

Behandlung bei schwerer Akne

Systemtherapie bei allen schweren Akneformen nötig

Zur systemischen Therapie der schweren Akne stehen orale Antibiotika, orale Antiandrogene (für weibliche Patienten) und orales Isotretinoin zur Verfügung. In Kombination mit oralem Isotretinoin können zudem systemische Kortikosteroide bei aggressiver Acne conglobata und bei Acne fulminans eingesetzt werden. Über die Behandlung der schweren Akne sprach Prof. Dr. Vincenzo Bettoli, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Italien, am Swiss Derma Day 2016. Im Zentrum seines Vortrags stand die Behandlung mit oralem Isotretinoin.

Aufgrund des klinischen Bildes können vier schwere Akneformen unterschieden werden:

- ▲ schwere und sehr schwere papulopustulöse Akne (schwer = 21 bis 50 Papeln/Pusteln; sehr schwer = mehr als 50 Papeln/Pusteln)
- ▲ noduläre Akne (Acne papulo-pustulosa nodosa), Akneknoten sind tiefe entzündliche Läsionen, wobei der Durchmesser bei kleinen Knoten mehr als 5 mm und bei grossen Knoten mehr als 1 cm beträgt
- ▲ Acne conglobata
- ▲ Acne fulminans.

Aknetherapie mit oralen Antibiotika und mit Antiandrogenen

Die Wirkung oraler Antibiotika bei schwerer Akne beruht hauptsächlich auf einem paraantibiotischen, antientzündlichen Effekt, der bei der Behandlung mit Tetracyklinen besonders ausgeprägt ist (1). Doxycyclin und Lymecyclin gelten als Antibiotika der ersten Wahl. Minocyclin sollte nach Ansicht des Referenten nicht verwendet werden, weil damit schwerere Nebenwirkungen ausgelöst werden könnten (z.B. hepatische Dysfunktion, Hypersensitivität, Lupus-ähnliches Syndrom). Das Fotosensibilisierungsrisiko ist mit Lymecyclin geringer als mit Doxycyclin. Die Behandlungsdauer sollte 3 Monate nicht überschreiten. Eine verlängerte Behandlung bringt keinen zusätzlichen Nutzen. Orale Antibiotika können mit topischen Aknemitteln (z.B. Adapalen, Azelainsäure) kombiniert werden.

Zur hormonellen Behandlung bei Frauen eignen sich die antiandrogen wirksamen Substanzen Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Desogestrel und Drospirenon mit oder ohne Ethinylestradiol (1). Um einen genügenden Effekt zu erreichen, sollte die hormonelle Behandlung 6 bis 12 Monate dauern (1).

Aknetherapie mit oralem Isotretinoin

Orales Isotretinoin ist das effektivste Aknemedikament. Es beeinflusst alle bekannten Faktoren der Aknepathogenese günstig. Es reduziert die verstärkte Talgproduktion, vermindert die Sebozytenproliferation und die terminale Sebozytendifferenzierung, verkleinert die Talgdrüsen und reduziert die Hyperkolonisierung der Haarfollikel mit Propionibacterium acnes und auch die Entzündungsreaktionen (1). Weil Isotretinoin ein beim Menschen natürlicherweise vorkommendes Molekül sei, bestehe bei der Behandlung kein Risiko einer Allergie auf den Wirkstoff, berichtete der Referent. Nach 4 Behandlungstagen werde ein Steady State erreicht.

Die von Swissmedic und EMA zugelassene Indikation für orales Isotretinoin (Curakne®, Isotretinoin Mepha®, Roaccutan®, Tretinac®) lautet: «Schwere Formen der Akne (wie Acne nodularis, Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben» (2). Die europäische S3-Leitlinie empfiehlt jedoch orales Isotretinoin als First-Line-Therapie bei schwerer Akne (3). Experten betonen: «Isotretinoin ist ohne Zweifel immer noch die effizienteste orale Behandlungsform der schweren Akne», und «je früher bei den rasch schwer entzündlich verlaufenden und früh vernarbenden Formen Isotretinoin eingesetzt wird, desto besser für die Patienten» (4). Nicht geeignet ist orales Isotretinoin für die Behandlung der präpubertären Akne. Bei Kindern unter 12 Jahren soll das Medikament nicht verwendet werden, so der Referent.

Die empfohlene Startdosis beträgt pro Tag 0,5 mg pro kg Körpergewicht. Manchmal ist eine individuell angepasste Erhöhung der Tagesdosis erforderlich. Es kann vorkommen, dass die Anzahl entzündlicher Läsionen in den ersten 3 bis 4 Behandlungswochen

zunimmt. Dieses initiale Flare-up macht keine Änderung der Behandlung erforderlich und bessert sich spontan (1). Üblicherweise dauert ein Behandlungszyklus 4 bis 6 Monate. Eine längere Behandlungsdauer ist bei schwerer Akne ausserhalb des Gesichts (z.B. Brust, Rücken) oder bei einem Niedrigdosisschema (0,1–0,2 mg pro kg pro Tag) erforderlich (1). In der Regel kann mit 4 bis 6 Behandlungsmonaten eine vollständige Akneremission erreicht werden. Rückfälle sind allerdings möglich und kommen häufiger bei Patienten vor, deren schwere Akne mit geringeren Tagesdosen behandelt wurde. Nach einem Follow-up von 10 Jahren wurde eine Rückfallrate von 22 bis 30 Prozent festgestellt, wenn Patienten mit 1 mg pro kg pro Tag behandelt worden waren (1). Bei geringeren Tagesdosen betrug die Rückfallrate 39 bis 82 Prozent. Mit kumulativen Gesamtdosen pro Behandlung von 120 bis 150 mg pro kg Körpergewicht werden die Chancen für mehr Remissionen und weniger Rezidive verbessert. Von höheren Gesamtdosen ist kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten. Die optimale kumulative Dosis, die zur Remissionsinduktion erforderlich ist, variiert wahrscheinlich in Abhängigkeit vom Schweregrad (5).

Nebenwirkungen der Isotretinointherapie

In der Regel sind die Nebenwirkungen der Isotretinointherapie dosisabhängig, wie der Referent berichtete. Bei den meisten Patienten machen sich Cheilitis (Lippenentzündung) und Xerosis bemerkbar (1). In einer aktuellen Metaanalyse von 26 Studien wurden unter Isotretinointherapie beobachtete Änderungen von Laborwerten zusammengetragen (Leberenzyme, Lipidwerte, Leukozytenzahl). Es zeigte sich, dass der Anteil von Patienten mit Laborveränderungen gering war (6). Gemäss Arzneimittelinformation müssen die Leberenzyme und die Serumlipide (Nüchternwerte) vor der Behandlung, 1 Monat nach Beginn der Behandlung und anschliessend in Intervallen von 3 Monaten kontrolliert werden (2). Das teratogene Risiko macht bei Frauen im gebärfähigen Alter ein rigores Schwangerschaftsverhütungsprogramm erforderlich. Eine zuverlässige Empfängnisverhütung muss 1 Monat vor Behandlungsbeginn, während der gesamten Therapiedauer und noch 1 Monat nach Behandlungsende sichergestellt sein (2). Eine aktuelle Studie an 81 erwachsenen Männern mit schwerer Akne räumt Bedenken aus, dass Isotretinoin die Fertilität beeinträchtigen könnte. Nach der Aknetherapie (total 120 mg Isotretinoin pro kg im Verlauf von 6 Monaten) hatte sich das Spermogramm sogar verbessert, ohne dass signifikante Veränderungen der Hormonspiegel (Testosteron, FSH, LH) feststellbar waren (7). Gemäss aktuellen Studiendaten ist unter Isotretinoin kein erhöhtes Risiko für entzündliche

Darmerkrankungen zu befürchten, so der Referent. Selten könne Isotretinoin bei empfindlichen Patienten idiosynkratisch eine Depression mit Suizidrisiko auslösen (8).

Gestörte Wundheilung unter Isotretinointherapie?

In der Arzneimittelinformation von Isotretinoin wird auf das Risiko der Bildung hypertropher Narben hingewiesen (2). Es wird empfohlen, während der Isotretinointherapie und noch mindestens 5 bis 6 Monate nach Behandlungsende auf aggressive chemische Peelings und Laserbehandlungen der Haut zu verzichten. In einer neueren Literaturübersicht wurde zusammengefasst, was über das Risiko von Wundheilungsstörungen in Zusammenhang mit Isotretinoinbehandlungen bekannt ist (9). Durch Suppression von Kollagenase können Retinoide potenziell eine exzessive Akkumulation von Kollagen und die Bildung hypertropher Narben oder Keloide bewirken. In der Literatur waren weder randomisierte Studien noch Pharmakovigilanzdaten auffindbar. Neben Fallberichten und Fallserien gibt es 2 Kohortenstudien zu chemischen Peelings und Dermabrasion sowie 4 Kohortenstudien zu Laserbehandlungen. Trotz Isotretinoinbehandlung entwickelte keiner der 213 Patienten in diesen 6 prospektiven Kohortenstudien eine hypertrophe Narbe oder ein Keloid (9). Das Risiko postoperativer Wundheilungsstörungen durch Isotretinointherapie nach Hautinzisionen scheint sehr gering zu sein. Dazu gibt es nur sehr spärliche Daten, obschon Isotretinoin zur Behandlung schwerer Akneformen häufig eingesetzt wird. Grundsätzlich sei jedoch fehlende Evidenz schädlicher Einflüsse nicht mit der Evidenz fehlender schädlicher Einflüsse gleichzusetzen (9). ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Zouboulis CC, Bettoli V: Management of severe acne. *Br J Dermatol* 2015; 172 (Suppl 1): 27–36.
2. Arzneimittelinformation Curakne®, Isotretinoin Mepha®, Roaccutan®, Tretinac®, www.swissmedicinfo.ch
3. Nast A et al.: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (suppl 1): 1–29.
4. Gollnick HP et al.: Akne ist nicht gleich Acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 301–312.
5. Tan J et al.: Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 13–20.
6. Lee YH et al.: Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 35–44.
7. Cinar L et al.: The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutan Ocul Toxicol* 2015 (Epub ahead of print).
8. Bremner JD et al.: Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 37–50.
9. Wootton CI et al.: Should isotretinoin be stopped prior to surgery? A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2014; 170: 239–244.