E., Kerscher M.: Adjuvante dermatokosmetische Aknetherapie, JDDG 2010; 8 (Suppl 1): 89–94.