

Universität Hamburg

Dermatologikum Hamburg

Professor Dr.med.Volker Steinkraus

Systemische Isotretinointherapie der Akne und Rosazea-  
Dokumentation von Therapieeffekten, Nebenwirkungen  
und Rezidiven

**Dissertation**

Zur Erlangung des Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Alexandra Gust

aus Osnabrück

Hamburg 2011

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 17.10.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. V. Steinkraus**

**Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof. Dr. M. Augustin**

**Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: Prof. Dr. H. Mensing**

Kapitel	Seite
1 Einleitung und Fragestellung	1-2
2 Grundlagen	3
2.1 Akne	3
2.1.1 Einführung	3
2.1.2 Pathogenese der Akne	4
2.1.3 Klinisches Bild und verschiedenen Klassifikationen	4
2.1.3.1 Akneeffloreszenzen	4
2.1.3.2 Formen der Akne und deren Klassifikationen	5
2.1.4 Therapie der Akne	7
2.1.4.1 Grundprinzipien der Behandlung	7
2.1.4.2 Topische Aknetherapie	8
2.1.4.3 Systemische Aknetherapie	9
2.2 Rosazea	11
2.2.1 Einführung	11
2.2.2 Pathogenese der Rosazea	11
2.2.3 Klinisches Bild und Klassifikationen	12
2.2.3.1 Rosazeaeffloreszenzen	12
2.2.3.2 Formen der Rosazea und Klassifikationen	13
2.2.4 Therapie der Rosazea	14
2.2.4.1 Grundprinzipien der Behandlung	14
2.2.4.2 Topische Rosazeatherapie	15
2.2.4.3 Systemische Rosazeatherapie	15
2.3 Isotretinoin	16
2.3.1 Historie	16
2.3.2 Pharmakologie	16
2.3.3 Wirkmechanismus	17
2.3.4 Behandlungsindikationen und Therapiestandards	19
2.3.5 Isotretinoin im "off label use"	20
2.3.6 Nebenwirkungen	20
2.3.7 Behandlungserfolg und Rezidive	22
2.4 Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
2.4.1 Dokumentationsstandard im DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
2.4.2 Isotretinointherapie im DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
3 Material und Methoden	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Datenerhebung	25
3.2.1 Schweregrad der Akneerkrankung	25
3.2.2 Isotretinointherapie	28
3.2.3 Verlauf nach Therapieende: Rezidiv und rezidivfreie Verläufe	28
3.2.4 Unerwünschte Wirkungen	30
3.2.5 Dokumentationsqualität	30
3.3 Auswertung der Daten	31

## Inhaltsverzeichnis

---

4	Ergebnisse der Studie	32
4.1	Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome	32
4.2	Analyse des Patientenkollektivs	35
4.3	Therapieverlauf	36
4.4	Rezidive	37
4.5.	Subgruppenanalyse	38
4.5.1	„Low dose“- Therapie	38
4.5.2	„High dose“- Therapie	40
4.5.3	Kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kgKG	41
4.5.4	Kumulative Gesamtdosis von mindestens 120mg/kgKG	43
4.6	Nebenwirkungen	44
4.6.1	Nebenwirkungen bei „High-dose“- Therapie	46
4.6.2	Nebenwirkungen bei „Low dose“- Therapie	48
4.7	Dokumentationsqualität	49
5	Diskussion	51
5.1	Vergleichbarkeit mit anderen Studien	51
5.2	Therapieverläufe	52
5.3.	Rosazeapatienten	53
5.4	Nebenwirkungen	55
5.4.1	Mukokutane Nebenwirkungen	55
5.4.2	Toxische Effekte auf das Skelettsystem	55
5.4.3	Depressive Verstimmungen und Suizidalität	57
5.4.4	Teratogenität	58
5.4.5.	Exazerbation der Akne und Acne fulminans	58
5.4.6	Intestinale Nebenwirkungen	58
5.4.7	Weitere Nebenwirkungen	58
5.4.8	Veränderte Laborparameter	59
5.5	Fehlerquellen und Einschränkungen der Studie	60
5.6	FAZIT	61
5.7	Ausblick und zukünftige Forschungsansätze	63
6	Zusammenfassung	64
	Literaturverzeichnis	66
	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	72
	Danksagung	75
	Curriculum vitae	76
	Eidesstattliche Versicherung	77

Kapitel	Seite
1 Einleitung und Fragestellung	1-2
2 Grundlagen	3
2.1 Akne	3
2.1.1 Einführung	3
2.1.2 Pathogenese der Akne	4
2.1.3 Klinisches Bild und verschiedenen Klassifikationen	4
2.1.3.1 Akneeffloreszenzen	4
2.1.3.2 Formen der Akne und deren Klassifikationen	5
2.1.4 Therapie der Akne	7
2.1.4.1 Grundprinzipien der Behandlung	7
2.1.4.2 Topische Aknetherapie	8
2.1.4.3 Systemische Aknetherapie	9
2.2 Rosazea	11
2.2.1 Einführung	11
2.2.2 Pathogenese der Rosazea	11
2.2.3 Klinisches Bild und Klassifikationen	12
2.2.3.1 Rosazeaeffloreszenzen	12
2.2.3.2 Formen der Rosazea und Klassifikationen	13
2.2.4 Therapie der Rosazea	14
2.2.4.1 Grundprinzipien der Behandlung	14
2.2.4.2 Topische Rosazeatherapie	15
2.2.4.3 Systemische Rosazeatherapie	15
2.3 Isotretinoin	16
2.3.1 Historie	16
2.3.2 Pharmakologie	16
2.3.3 Wirkmechanismus	17
2.3.4 Behandlungsindikationen und Therapiestandards	19
2.3.5 Isotretinoin im "off label use"	20
2.3.6 Nebenwirkungen	20
2.3.7 Behandlungserfolg und Rezidive	22
2.4 Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
2.4.1 Dokumentationsstandard im DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
2.4.2 Isotretinointherapie im DERMATOLOGIKUM HAMBURG	23
3 Material und Methoden	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Datenerhebung	25
3.2.1 Schweregrad der Akneerkrankung	25
3.2.2 Isotretinointherapie	28
3.2.3 Verlauf nach Therapieende: Rezidiv und rezidivfreie Verläufe	28
3.2.4 Unerwünschte Wirkungen	30
3.2.5 Dokumentationsqualität	30
3.3 Auswertung der Daten	31

4	Ergebnisse der Studie	32
4.1	Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome	32
4.2	Analyse des Patientenkollektivs	35
4.3	Therapieverlauf	36
4.4	Rezidive	37
4.5.	Subgruppenanalyse	38
4.5.1	„Low dose“- Therapie	38
4.5.2	„High dose“- Therapie	40
4.5.3	Kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kgKG	41
4.5.4	Kumulative Gesamtdosis von mindestens 120mg/kgKG	43
4.6	Nebenwirkungen	44
4.6.1	Nebenwirkungen bei „High-dose“- Therapie	46
4.6.2	Nebenwirkungen bei „Low dose“- Therapie	48
4.7	Dokumentationsqualität	49
5	Diskussion	51
5.1	Vergleichbarkeit mit anderen Studien	51
5.2	Therapieverläufe	52
5.3.	Rosazeapatienten	53
5.4	Nebenwirkungen	55
5.4.1	Mukokutane Nebenwirkungen	55
5.4.2	Toxische Effekte auf das Skelettsystem	55
5.4.3	Depressive Verstimmungen und Suizidalität	57
5.4.4	Teratogenität	58
5.4.5.	Exazerbation der Akne und Acne fulminans	58
5.4.6	Intestinale Nebenwirkungen	58
5.4.7	Weitere Nebenwirkungen	58
5.4.8	Veränderte Laborparameter	59
5.5	Fehlerquellen und Einschränkungen der Studie	60
5.6	FAZIT	61
5.7	Ausblick und zukünftige Forschungsansätze	63
6	Zusammenfassung	64
	Literaturverzeichnis	66
	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	72
	Danksagung	75
	Curriculum vitae	76
	Eidesstattliche Versicherung	77

### **1 Einleitung und Fragestellung**

Die Akne ist die typische dermatologische Erkrankung des Jugendlichen, nicht selten finden sich jedoch auch protrahierte Verläufe bis in das Erwachsenenalter. Die Akne, gekennzeichnet durch Komedonen, Papeln, Pusteln und entzündliche Knoten, neigt zur Narbenbildung und wird von vielen Betroffenen als ästhetisch äußerst störend empfunden. Die Erkrankung ist ein häufiger Grund zur Vorstellung beim Dermatologen.

Im Gegensatz dazu ist die Rosazea vorwiegend eine Erkrankung des Erwachsenen. Die Einzeleffloreszenzen sind mit Papulopusteln ähnlich der Akne, jedoch finden sich keine Mitesser. Stattdessen überwiegen Erythem und Teleangiektasien sowie im Extremfall Talgdrüsen- und Bindegewebshyperplasien mit Phymbildung im Bereich der konvexen Gesichtsareale, z.B. in Form einer Knollnase.

Mit der Einführung von oral verabreichbarem Isotretinoin 1982 in den USA und in den darauffolgenden Jahren in weiteren Industriestaaten wurde die Akne- und später auch die Rosazeatherapie revolutioniert, da nun erstmals auch bei schweren Verläufen sehr gute Therapieeffekte beobachtet wurden.

Zahlreiche Studien an verschiedenen Patientenkollektiven belegen seitdem die Effektivität dieses Medikaments, welches ursprünglich zur Behandlung hereditärer Ichthyosen eingesetzt wurde. Heute gehört Isotretinoin zu den dermatologischen Standardtherapeutika in der Behandlung der schweren Akne und stellt zudem mit dem „off label“- Einsatz eine „second line“-Therapie in der Behandlung leichter Akneformen und der Rosazea dar.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Therapieverläufe von 262 Patienten analysiert die über mehrere Monate am DERMATOLOGIKUM HAMBURG systemisch mit Isotretinoin behandelt wurden. Die Indikation zur Therapie wurde aufgrund der Diagnosen therapieresistenter oder zur Narbenbildung neigender Akne bzw. therapieresistenter Rosazea gestellt.

Die Fragestellung dieser hier vorliegenden Untersuchung lautet:

1. Ist die Rezidivrate abhängig von der verabreichten Tages- bzw. Gesamtdosis
2. Wie häufig treten relevante Nebenwirkungen und veränderte Laborwerte unter der Therapie auf

3. Wie gut ist die Dokumentationsqualität während der systemischen Isotretinointherapie
4. Finden sich mögliche Verbesserungspotentiale in der Indikationsstellung und Durchführung der Isotretinointherapie am DERMATOLOGIKUM HAMBURG

Bezüglich der unter 3 und 4 aufgelisteten Ziele galt es, den am DERMATOLOGIKUM HAMBURG bestehende Therapiestandard sowie die Dokumentation von Therapie und Therapieverläufen vor dem Hintergrund eines damals neu etablierten Qualitätsmanagementsystems zu evaluieren.

Im folgenden Kapitel 2 werden die aktuellen Erkenntnisse zur Pathogenese der Akne und Rosazea, das klinische Bild der Erkrankungen, Klassifikationen sowie derzeitige Therapiestandards dargestellt. Die Therapie mit Isotretinoin wird sowohl historisch als auch vor dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Pharmakologie, Wirkmechanismus, Nebenwirkungsspektrum und Rezidivhäufigkeiten nach Therapieende dargestellt. Im letzten Teil von Kapitel 2 wird das DERMATOLOGIKUM HAMBURG und die dort übliche Therapie nebst Dokumentationsstandard vorgestellt.

Kapitel 3 erklärt Material und Methoden dieser retrospektiven Studie. Die sich ergebenden Problematiken bei der Auswertung der Daten und mögliche Fehlerquellen werden in der Diskussion aufgegriffen.

Im Kapitel 4 werden die Ergebnisse dargestellt. Es werden die Langzeitwirksamkeit und Rezidivhäufigkeit nach Therapieende in Abhängigkeit von der verabreichten Einzeldosis und/oder der kumulativen Gesamtdosis präsentiert. Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen werden tabellarisch aufgeführt.

Abschließend werden in Kapitel 5 die Ergebnisse dieser Studie vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse, klinischer Klassifikationen sowie aktueller Empfehlungen und Leitlinien zur Therapie der Akne und Rosazea diskutiert und kritisch hinterfragt.



### 2.1 Akne

#### 2.1.1 Einführung

Die Akne ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Es handelt sich um eine polyätiologische Erkrankung mit einer großen Variationsbreite (Plewig u. Kligmann 1994). Die Zahlen zur Prävalenz variieren, wobei sich die höchste Prävalenz in der Adoleszenz beobachten lässt. Diese Altershäufung wird auf die pubertätsbedingte hormonelle Umstellung zurückgeführt, insbesondere auf die mit der Pubertät einsetzende Androgenproduktion. Die Häufigkeit der Akneerkrankung in der Adoleszenz wird je nach Studie mit 35-90% angegeben (Rzany und Kahl 2006, Stathakis et al 1997). Bis zur Mitte des zwanzigsten Lebensjahres bildet sich die Erkrankung in der Regel zurück. Bei einem Teil der Betroffenen kann die Akneerkrankung bis in das vierte oder fünfte Lebensjahrzehnt rezidivieren oder persistieren. Auch hier zeigen diesbezügliche Studien stark variierende Zahlen zur Prävalenz (Cunliffe und Gould 1979, Goulden et al. 1999).

#### 2.1.2 Pathogenese der Akne

Es sind verschiedene pathogenetische Faktoren an der Entstehung der Akne beteiligt.

1. Unter dem Androgeneinfluss mit Beginn der Pubertät kommt es zu einer zunehmenden Talgdrüsenhyperplasie mit der Folge eines verstärkten Talgflusses, der sogenannten **Seborrhoe**. Keratinozyten und Sebozyten haben zelluläre Mechanismen um Androgene zu metabolisieren. Bekannt sind die  $3\beta$ - und  $17\beta$ - Hydroxysteroidsulfatase sowie die  $5\alpha$ -Reduktase. Die Androgene werden rezeptorvermittelt in die Zelle aufgenommen und stimulieren dort die Gentranskription.
2. Desweiteren zeigen betroffene Follikel eine **Hyperkeratose** am Follikelostium, hervorgerufen durch eine gestörte Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten des Follikelepithels.
3. Durch die erhöhte Sebumproduktion in den Talgdrüsen kommt es zu einer verstärkten Besiedelung des Follikels mit dem **Propionibacterium acnes**. Die Propionibakterien werden für die Entstehung der entzündlichen Haut-

veränderungen mitverantwortlich gemacht. Das Ausmaß der Besiedelung korreliert allerdings nicht zwangsläufig mit der Schwere der Erkrankung (Cunliffe 1998).

4. Hinzu kommt eine sehr unterschiedliche Ausprägung im Rahmen der genannten pathogenetischen Faktoren sowie eine individuell unterschiedliche **perifollikuläre Entzündungsbereitschaft** (Jeremy et al. 2003).

Die genetische Prädisposition ist ein weiterer Kofaktor, der die Entstehung einer klinisch manifesten Akne mitbeeinflusst. So ist die Wahrscheinlichkeit an einer Akne zu erkranken bei Jugendlichen erhöht, deren Eltern ebenfalls eine Akneerkrankung in der Jugend durchgemacht haben (Goulden et al. 1998, Ballanger et al. 2006). Eine Studie an Zwillingen aus dem Jahre 1989 (Walton et al. 1989) kam zu dem Ergebnis, dass die Stärke der Sebumexkretion genetisch determiniert ist, während die Ausprägung der Akneläsionen von äußerlichen Faktoren mitbeeinflusst wird.

Weitere Faktoren, die zu einer Exazerbation der Akne führen können sind Stress, prämenstruelle Hormonschwankungen, Kontakt mit aknegenen Substanzen wie zum Beispiel Halogenen (Brom, Iodid und andere), Anwendung komedogener Lokalthérapeutika wie zum Beispiel steinkohleteerhaltige Präparate, Medikamente (zum Beispiel Steroide und Tuberkulostatika) sowie Ernährungsfaktoren (Smith et al. 2007).

### 2.1.3 Klinisches Bild und verschiedene Klassifikationen

#### 2.1.3.1 Akneeffloreszenzen

Durch die Hyperkeratosen an den follikuläre Ostien bilden sich sogenannte Mikrokomedonen, welche durch zunehmende Verhornung weiter zu nicht entzündlichen klinisch sichtbaren geschlossenen („Whiteheads“) und offenen **Komedonen** („Blackhead“) entwickeln.

Geht das den Komedo umgebende Follikel epithel unter, entstehen entzündlichen Akneeffloreszenzen. Hier werden **Pusteln**, **Papeln** und **Knoten** unterschieden.

Pusteln sind definiert als von Neutrophilen ausgefüllte Hohlräume, die entweder in der Epidermis oder am Follikelostium lokalisiert sein können.

Papeln und Knoten sind definiert als über das Hautniveau erhabene Substanzvermehrungen durch Infiltration von Entzündungszellen. Papeln und Knoten können letztendlich zur Narbenbildung führen.

### 2.1.3.2 Formen der Akne und deren Klassifikationen

Im deutschsprachigen Raum wird bei der Acne vulgaris üblicherweise zwischen der **Acne comedonica**, der **Acne papulopustulosa** und der **Acne conglobata** unterschieden. Diese Einteilung geht auf die Arbeiten der Autoren Plewig und Kligmann aus dem Jahre 1975 zurück, wobei Acne comedonica und Acne papulopustulosa zusätzlich in 4 Schweregrade eingeteilt werden (Tabelle 1 und 2). Die Acne conglobata ist die schwerste Form der Acne vulgaris. Eine Einteilung in Schweregrade existiert für die Acne conglobata nicht.

Die Haupteffloreszenz der Acne conglobata ist der Knoten. Die Acne conglobata heilt fast immer unter Narbenbildung ab.

Tabelle 1. Schweregrade der Acne comedonica (Plewig und Kligmann 1975)

Grad I	weniger als 10 Komedonen pro Gesichtshälfte
Grad II	10-25 Komedonen pro Gesichtshälfte
Grad III	25-50 Komedonen pro Gesichtshälfte
Grad IV	mehr als 50 Komedonen pro Gesichtshälfte

Tabelle 2. Einteilung der Schweregrade der Acne papulopustulosa (Plewig und Kligmann 1975)

Grad I	weniger als 10 Papeln und Pusteln pro Gesichtshälfte
Grad II	10-20 Papeln und Pusteln pro Gesichtshälfte
Grad III	20-30 Papeln und Pusteln pro Gesichtshälfte
Grad IV	mehr als 30 Papeln und Pusteln pro Gesichtshälfte

### Andere Vorschläge zur Klassifikation der Akne

Neben der Einteilung von Plewig und Kligmann aus dem Jahre 1975 existieren zahlreiche weitere Schemata und Klassifikationen jüngerer Datums, welche versuchen, die Akneerkrankung in Schweregrade einzuteilen (Burke und Cunliffe 1984, Doshi et al. 1997, Cunliffe et al. 2003, Pochi et al. 1991). Die meisten

Schemata basieren auf einer exakten Auszählung der Akneeffloreszenzen. Einige Klassifikationen geben standardisierte Photodokumentationen vor, die bei der Erfassung des Schweregrades zum Vergleich herangezogen werden sollen.

Der Großteil der Schemata wurde für die Anwendung im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten entwickelt. In der alltäglichen Beurteilung des Befundes und zur Verlaufskontrolle im der dermatologischen Routine sind diese jedoch wegen des großen Zeitaufwands und der Variabilität aufgrund wechselnder Untersucher wenig praktikabel.

Eine einheitliche Klassifikation und Einteilung der Schweregrade der Akne bei guter und simpler Durchführbarkeit wäre dennoch wünschenswert, nicht zuletzt um eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zu erreichen und die Befunddokumentationen im dermatologischen Alltag zu vereinfachen. Daher hat man sich im Jahre 1990 mit der Schwierigkeit der Erstellung eines einheitlichen und reproduzierbaren Systems zur Einteilung der Schweregrade der Akne im Rahmen einer Konsensuskonferenz zur Akneklassifikation beschäftigt (Pochi et al. 1991). Man kam zu dem Entschluss, dass eine strikt quantitative Definition der verschiedenen Schweregrade aufgrund der so variablen Erscheinungsbilder dieser Erkrankung nicht möglich sei. Die Diagnose einer schweren Akne sei dann zu stellen, wenn persistierende und rezidivierende Knoten, ausgeprägte papulopustulöse Effloreszenzen, eine fortbestehende Narbenbildung oder abszedierende Entzündungen und Fisteln den klinischen Befund bestimmen. Darüber hinaus sollten die psychosozialen Umstände sowie das bisherige Ansprechen auf die erfolgten Therapien berücksichtigt werden.

In einer 1997 veröffentlichten Arbeit von Doshi und Mitarbeitern wurden acht verschiedene Schemata zur Einteilung der Schweregrade der Akne hinsichtlich des Aufwandes und der Plausibilität verglichen und bewertet. Ein Großteil dieser Schemata wurde von den Autoren schließlich als unzureichend oder wenig praktikabel eingeordnet. Daher stellten sie ein neues System vor, das sogenannte „Global Acne Grading System“ (GAGS). Die Summe der lokalen Scores ergeben den „Global Score“, dessen Zahlenwert einem Schweregrad der Erkrankung zugeordnet wird. Insgesamt werden neben einer nicht vorhandenen Akneerkrankung vier

Schweregrade mit leichter, moderater, schwerer und sehr schwerer Akne angegeben (Tabelle 3).

Tabelle 3 Das Global Acne Grading System (GAGS) (Doshi et al.1997)

Lokalisation	Faktor x Gradient (0-4*)	= Lokaler Score
I Stirn	2	
II rechte Wange	2	
III linke Wange	2	
IV Nase	1	
V Kinn	1	
VI Brust und oberer Rücken	3	
	*Gradient	Summe der lokalen Scores
	keine Läsion =0	<b>=Globaler Score**</b> _____
	≥ ein Komedo =1	** 0=keine Akne,
	≥ eine Papel =2	1-18= milde Akne,
	≥ eine Pustel =3	19-30= moderate Akne,
	≥ ein Knoten =4	31-38= schwere Akne,
		> 39= sehr schwere Akne

## 2.1.4 Therapie der Akne

### 2.1.4.1 Grundprinzipien der Behandlung

Vor Einleitung der Therapie ist eine ausführliche Anamneseerhebung unerlässlich. Es sollten Beginn und Dauer der Erkrankung, möglicher Kontakt mit komedogenen oder aknegenen Substanzen, Mensesunregelmässigkeiten, mögliche oder vorherige Schwangerschaft und bisher erfolgte Therapien und deren Wirksamkeit erfragt werden.

Die Aknetherapie richtet sich neben Dauer, Form und Ausprägung der Akneerkrankung auch nach Alter, Geschlecht, dem Leidensdruck und der zu erwartenden Compliance des Patienten. Grundsätzlich sollte die Aknetherapie an den verschiedenen pathogenetischen Faktoren ansetzen. Aus diesem Grund sind Kombinationstherapien häufig sinnvoll.

Es erscheinen regelmäßig neue Veröffentlichungen nationaler und internationaler dermatologischer Gremien, die Empfehlungen und Richtlinien zur Aknetherapie geben. Einigkeit besteht dahingehend, dass die Behandlung der Akne in der Regel

über mehrere Jahre erforderlich ist (Zouboulis und Piquero-Martin 2003, Strauss et al. 2007) und die Patienten hierüber aufgeklärt werden sollten.

### 2.1.4.2 Topische Aknetherapie

Die alleinige topische Therapie ist für die Acne comedonica sowie die leicht entzündliche Form der Akne indiziert.

Ziel der topischen Therapie ist es, die Verhornungsstörung zu behandeln und damit der Entstehung neuer Effloreszenzen vorzubeugen, die Besiedelung mit *Propionibacterium acnes* zu reduzieren und antiinflammatorisch auf bestehende Effloreszenzen einzuwirken. In den letzten Jahren wurde eine deutliche Zunahme von Resistenzen des *Propionobacterium acnes* beobachtet. Klinische Studien ergaben, dass die Resistenzbildung durch Anwendung von Kombinationstherapien (z.B. Erythromycin und Benzylperoxid) vermindert werden kann (Langner et al. 2007, Leyden et al. 2001, Harkaway et al. 1992). Neben der antibakteriellen Wirkung der Antibiotika ist inzwischen auch eine antiinflammatorische Wirkung insbesondere bei Makrolidantibiotika und Tetrazyklinen festgestellt worden (Sapadin und Fleischmajer 2006, Webster und Del Rosso 2007).

Die wichtigsten zur Verfügung stehenden Aknetherapeutika sind topische Antibiotika, topische Retinoide, Benzylperoxid und Azelainsäure.

Eine Übersicht zu den topischen Therapieoptionen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 4 Übersicht topischer Therapien und ihrer Wirkung

	anti- komedogen	anti- mikrobiell	anti- inflamma- torisch
Benzylperoxid	±	++	±
Antibiotika	+	++	+
Azelainsäure	+	+	+
Tretinoin	++	±	–
Isotretinoin	++	±	±
Tazaroten	++	±	–
Adapalen	++	±	+
Retinaldehyd	+	±	±

(aus Acne-Diagnosis and Management, William J Cunliffe – Harald PM Gollnick. ©Martin Dunitz Ltd 2001 S 107)

### Nebenwirkungen topischer Aknetherapeutika

Die Nebenwirkungen der topischen Aknetherapie sind in der Regel auf irritative Dermatitiden beschränkt. Bei Antibiotikagabe können, wie bereits erwähnt, Resistenzen des *Propionibacterium acnes* auftreten. Eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 5.

Tabelle 5 Nebenwirkungsprofile der topischen Aknetherapeutika

Substanz	Erythem	Schuppung	Brennen	Bakterielle Resistenzen	Photosensitivität	Andere
Tretinoin	+++	+++	++	-	++	Hautfragilität
Isotretinoin	++	++	+	-	+	
Adapalene	+	+	+	-	-	
Azalainsäure	+	+	++	-	-	-
Benzylperoxid	++	++	+	-		Haar- /Kleiderbleiche
Topische Antibiotika	±	±	±	+++	Tetracyclin	Allergie selten

(aus Acne- Diagnosis and Management, William J Cunliffe – Harald PM Gollnick. ©Martin Dunitz Ltd 2001 S 107)

#### 2.1.4.3 Systemisch Aknetherapie

Die systemische Aknetherapie ist indiziert bei der mittelschweren bis schweren Akneerkrankung und protrahierten Verläufen.

Als Therapeutika stehen zur Verfügung:

- Orale Antibiotika
- Antiandrogene Therapie mit Hormonen
- Isotretinoin (Hinweis: Die orale Isotretinointherapie wird separat in Kapitel 2.3 ausführlich erläutert)

#### Orale Antibiotika

Systemische Antibiotika werden seit gut dreißig Jahren in der Therapie der entzündlichen Akne eingesetzt. Sie wirken zum einen antimikrobiell und reduzieren die Besiedelung des die Entzündung unterhaltenden *Propionibacterium acnes* durch die Verminderung der Produktion bakterieller Lipasen. Außerdem wirken sie antientzündlich durch Hemmung der Neutrophilenchemotaxis und der Zytokin-

produktion von TNF- $\alpha$ , Interleukin -2 und Interleukin-6. Orale Antibiotika werden in der Regel über mehrere Monate verabreicht. Zum Einsatz kommen Tetracyclin und seine Derivate, insbesondere Mino- und Doxycyclin sowie Makrolide, insbesondere Erythromycin und Clindamycin.

Tetracycline der ersten Generation werden heute kaum noch eingesetzt. Diese müssen vor den Mahlzeiten eingenommen werden während die Einnahme von Doxycyclin und Minocyclin zu den Mahlzeiten erfolgen kann, was für die regelhafte Einnahme nicht unerheblich zu sein scheint (Zouboulis und Piquero-Martin 2003, Cunliffe und Gollnick 2001, Thielitz und Gollnick 2005). Die Therapie mit Doxycyclin und Minocyclin ist kostenintensiver. Die üblichen Dosierungen sind für Tetracyclin 1-2x500mg/d, Doxycyclin 1-2x100mg/d und für Minocyclin 1-2x50mg/d.

Erythromycin ist die therapeutische Alternative, wenn eine Unverträglichkeit auf Tetracycline vorliegt. Zudem ist es in der Schwangerschaft zugelassen. Die übliche Dosierung ist 1g/d.

### **Nebenwirkungen der oralen Antibiotika**

Unter der Antibiotikatherapie treten gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen, Schwindel und Kopfschmerz, vaginale Candidosen und Dermatophyteninfektionen, Hyperpigmentierungen (Minocyclin) und Phototoxizität (Doxycyclin) auf. Seltene Nebenwirkung unter Minocyclin sind eine benigne intracranielle Hypertension und das Lupus like- Syndrom (Ochsendorf 2006).

### **Antiandrogene Therapie mit Hormonen**

Hormonpräparate sind in der Aknetherapie bei Patientinnen angezeigt, die nicht ausreichend auf andere Behandlungsmethoden angesprochen haben. Antiandrogene Hormone finden auch bei Patientinnen mit hormonellen Störungen Anwendung. Meist werden Kombinationspräparate von Östrogenen (zum Beispiel Ethinylöstradiol) und Antiandrogenen (Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon, Dienogest) eingesetzt.

Die antiandrogene Behandlung ist neben der oralen Isotretinointherapie die einzige sebumsuppressive Therapie. Allerdings wird bei der antiandrogenen Therapie maximal eine Sebumreduktion um ca. 25% erreicht (Thielitz und Gollnick 2005), während unter Isotretinoin dosisabhängig eine bis zu 90prozentige Reduktion erreicht werden kann (Zouboulis und Orfanos 2000). Die maximale



Sebumpsuppression durch die antiandrogene Therapie wird nach 4-6 Monaten erreicht. Insgesamt wird eine Verbesserung der Akne von 64-90% beobachtet.

### **Nebenwirkungen der antiandrogenen Therapie**

Zu den unerwünschten Wirkungen der Hormonpräparate zählen insbesondere thrombotische Ereignisse. Weitere Nebenwirkungen sind Mensesunregelmäßigkeiten, Spannungsgefühl in der Brust, Brustvergrößerung und Melasma.

(Hinweis: Die systemische Isotretinointherapie wird in Kapitel 2.3 besprochen.)

### **Behandlung von Aknenarben**

Verschiedene therapeutische Verfahren kommen in Betracht. Dazu gehören die chirurgische Sanierung, ablative Verfahren wie Dermabrasion, Chemical Peelings und Lasertherapie, Augmentation von Hyaluronsäure oder Eigenfett und Exzisionen von Eispickel- und atrophischen Narben.

## **2.2 Rosazea**

### **2.2.1 Einführung**

Die Rosazea ist eine chronische Hauterkrankung, die insbesondere die konvexen zentrofazialen Areale betrifft und meistens nach dem dreißigsten Lebensjahr auftritt. Die Effloreszenzen ähneln denen der Akne, jedoch finden sich bei der Rosazea keine Komedonen.

Die Rosazeahaut ist häufig trocken und empfindlich. Bei 3% der Patienten kommt es zur okulären Beteiligung. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Es wird eine Prävalenz dieser Erkrankung von bis zu 10% in der Bevölkerung angegeben, wobei hauptsächlich der hellhäutige Teil der Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen ist (Lehmann 2005).

### **2.2.2 Pathogenese der Rosazea**

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis heute nicht geklärt. Es wurden genetische, vaskuläre, entzündliche und Umweltfaktoren, wie ein vorhandener Lichtschaden, als pathogenetische Faktoren untersucht. Außerdem ist der Einfluss verschiedener Mikroorganismen wie Demodex folliculorum-Milben und Heliobacter pylori untersucht

und diskutiert worden. Wahrscheinlich ist eine Kombination der verschiedenen Faktoren für die klinische Manifestation der Erkrankung verantwortlich. Neuere Untersuchungen fanden eine erhöhte Expression von Cathelicidinen in der Gesichtshaut mit Rosazea-spezifischem Peptidbild, welches Einfluss auf Angiogenese und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine nimmt (Yamasaki et al 2007). Histologische Veränderungen sind oft nicht sicher diagnostisch und reichen von einer perivaskulären Dermatitis mit lymphozytären Infiltraten und Teleangiektasien bis zur suppurativen Follikulitis. Granulomatöse perifollikuläre Infiltrate wurden ebenfalls beschrieben und finden sich speziell bei protrahierten Verlaufsformen. In Zukunft könnten die Suche nach follikulären Faktoren und die Rolle von *Propionibacterium acnes* in das Interesse neuer Forschungsansätze rücken (Shibata et al. 2008). Oft berichten Patienten über eine Verschlechterung des Hautbefundes durch heiße und scharfe Speisen und Getränke sowie Alkohol und Sonnenlicht.

### 2.2.3 Klinisches Bild und Klassifikationen

#### 2.2.3.1 Rosazeaeffloreszenzen

Bei den typischen Hautveränderungen der Rosazea werden verschiedene Effloreszenzen unterschieden, darunter flüchtige oder persistierende **Erytheme**, **Teleangiektasien**, entzündliche **Papeln**, **Pusteln** sowie **Bindegewebs- und Talgdrüsenhyperplasien**.

Die stärkste Ausprägung der Bindegewebshyperplasie liegt bei der Bildung von sogenannten Phymen vor. Das häufigste ist das Rhinophym, bei dem eine Vermehrung des Talgdrüsengewebes mit Ausbildung infundibulärer Zysten sowie narbige Fibrosierungen zu einer Volumenzunahme im Bereich der Nase führen.

#### 2.2.3.2 Formen der Rosazea und Klassifikationen

Analog zur Akneerkrankung existieren verschiedene Klassifikationssysteme und Stadieneinteilungen der Rosazea. Plewig und Kligmann teilen die Rosazea in drei Stadien ein, die sich aus der jeweils dominierenden Effloreszenz bzw. Hautveränderung ergeben (Plewig und Kligmann 1994).

Tabelle 6 Rosazea- Klassifikation und Leitsymptome

Stadium	Klassifikation und Leitsymptome
Stadium I	persistierende zentropfaziale Erytheme und Teleangiektasien
Stadium II	persistierende zentropfaziale Erytheme und Teleangiektasien Papeln und Pusteln Ödeme
Stadium III	persistierende zentropfaziale Erytheme und Teleangiektasien Papeln und Pusteln Ödeme Bindegewebshyperplasie, Talgdrüsenhyperplasie

(aus Plewig G, Kligman AM (1994) Akne und Rosazea. 2. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg; New York)

2002 wurde von der National Rosacea Society ein Expertenkomitee zusammengerufen, um eine international standardisierte Klassifikation der Rosazea zu entwickeln, welche Vergleiche wissenschaftlicher Arbeiten erlaubt und im klinischen Alltag gut anwendbar ist. Das Komitee definierte sogenannte primäre Merkmale, von welchen mindestens eines zur Diagnosestellung einer Rosazea vorhanden sein muss, sowie sekundäre Merkmale, die mit der Rosazeaerkrankung einhergehen können (Wilkin et.al 2002) dargestellt in Tabelle 7.

Tabelle 7 Primäre und sekundäre Merkmale der Rosazea

---

**Vorhandensein von mindestens einem der folgenden primären Merkmale**

---

Vorübergehendes Erythem

Persistierendes Erythem

Papeln und Pusteln

Teleangiektasien

**Ein oder mehrere begleitende sekundäre Merkmale**

Brennen und Stechen

Konfluierende Entzündungen (Plaques)

Trockenheit

Ödem

Okuläre Manifestation

Periphere Lokalisation

Phymatöse Veränderung

---

modifiziert nach Wilken et al. Report der National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea, J Am Acad 2002; 46: 584- 587

Von dem Komitee wurden insgesamt vier verschiedene Subtypen klassifiziert:

- Subtyp 1: Rosacea erythematoteleangiectatica
- Subtyp 2: Rosacea papulopustulosa
- Subtyp 3: Rosacea vom phymatösen Typ
- Subtyp 4: Okuläre Rosacea oder Ophthalmorosacea

Häufig finden sich klinisch Übergänge und Mischbilder der 4 Subtypen.

Die okuläre Rosacea oder Ophthalmorosacea manifestiert sich mit geröteten und tränenden Augen, Fremdkörpergefühl in den Augen oder Brennen und Stechen, Trockenheit, Juckreiz, Lichtempfindlichkeit und unscharfem Sehen. Im schlimmsten Fall kommt es durch fehlende Diagnosestellung zum Sehverlust. In 20% der Fälle mit okulärer Beteiligung treten Augenveränderungen vor den Hautveränderungen auf.

Bei dieser Manifestationsform der Rosacea ist eine Zusammenarbeit mit dem Ophthalmologen angezeigt.

Im Jahre 2004 wurde vom National Rosacea Society Expert Committee ein Dokumentationsbogen vorgestellt, welcher die Einteilung der Schweregrade erlaubt, hierbei werden die verschiedenen Symptome zwischen 0-3 bewertet und ergeben schließlich eine Übersicht des Schweregrades (Wilkin et. al 2004).

### **2.2.4 Therapie der Rosacea**

#### **2.2.4.1 Grundprinzipien der Behandlung**

Zunächst sind Triggerfaktoren zu meiden, welche die Rosacea verschlechtern. Ein konsequenter Lichtschutz ist wichtig, wobei Lichtschutzpräparate mit physikalischem Filter wie Titaniumdioxid und Zinkdioxid oft besser verträglich sind. Es sollten Kosmetika ohne reizende Wirkstoffe verwendet werden.

Es stehen verschiedene topische und systemische Therapeutika zur Verfügung, die nachfolgend dargestellt werden. Die für die Rosazeatherapie zugelassenen Medikamente verbessern den Hautbefund sichtbar, ohne dass man die zugrundeliegenden Wirkmechanismen kennt.

### **2.2.4.2 Topische Therapie**

In der topischen Rosazeatherapie sind zugelassen:

- Metronidazol
- Azelainsäure

Die Wirkmechanismen sind nicht geklärt. Metronidazol schreibt man einen antientzündlichen und immunsupprimierenden Effekt zu. Azelainsäure hat ebenfalls antientzündliche Eigenschaften.

Es werden auch andere topische Substanzen eingesetzt, darunter Permethrin und Clindamycin, aber auch Retinoide und Calcineurininhibitoren. Diese werden „off-label“ verordnet.

### **2.2.4.3 Systemische Rosazeatherapie**

Die systemische Therapie kommt bei ausgeprägteren Formen der Rosazea zum Einsatz.

Es stehen systemische Antibiotika sowie orale Retinoide zur Verfügung:

- Tetracyclin und seine Derivate Doxy- und Minocyclin
- Makrolidantibiotika (Erythromycin)
- Metronidazol
- Isotretinoin

Die Antibiotika wirken antibakteriell und antientzündlich. Am häufigsten werden Tetracycline eingesetzt. Unter den Tetracyclinen kommen Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin zum Einsatz. Die Therapie wird in der Regel über 6-12 Wochen verabreicht. Die üblichen Dosierungen sind für Tetracyclin 250-500mg und für Doxy- und Minocyclin 100-200mg täglich. Erythromycin kann bei Intoleranz von Tetracyclinen und in der Schwangerschaft verabreicht werden. Die übliche Dosierung liegt bei 250-500mg ein bis zweimal täglich ebenfalls für 6-12 Monate. Metronidazol wirkt ebenfalls antibakteriell und antientzündlich. Es werden 200mg ein bis zweimal täglich über 4-6 Wochen verabreicht.

(Hinweis: Die systemische Isotretinointherapie wird in dem folgenden Kapitel 2.3 erläutert)

Die Therapie der phymatösen Form der Rosazea, zum Beispiel des Rhinophyms, besteht in der Abtragung mittels Skalpell, Dermabrasion oder mittels abtragender Laserverfahren.

### **2.3 Isotretinoin**

#### **2.3.1 Historie**

Die Entdeckung des Wirkstoffs Isotretinoin zur Therapie der Akne erfolgte zufällig. Ein Patient, welcher das Medikament zur Therapie einer hereditären Verhornungsstörung im Rahmen einer Studie eingenommen hatte und ausserdem unter einer starken Akne litt, erlebte unter der Isotretinointherapie eine vollständige Abheilung der Akneeffloreszenzen (Peck et al. 1978, Peck et al. 1979). Kurz nachdem das Medikament in der Therapie der Akneerkrankung etabliert worden war, begannen auch erste klinische Anwendungsversuche in der Rosazeatherapie.

Die Einführung von oral verabreichbarem Isotretinoin wurde zu einem Meilenstein in der Aknetherapie. Keines der zuvor eingesetzten Medikamente war vergleichbar effektiv.

Ebenso zeigte sich, dass oral verabreichbares Isotretinoin bei mittelschweren bis schweren Formen der Rosazea effektiv eingesetzt werden konnte (Baldwin 2006, Gandola 1984, Hoting et al. 1986, Jansen et al. 1994, Jansen und Plewig 1995, Mahrle et al. 1985).

#### **2.3.2 Pharmakologie**

Isotretinoin ist ein Abkömmling des fettlöslichen Vitamin A und ein Retinoid der ersten Generation. Die Substanz Vitamin A, welche erst später als solche benannt wurde, war Mitte des 18. Jahrhunderts identifiziert worden nachdem eine Expedition von Polarforschern nach dem Verzehr von Bärenleber Symptome zeigten, die später als Symptomkomplex Hypervitaminose A definiert wurden. Unter anderem zählen hierzu Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen, trockene Haut und Schleimhäute sowie Knochen- und Gelenkschmerzen.

Der menschliche Körper benötigt 0,8-1,0mg (=2400-3000IU) Vitamin A pro Tag. Eine Intoxikation mit Vitamin A tritt bei einem mehrmonatigen täglichen Genuss von 50-100000 IU/d auf. Bei eingeschränkter Leberfunktion treten Intoxikationssymptome auch früher auf.

Isotretinoin kann 30-60 Minuten nach oraler Gabe im Blut nachgewiesen werden, nach 2-4 Stunden ist die maximale Konzentration erreicht. Die Bioverfügbarkeit des Isotretinoin von 25% kann durch eine gleichzeitige fettreiche Nahrungsaufnahme gesteigert werden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 10-20 Stunden für Isotretinoin und für seine Metaboliten zwischen 10-50 Stunden.

Hauptmetabolit von Isotretinoin ist 4-oxo-Isotretinoin neben 4-Hydroxy-Isotretinoin. Nach einer Woche ist eine steady-state-Konzentration erreicht. Schließlich wird Isotretinoin bzw. seine Metabolite in konjugierter Form mit dem Faeces und dem Urin ausgeschieden (Zouboulis und Orfanos 2000).

### **2.3.3 Wirkmechanismus**

Isotretinoin führt nachweislich zu einer Verkleinerung der Talgdrüsen und einer Reduktion der Sebumproduktion (Geissler et al. 2003, Orfanos und Zouboulis 1998, Zouboulis et al. 1991, Zouboulis 2006). Isotretinoin wirkt antiproliferativ auf die Sebozyten und hat genregulatorische Wirkungen in den Keratinozyten. Darüber hinaus werden dem Isotretinoin auch antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben.

Die molekularen Wirkmechanismen des Isotretinoin sind noch nicht vollends geklärt. Durch zahlreiche *in vitro* Studien hat man jedoch die grundlegenden Mechanismen verstanden. Ein Großteil der Effekte des Isotretinoin wird durch seine Isomere all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und 9-cis-Retinsäure bewirkt. Diese aktiven Metabolite des Isotretinoin binden im Zytosol der Zelle an CRABP I und II, werden mit diesem in den Zellkern transportiert und dort an die nukleären Retinsäurerezeptoren gebunden. Die beiden Klassen von Retinoid-Rezeptoren gehören zu der Klasse der Steroid-Thyroid-Hormonfamilie und wurden als Retinoid-Acid-Receptor RAR $\gamma$  und RXR $\alpha$  definiert, wobei RAR $\gamma$  für die antiaknogene Wirkung von entscheidender Bedeutung zu sein scheint. Sie sind

ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren auf der molekularen Ebene und binden an entsprechende retinoid-responsive-elements im Promotorbereich retinsäure-regulierter Gene. Die Retinoide wirken dosisabhängig antiproliferativ auf die Sebozyten und verursachen damit eine Verkleinerung der Talgdrüsen um bis zu 90% (Zouboulis und Orfanos 2000) mit einer konsekutiv verminderten Lipidsynthese um 75% -90%. Sie hemmen zudem die Differenzierung der Zellen über Modifikation der Keratinexpression, insbesondere durch eine Hemmung der Synthese der Keratine 5, 6, 14, 16 und eine Steigerung der Synthese von Keratin 17 und 19.

Der antiseborrhoische Effekt des Isotretinoins wird über einen weiteren Mechanismus vermittelt. Isotretinoin hemmt kompetitiv die 3 $\alpha$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase der Retinol-Dehydrogenase, was zu einer verminderten Synthese von talgdrüsenstimulierenden Androgenen und seiner Metabolite führt.

Zusätzlich hat Isotretinoin auch eine antiinflammatorische Wirkung, die überwiegend durch eine verminderte Migration von polymorphonukleären Leukozyten vermittelt wird. In einer in vitro Studie konnte gezeigt werden, dass durch Isotretinoin die erhöhte Expression von Matrixmetalloproteinasen MMP-9 und MMP-13 im Serum von Aknepatienten reduziert wird und dass die mRNA-Expression von MMP-2 und MMP-9 in SZ95 Sebozyten inhibiert wird (Papakonstantinou et al. 2005). Dies lässt vermuten, dass die von den Sebozyten ausgehende Entzündungsreaktion von MMPs mitinduziert wird.

Die folgende Tabelle 8 fasst die Wirkmechanismen des Isotretinoins zusammen (Zouboulis 2006).

Tabelle 8 . Effekte des Isotretinoins in humanen Sebozyten (Zouboulis 2006)

<b>Effekt</b>	<b>Funktion</b>	<b>Mechanismus</b>	<b>Molekularer Mechanismus</b>
Inhibition	Proliferation der Sebozyten	Intrazelluläre Isomerisation in Tretinoin	RAR-vermittelt
Induktion	Apoptose der Sebozyten	Zellzyklusstop	Retinoid-Rezeptor unabhängig
Reduktion	Lipid Synthese der Sebozyten	Inhibiert die terminale Differenzierung	RAR und RXR-vermittelt



Inhibition	Lipid Synthese	Über Inhibition der Androgensynthese: Inhibiert kompetitiv die 3 $\alpha$ Hydroxysteroid Aktivität der Retinol Dehydrogenase 4	-
Inhibition	Entzündung	Inhibiert die Migration von Neutrophilen	Reduktion der MMP Expression

### 2.3.4 Behandlungsindikationen und Therapiestandards

Oral verabreichbares Isotretinoin wurde zunächst nach seiner Zulassung in der Aknetherapie nur bei besonders schweren Verlaufsformen verordnet. Heute wird es auch bei protrahierten Verläufen, therapieresistenten Manifestationen und minder schweren Fällen sowie bei der Rosazea „off label“ eingesetzt.

Es existieren verschiedene Dosierungsschemata für Isotretinoin. Die klassische Dosierung des Isotretinoins liegt bei 0,5-1,0mg/kg Körpergewicht über 4-6 Monate. In den letzten Jahren wurde zunehmend die „Low-dose“- Therapie mit 0,1-0,4mg/kg Körpergewicht aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums propagiert (Seukeran und Cunliffe 1998, Plewig et al. 2005, Amichai et al. 2006). Es gibt verschiedene Veröffentlichungen, die das Erreichen einer kumulativen Gesamtdosis von 120mg/kg (Variationen zwischen 100-150mg/kg) Körpergewicht empfehlen und hier eine geringere Zahl von Rezidiven beobachtet haben (Cunliffe et al. 1997, Leyden 1998). Je nach verabreichter Tagesdosis kann sich die Therapie über 1 Jahr und mehr erstrecken. Einige Schemata und Empfehlungen sind der folgenden Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9 Verschiedene Dosierungsschemata für Isotretinoin

Dosierung (in mg/kg Körpergewicht)	Kommentar	Quelle	120mg/kgKG wären erreicht
<b>High-dose Schemata</b>			
1,0mg mg/kg KG	Rezidivrate signifikant niedriger, empfohlen für A.conglobata	Cunliffe,1987 Strauss 1984 Hennes 1984	4 Monate
0,5mg initial, Steigerung auf 1mg/kg KG	Roaccutan Treatment Guidelines	Plewig 1997 Cunliffe et al. 1997	4-5 Monate

Low-dose Schemata			
0,25mg/kg KG	Für persistierende Verläufe, nebenwirkungsarm	Seukeran und Cunliffe 1998	Theoretisch 480 Tage (1,3 Jahre)
0,2mg /kg KG	Acne papulopustulosa	Plewig 1986	Theoretisch 600 Tage (1,6 Jahre)

(modifiziert nach Thielitz und Gollnick 2005)

### 2.3.5 Isotretinoin im “off label use”

Isotretinoin ist im Originaltext der Fachinformation zugelassen für „*Schwere Formen der Akne (wie Akne nodularis oder Akne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben*“ (Fachinformation Roaccutan® Weichteilkapseln, Roche). Daher stellt jede Anwendung des Präparates bei weniger schweren Manifestationen der Akne und die Verordnung zur Therapie der Rosazea einen sogenannten „off label use“ dar.

### 2.3.6 Nebenwirkungen

Isotretinoin werden eine große Zahl unerwünschter Wirkungen zugeschrieben. Einige dieser auf Isotretinoin zurückgeführten Nebenwirkungen wurden im Laufe der Jahre zunehmend in Frage gestellt.

Bei labileren Persönlichkeiten und schweren Verlaufsformen der Akne wurden depressive Verstimmungen bis hin zur Suizidalität beschrieben, allerdings existieren zu der Kausalität kontroverse Daten (Chee Hong et al. 2001, Chia et al. 2005, Wysowski et al. 2001, Wysowski et al. 2001).

Gesicherte Nebenwirkungen sind hingegen die mukokutanen Effekte des Isotretinoins, wie die fast immer auftretende Cheilitis, trockene Nasenschleimhäute und Epistaxis, Exsikkationsekzeme und trockene Konjunktiven.

Systemische Nebenwirkungen des Isotretinoins können sich als Beschwerden im Bereich des muskuloskeletalen Systems mit Arthralgien äußern, aber auch manifeste knöcherne Umbauvorgänge und Verkalkungen im Bandapparat sind möglich.

Letztere wurden bisher ausnahmslos bei sehr hohen Dosierungen und Langzeitherapien über viele Monate beobachtet. Gelegentlich kommt es am okulären System zu vermindertem Adaptionsvermögen des Hell- Dunkel- Sehens und zur Nachtblindheit, einem bekanntem Symptom der Hypervitaminose A.

Metabolische Nebenwirkungen zeigen sich als veränderte Blutfettwerte und Anstieg von Leberenzymen sowie gelegentlich Veränderungen des Blutbildes. Die akute Komplikation einer Pankreatitis bei exzessiv erhöhten Triglyceriden wurde nur in Einzelfällen beschrieben.

Nebenwirkungen sind in der Regel durch Dosisreduktion und feuchtigkeitsspendende Pflege gut zu behandeln. Ein postulierter protektiver Einfluss von Vitamin E auf die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen wurde inzwischen in einer Veröffentlichung widerlegt (Strauss et al. 2000).

Die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung des Isotretinoin ist seine Teratogenität, weshalb es während einer Schwangerschaft absolut kontraindiziert ist und nach Vorgabe der Hersteller an Frauen, welche keine sichere Kontrazeption anwenden nicht abgegeben werden darf. Die Teratogenität und immer wieder unter Isotretinoin auftretende Schwangerschaften führten mehrfach dazu, dass dieses Medikament beinahe vom Markt genommen worden wäre. Aus diesem Grund wurden seit 1988 verschiedene Schwangerschaftsverhütungsprogramme ins Leben gerufen. Mit Einführung der Generika in Europa wurden auch die europäischen Abgabebedingungen dieses Medikamentes im Oktober 2003 von der EU Kommission verschärft. Die Schwangerschaftsverhütungsprogramme geben vor, dass nach der Indikationsstellung und vor Therapiebeginn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen muss, eine geeignete sichere Verhütungsmethode wie Hormonpräparate oder Intrauterinpessar in Rücksprache mit dem Gynäkologen ausgewählt und eingeleitet und erst nach einmonatiger Kontrazeption und weiterem negativen Schwangerschaftstest mit der Therapie begonnen werden darf. Während der laufenden Therapie werden in vierwöchigen Abständen die Schwangerschaftstests fortgeführt bis 5 Wochen nach Ende der Therapie.

### **2.3.7 Behandlungserfolg und Rezidive**

Isotretinoin ist derzeit die effektivste Therapie zur Behandlung der Akne. In zahlreichen Studien zeigte sich eine deutliche Befundverbesserung und sogar häufig eine komplette Abheilung unter der Therapie.

Nach abgeschlossener Isotretinointherapie kann es im Verlauf zu Rezidiven kommen. Diese sind meistens geringer ausgeprägt als der ursprüngliche Ausgangsbefund (White et al. 1998). Über die Anzahl der Rezidive liegen verschiedene Studienergebnisse vor (Stainforth et al. 1993, Layton et al 1993).

Eine von White veröffentlichte Studie aus dem Jahr 1998 mit 179 Patienten zeigte bei 34% der Patienten in den anschließenden 3 Jahren einen rezidivfreien Verlauf. 15% der Patienten bekamen Rezidive, welche mit einer topischen Therapie ausreichend behandelt werden konnten. 26% der Patienten erhielten aufgrund eines Rezidivs eine orale Antibiose plus topische Therapie und 22% der unterzogen sich einem weiteren Behandlungszyklus mit Isotretinoin. Insgesamt wurden die Rezidive häufiger bei jüngeren Patienten unter 18 Jahren beobachtet und bei Patienten, welche weniger als 100mg/kg Körpergewicht Gesamtdosis erhielten, hier blieben nur 8% rezidivfrei. Bei einer kumulativen Gesamtdosis von über 100mg/kg Körpergewicht blieben dagegen 39% rezidivfrei. Dieses führte zu der Empfehlung, dass eine kumulative Dosis von mindestens 100mg/kg Körpergewicht verabreicht werden sollte, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant zu senken (White et al. 1998).

Eine Studie von Layton aus dem Jahre 1993 hat in einer 10jährigen Verlaufsbeobachtung nach Isotretinointherapie eine Rezidivzahl von 22-30% bei Patienten gefunden, die mehr als 120mg/kg Körpergewicht erhielten. Im Vergleich dazu lag die Rezidivzahl für Patienten, welche weniger als 120mg/kg Körpergewicht erhielten, zwischen 39-82%.

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2005 kam es im Verlauf bei 42% der behandelten Patienten zu einem Rezidiv. Von diesen erhielten wiederum 43% eine weitere Isotretinoinbehandlung (Al-Mutairi et al. 2005).

## **2.4 Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG**

Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG wurde 1997 von Professor Dr. med. Volker Steinkraus gegründet. Neben der dermatologischen Ambulanz und den Operationsräumen verfügt das DERMATOLOGIKUM HAMBURG über eine dermatohistopathologische Abteilung sowie ein Labor für Molekularbiologie, Mikrobiologie und Mykologie.

Die Namensgebung geht auf die von Paul Gerson Unna geleitete Privatklinik zur Diagnostik und Therapie von Hautleiden in Hamburg Anfang des 20. Jahrhunderts zurück.

Im Jahr 2004 wurde im DERMATOLOGIKUM HAMBURG ein Qualitätsmanagementsystem entsprechend der DIN EN ISO 9001:2000 etabliert, welches im November 2004 durch die DQS zertifiziert wurde. Eine nachvollziehbare Dokumentation wird von der Norm gefordert und ist in einem Qualitätsmanagementsystem unerlässlich. Mit Etablierung des Qualitätsmanagementsystem wurde dieser Aspekt im DERMATOLOGIKUM HAMBURG besonders berücksichtigt. Die Dokumentation hat sich nach der Einführung regelmäßiger Stichproben zur Überprüfung der Dokumentationsqualität deutlich verbessert. Dennoch sollen weitere Verbesserungspotentiale im Sinne einer ständigen Verbesserung aufgedeckt werden.

### **2.4.1 Dokumentationsstandard im DERMATOLOGIKUM HAMBURG**

Bei Erstvorstellung eines Patienten werden Anamnese, Befund, die primär erfolgten Maßnahmen wie bakterielle Abstriche und Fotodokumentation sowie weitere diagnostische Maßnahmen wie Blutabnahme oder eventuelle Biopsien schriftlich festgehalten. Die daraufhin verordnete Therapie wird mit Dosierung und Rezeptausstellung dokumentiert. Bei jeder Wiedervorstellung des Patienten werden Hautbefund, Krankheitsverlauf und Unverträglichkeiten sowie die aktuelle Therapie mit entsprechender Dosierung in der Akte niedergeschrieben. Der Arzt zeichnet seinen Eintrag mit Kürzel ab.

### **2.4.2 Isotretinointherapie im DERMATOLOGIKUM HAMBURG**

Vor Einleitung der Isotretinointherapie werden die Patienten über Nebenwirkungen und insbesondere die Teratogenität des Medikaments aufgeklärt. Nach der

Aufklärung erhalten die Patienten noch einmal ein Informationsblatt zu Isotretinoin mit einer Einverständniserklärung, welche die Patienten vor Therapiebeginn unterschreiben müssen.

Isotretinoin wird im DERMATOLOGIKUM HAMBURG zur Akne- und Rosazea-therapie verordnet. Isotretinoin wird auch bei milder schweren Befunden aber drohender Narbenbildung „off-label“ verordnet. Bei dem Großteil der Patienten wird eine „Low dose“- Therapie mit 20-40mg Isotretinoin/Tag (je nach Gewicht) verordnet. Um die Rezidivrate möglichst gering zu halten, wurde bis zum Jahr 2005 die propagierte kumulative Gesamtdosis von 120mg/kg Körpergewicht häufig angestrebt.

Die Patienten wurden dazu aufgefordert, sich in regelmäßigen vierwöchigen Abständen vorzustellen. In der Regel wurden bei dieser Gelegenheit die Laborwerte kontrolliert, um mögliche Veränderungen der Laborparameter zu überwachen.

Schwangerschaftstests wurden bis 2003 bei den Patientinnen nicht durchgeführt. Vor der schriftlichen Einwilligung wurde jedoch dokumentiert, dass über die Schwangerschaftsproblematik eingehend gesprochen wurde. Mit Einführung der Generika und der EU Richtlinie wurde ein modifiziertes Schwangerschaftsverhütungsprogramm mit regelmäßigen Schwangerschaftstests etabliert.

Neben der üblichen Dokumentation wurde das Körpergewicht erfragt und die körperrgewichtsadaptierte kumulative Zieldosis und der Zeitpunkt des voraussichtigen Therapieendes schriftlich festgehalten.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden retrospektiv die Therapieverläufe von 262 (134 Frauen und 128 Männern) Patienten ausgewertet, die im DERMATOLOGIKUM HAMBURG in den Jahren 1997-2004 eine systemische Isotretinointherapie erhielten. Bei diesen Patienten wurde klinisch die Diagnose Akne (248 Patienten) oder Rosazea (14 Patienten) gestellt.

Die Patienten wurden anhand der archivierten Blutbefunde ermittelt und die Akten der Patientenakte entnommen. Die für diese Studie relevanten Daten wurden den Patientenakten entnommen, tabellarisch erfasst (Microsoft Excell) und prozentual ausgewertet.

#### **3.2 Datenerhebung**

##### **3.2.1 Schweregrad der Akneerkrankung**

Je nach klinischen Erscheinungsbild der Akne wurde der Schweregrad der Erkrankung definiert, wobei eine Acne comedonica mit 1 als milde Verlaufsform, eine entzündliche Acne papulopustulosa mit 2 als mittlere Verlaufsform und eine Acne conglobata mit 3 als schwere Verlaufsform erfasst wurde. In den folgenden Abbildungen 1-5 wird die verwendete Klassifikation der Akneerkrankung illustriert. Die Klassifikation wurde retrospektiv anhand der Aktendokumentation und der verfügbaren photographischen Abbildungen vorgenommen.

(Anmerkung: Für die Acne conglobata konnte keine qualitativ ausreichend gute photographische Abbildung gefunden werden)

**Beispiele für Schweregrad 1- Acne comedonica**

Abbildung 1: Schweregrad 1 (Beispiel 1)



Abbildung 2: Schweregrad 1 (Beispiel 2)

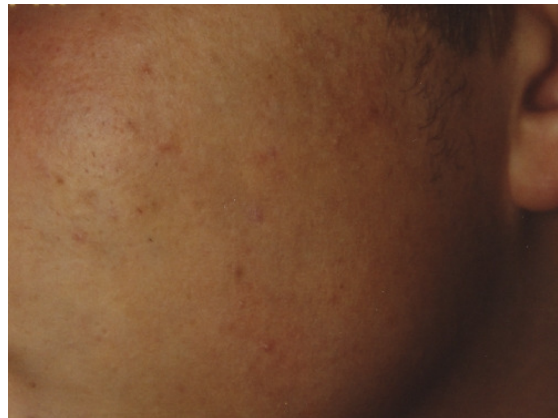


Abbildung 3: Schweregrad 1 (Beispiel 3)





**Beispiele für Schweregrad 2- Acne papulopustulosa**

Abbildung 4: Schweregrad 2 (Beispiel 1)

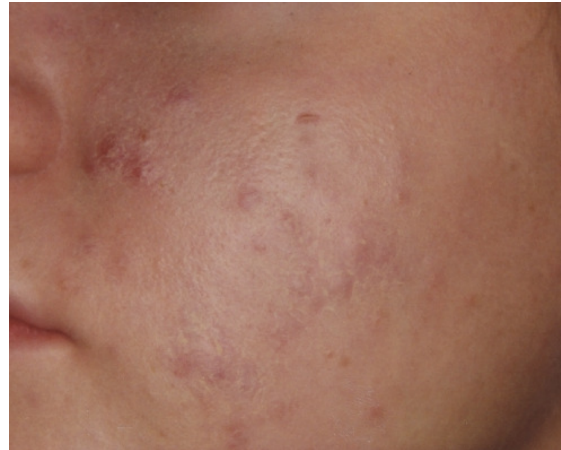
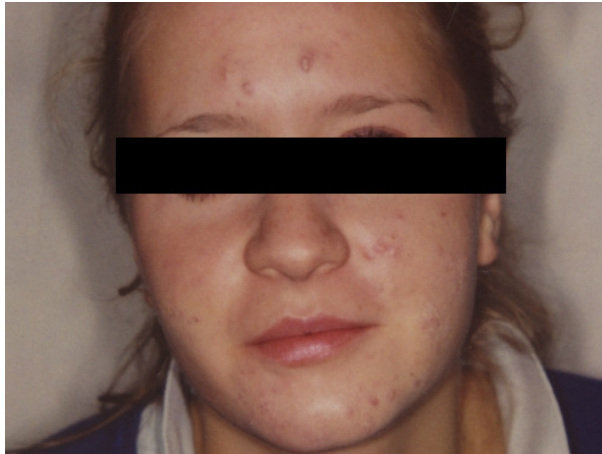
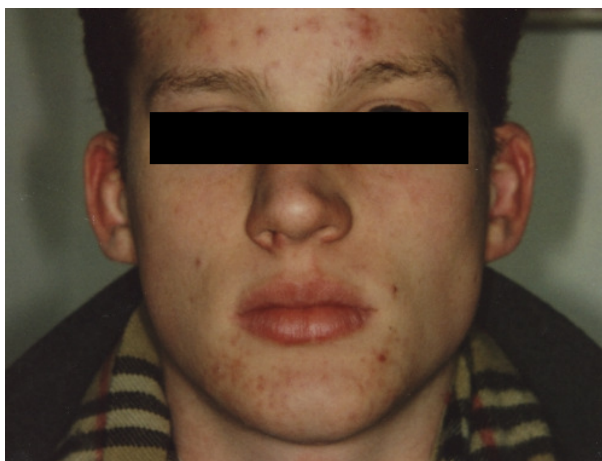


Abbildung 5: Schweregrad 2 (Beispiel 2)





### 3.2.2 Isotretinointherapie

Es wurden retrospektiv aus der Aktendokumentation die folgenden Größen ermittelt:

- Tägliche Einzeldosis
- Behandlungsdauer
- Kumulative Gesamtdosis
- Zyklenzahl

Bei dokumentiertem Körpergewicht wurden die Patienten entsprechend der Dosierung dem Kollektiv der „Low-dose“ ( $<0,5\text{mg/kgKG}$ ) - oder „High-dose“-Therapie ( $\geq 0,5\text{mg/kgKG}$ ) zugeordnet. Bei nicht dokumentierten Körpergewicht konnte diese Zuordnung nicht erfolgen und die Daten wurden ausschliesslich für die Analyse der Nebenwirkungen verwertet. Ebenso wurden Dosisanpassungen und deren Begründung sowie die Behandlungsdauer erfasst und schliesslich die kumulative Gesamtdosis in  $\text{mg/kg}$  Körpergewicht berechnet.

Ausserdem wurde bei jedem Patienten die Anzahl der Behandlungszyklen mit Isotretinoin für die Auswertung der Verläufe nach Ende des ersten Behandlungszyklus hinsichtlich der Rezidivzahl erfasst und dokumentiert.

### 3.2.3 Verlauf nach Therapieende: Rezidiv und rezidivfreie Verläufe

Die Verläufe nach abgeschlossener Therapie wurden aus der Aktendokumentation oder mittels eines kurzen Telefoninterviews ermittelt. Der hierzu verwendete Fragebogen ist in Abbildung 6 dargestellt.

**Telefonfragebogen zum Verlauf (Gust 2005)**

**Patientennummer:**

**Telefonnummer:**

**Datum:**

(Vorab Kurzinformation des Patienten zu Sinn und Zweck der Datenerhebung)

1. Ist die Akne/Rosazea nach dieser Therapie ausgeheilt? Oder mussten Sie sich erneut in hautärztliche Behandlung begeben?

Ausgeheilt           

Rezidiv               

2. Nach welcher Zeit trat die Verschlechterung des Hautbefundes auf/ mussten Sie erneut therapieren?

3. Welche Art der Behandlung haben Sie erhalten?

Tabletten           

Lokal                

4. Mit welchem Wirkstoff/Präparat wurden Sie behandelt?

Abbildung 6  
Telefonfragebogen

Es wurde die Anzahl der rezidivfreien Verläufe und die Zahl der Rezidive erfasst. Patienten, die weiterhin im DERMATOLOGIKUM HAMBURG behandelt wurden und sich keiner erneuten Aknetherapie bzw. Rosazeatherapie unterziehen mussten, wurden als rezidivfreie Verläufe gewertet. Jeder Patient, welcher sich erneut einer Akne- oder Rosazeatherapie unterziehen musste (lokal oder systemisch), wurde als Rezidiv gewertet. Die Verläufe der Patienten, welche die Therapie aufgrund verschiedenster Gründe (Nebenwirkungen, ausbleibender Therapieerfolg/Therapieversager, mangelnde Compliance) frühzeitig beendeten, flossen in diese Auswertung nicht mit ein. Es wurde ferner die Zahl der Patienten bestimmt, die unter der systemischen Isotretinointherapie nicht befriedigend abheilten bzw. die auf die Therapie nicht ansprachen.

### 3.2.4 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Auswertung wurden die in der Fachinformation als häufig angegebenen Nebenwirkungen (Nebenwirkungen an Haut und Schleimhaut, intestinale Nebenwirkungen, Nebenwirkungen an Muskeln und Knochen sowie psychische Störungen und Kopfschmerzen) und die unter der Therapie beobachteten Veränderungen von Laborparametern berücksichtigt. Die Nebenwirkungen wurden der Dokumentation in der Patientenakte entnommen.

Vor Beginn der Isotretinointherapie wurden zur Bestimmung der Laborparameter jedem Patienten Blut abgenommen. Während der Therapie wurden die Laborparameter in vier bis achtwöchigen Abständen kontrolliert. Es wurden die im standardisierten Praxisprofil enthaltenen Laborparameter bestimmt. Dieses umfasst: CRP, Blutbild, Bilirubin Gesamt, Eisen, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, Cholinesterase, alkalische Phosphatase, LDH, GLDH, Amylase, Lipase, CK-NAK, Magnesium, Kalium, Calcium, Natrium, Chlorid, Triglyceride, Cholesterin, HDL- Cholesterin, LDL- Cholesterin, Glukose, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin. In der Regel wurde auf eine Nüchternblutabnahme verzichtet. Bei deutlichen Abweichungen von den Referenzwerten wurde die Blutabnahme in kürzeren Zeitabständen wiederholt. Es wurden nur jene veränderten Laborparameter als Nebenwirkung gewertet, welche konstant über drei Blutentnahmen vom Referenzwert unter der Therapie abwichen.

### 3.2.5 Dokumentationsqualität

Da bei mehrmonatigen Therapieverläufen mit einem nebenwirkungsreichen Medikament eine nachvollziehbare Dokumentation unerlässlich ist, wurde mittels eines Scores die Dokumentationsqualität erfasst. Das Ergebnis soll Verbesserungspotentiale in der bisherigen Dokumentation aufdecken. Der verwendete Score ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Score für die Dokumentation

1. Foto vorher- nachher (für Hautbefund)	=1 Punkt
2. Gewicht	=1 Punkt
3. Nachvollziehbarkeit der Dosierung- ab heute/weiter xmg/d	=1 Punkt
Max. Ergebnis:	3 Punkte

### **3.3 Auswertung der Daten**

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel durch Bestimmung der Mittelwerte. Das Patientenkollektiv, welches eine „Low dose“-Dosierung erhielt, wurde hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Nebenwirkungen dem Patientenkollektiv, welches eine „High dose“-Therapie erhielt gegenübergestellt, um einen möglichen Vor- oder Nachteil der „High dose“-Therapie herauszuarbeiten. Die Ergebnisse sind prozentual dargestellt. Desweiteren wurden die Verläufe nach Therapieende zwischen der Gruppe der Patienten, die eine kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kg Körpergewicht mit der Gruppe der Patienten, welche mindestens 120mg/kg Körpergewicht Isotretinoin erhielten, verglichen.

Bezüglich der Dokumentationsqualität wurde jede Dokumentation von weniger als 3 Punkten als unzureichend gewertet. Die schwerpunktmäßig in der Dokumentation vernachlässigten Daten wurden ermittelt. Basierend auf der Datenerhebung der Dokumentationsqualität wurde schliesslich eine Dokumentationsbogen zur Verbesserung der Methodik der Dokumentation erarbeitet.

#### 4. Ergebnisse der Studie

##### 4.1. Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome

###### Beispiel 1

♀ 18 Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2

Nebenwirkungen: Stimmungsschwankungen, Abgeschlagenheit



Abbildung 7

Nach 8 Monaten, 20-60mg/d, kumulative Dosis >120mg/kgKG

Verlauf nach Therapieende: Kein Rezidiv nach 2 Monaten,  
danach keine Wiedervorstellung



Abbildung 8



**Beispiel 2**

♀ 25 Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2

Nebenwirkungen: Keine



Abbildung 9

Nach 11 Monaten, 20mg/d, kumulative Dosis >120mg/kgKG

Verlauf nach Therapieende: Lokaltherapie mit Azelainsäure (Rezidiv)



Abbildung 10

**Beispiel 3**

♀ 15 Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2-3 (Gesicht hier nicht abgebildet)

**Nebenwirkungen: Keine**

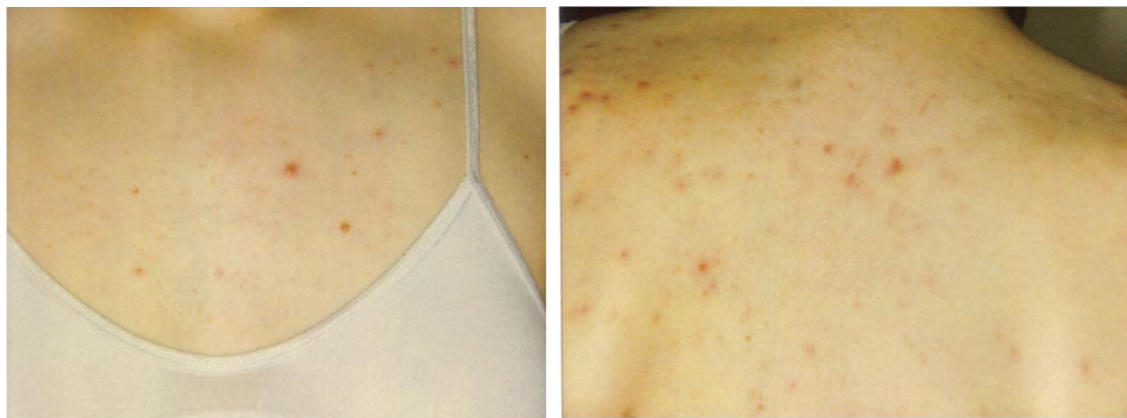


Abbildung 11

**Nach 13 Monaten, 20-60mg/d, kumulative Dosis > 120mg/kgKG**

**Verlauf nach Therapieende: Nicht bekannt**



Abbildung 12



### 4.2 Analyse des Patientenkollektivs

Das mittlere Erkrankungsalter der in diese Studie eingeschlossenen Patienten, die an einer Akne erkrankten, lag durchschnittlich bei 22,5 Jahren (12- 58 Jahre). Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten, die an einer Rosazea litten, lag bei 56,5 Jahren (Alter von 32-79 Jahren).

Es wurden 24 Patienten mit einer „High dose“-Therapie ( $>0,5\text{mg/kg}$  Körpergewicht) behandelt (ausschließlich Aknepatienten), 193 Patienten erhielten eine „Low dose“-Behandlung mit weniger als  $0,5\text{mg/kg}$  Körpergewicht (14 Rosazea- und 179 Aknepatienten). „High dose“ bzw. „Low dose“ wurden bei jedem Patienten als mittlere verabreichte Einzeldosis/Tag ermittelt. Bei 45 Patienten konnte nur die verabreichte Tagesdosis in Milligramm ermittelt werden, da in diesen Fällen das Körpergewicht nicht dokumentiert war.

Die durchschnittliche mittlere Einzeldosis des gesamten Patientenkollektivs lag bei  $0,35\text{mg/kg}$  Körpergewicht/Tag bei bekanntem Körpergewicht. Die mittlere Behandlungsdauer der Aknepatienten betrug 256 Tage, Rosazeapatienten wurden im Mittel 197 Tage behandelt.

63 Patienten erreichten eine kumulative Gesamtdosis von mindestens  $120\text{mg/kg}$  Körpergewicht (1 Rosazeapatient), 154 Patienten erhielten eine kumulative Gesamtdosis von weniger als  $120\text{mg/kg}$  Körpergewicht (davon 9 Rosazeapatienten). Die mittlere kumulative Gesamtdosis betrug im Mittel  $91\text{mg/kg}$  Körpergewicht bei den Aknepatienten, Rosazeapatienten erhielten im Mittel  $55\text{mg/kg}$  Körpergewicht. Bei 45 Patienten ist nur die Gesamtmilligrammdosis bekannt (davon 4 Rosazeapatienten), diese liegt im Mittel bei 4445 Milligramm.

176 Aknepatienten und 13 Rosazeapatienten erhielten nur einen Behandlungszyklus. 72 Aknepatienten und 1 Rosazeapatient erhielten mehr als einen Zyklus Isotretinoin. Im Mittel erhielten die Patienten 1,4 Behandlungszyklen.

Ein Großteil der Patienten stellte sich nach Therapieende nicht erneut im DERMATOLOGIKUM HAMBURG vor, daher wurden 31 Patienten zusätzlich mittels

Telefoninterview befragt. Bei 44 der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist der Verlauf nach Therapieende unbekannt geblieben, da diese Patienten unter der uns bekannten Telefonnummer nicht mehr erreichbar waren.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, variiert die Zeit der Nachbeobachtung von 6 Monaten bis zu 7 Jahren. Die Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 6 Monaten wurden als unbekannte Verläufe eingestuft. Durchschnittlich wurden die Aknepatienten über 28 Monate nachbeobachtet, die Rosazeapatienten 34 Monate.

Tabelle 11 Studienübersicht (Mittelwerte)

(262 Patienten gesamt)	Alter in Jahren	Einzel-dosis in mg/kg Körpergewicht /Tag	Kumulative Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht	Behandlungsdauer in Tagen	Dauer der Nachbeobachtung in Monaten
<b>Aknepatienten</b> 248 gesamt (130 Frauen, 118 Männer)	22,5 (12- 58)	0,35mg/kgKG (0,1- 0,83)	91mg/kgKG (21- 325)	256 Tage (61- 667)	28 Monate (6-84)
<b>Rosazeapatienten</b> 14 gesamt (6 Frauen, 8 Männer)	56,5 (32- 79)	0,26mg/kgKG (0,15- 0,44)	55mg/kgKG (27- 120)	197 Tage (93- 273)	34 Monate (7-54)

### 4.3 Therapieverlauf

Hinsichtlich der Verläufe wurden die Patienten gewertet, die den ersten Behandlungszyklus regelhaft abgeschlossen haben. Die Verläufe nach Therapieende von 12 Aknepatienten, welche die Therapie frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen (7 Patienten, siehe Kapitel 4.6 Seite 45), Therapieversagen oder anderen unbekanntem Gründen beendet haben, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

In dem verbleibendem Patientenkollektiv von 250 Patienten traten bei 141 Patienten Rezidive nach dem ersten Behandlungszyklus mit Isotretinoin auf. Bis zum Auftreten des Rezidivs dauerte es durchschnittlich 272 Tage. 65 Patienten blieben rezidivfrei (4 Rosazeapatienten, 6 Aknepatienten) und mussten sich keiner erneuten Therapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung unterziehen. Die durchschnittliche Dauer der

Nachbeobachtung betrug 24 Monate. Bei 44 Patienten konnten die Verläufe nach Therapieende nicht erfasst werden, diese Patienten stellten sich nach Therapieende nicht erneut im DERMATOLOGIKUM HAMBURG vor und konnten telefonisch nicht erreicht werden (3 Rosazeapatienten, 41 Aknepatienten).

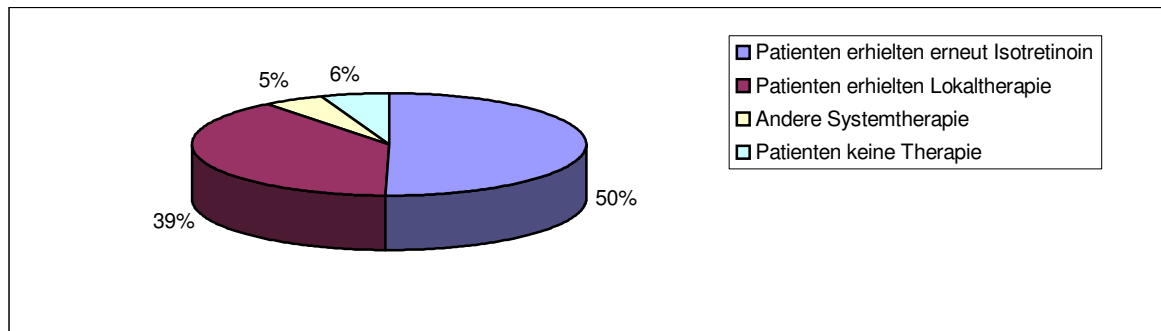
	Rezidive	Rezidivfreie Verläufe	Unbekannte Verläufe
<b>Patienten total</b> 262 Patienten gesamt, davon 250 gewertete Verläufe	141	65	44
Prozent	56%	26%	18%
<b>Aknepatienten</b> 248 Patienten gesamt, davon 236 gewertete Verläufe	134	61	41
Prozent	57%	26%	17%
<b>Rosazeapatienten</b> 14 Patienten gesamt	7	4	3
Prozent	50%	29%	21%

**Tabelle 12.**  
Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende unabhängig von der mittleren Einzeldosis und kumulativer Gesamtdosis

#### 4.4 Rezidive

71 der 141 Patienten wurden erneut mit Isotretinoin behandelt (2 Rosazeapatienten, und 69 Aknepatienten). Die übrigen 70 Patienten hatten leichtere Rezidive und wurden lokal (55 Patienten davon 3 Rosazeapatienten und 52 Aknepatienten) oder mit anderen Systemtherapien behandelt (2 Rosazeapatienten erhielten systemische Therapie mit Minocyclin, 4 Aknepatienten eine systemische Antibiotikatherapie und eine Patientin eine antiandrogene Therapie). Die restlichen 8 Patienten wurden telefonisch zum Verlauf befragt und hatten trotz Rezidiv bis zum Zeitpunkt der Interviews nicht erneut therapiert (Abbildung 13).

Abbildung 13: Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive



### 4.5 Subgruppenanalyse

#### 4.5.1 „Low dose“- Therapie

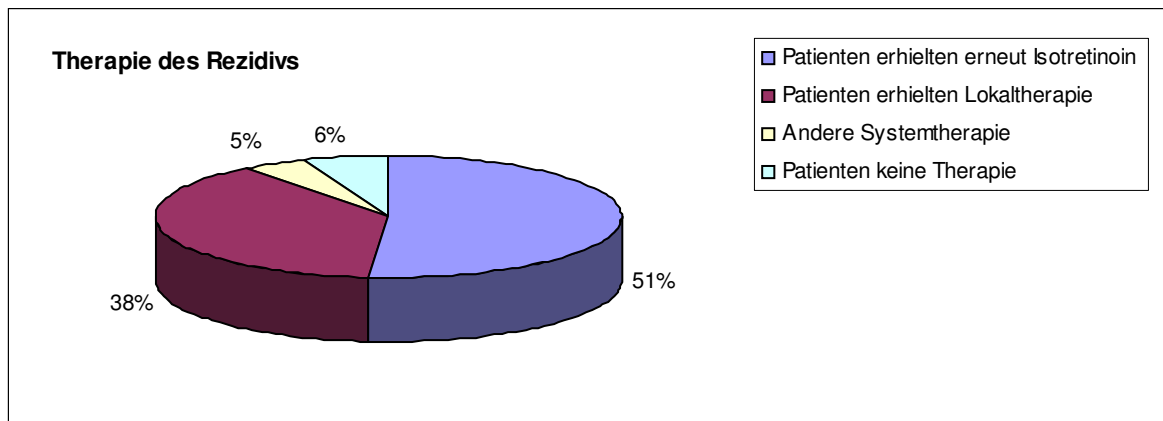
Insgesamt wurden 193 Patienten (10 Rosazeapatienten, 183 Aknepatienten) der 262 Patienten mit einer „Low dose“-Therapie behandelt, d.h. mit weniger als 0,5mg/kg Körpergewicht. 50 Patienten blieben rezidivfrei, 104 Patienten hatten ein Rezidiv und bei 32 Patienten ist der Verlauf unbekannt. 7 Patienten mit „Low dose“-Dosierung brachen die Therapie frühzeitig ab, die Verläufe dieser Patienten nach Therapieende wurden nicht gewertet (1 Therapieversager, 6 Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen, siehe Kapitel 4.6 Seite 45). Die Rezidive der Aknepatienten traten durchschnittlich nach einer Dauer von 8,5 Monaten auf, bei den Rosazeapatienten kam es durchschnittlich nach 13,7 Monaten zum Rezidiv. Die Aknepatienten mit einem Rezidiv waren durchschnittlich 25,4 Jahre alt, während die Patienten mit rezidivfreien Verläufen durchschnittlich 27,3 Jahre alt waren. Die Rosazeapatienten, die ein Rezidiv erfuhren, waren im Mittel 48,3 Jahre alt, bei den rezidivfreien Verläufen lag das mittlere Alter bei 47 Jahren (Tabelle 13).

	Rezidive	Rezidivfreie Verläufe	Unbekannte Verläufe
<b>Patienten total „Low dose“</b> 193 Patienten gesamt, davon 186 gewertete Verläufe	104	50	32
Prozent	56%	27%	17%
<b>Aknepatienten</b> 183 Patienten gesamt, davon 176 gewertete Verläufe	98	49	29
Prozent	56%	28%	16%
Prozentuale Verteilung bei den 147 bekannten	67%	33%	
<b>Rosazeapatienten</b> 10 Patienten gesamt	6	2	2
Prozent	60%	20%	20%
Prozentuale Verteilung bei den 8 bekannten Verläufen	75%	25%	

Tabelle 13. Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende bei „Low dose“-Therapie

Von den 104 Patienten, welche ein Rezidiv erfuhren, wurden 54 Patienten erneut mit Isotretinoin behandelt (2 Rosazeapatienten, 52 Aknepatienten), 40 Patienten erhielten eine Lokalthherapie (2 Rosazeapatienten, 38 Aknepatienten), 5 Patienten wurden mit anderen Systemtherapeutika behandelt (2 Rosazeapatienten, 3 Aknepatienten) und 6 Patienten lehnten vorerst eine weitere Therapie ab (ausschliesslich Aknepatienten) (Abbildung 14).

Abbildung 14: Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive nach „Low dose“-Therapie



#### 4.5.2 „High dose“- Therapie

Es erhielten 24 Patienten eine „High dose“-Therapie. Die „High dose“-Therapie wurde ausschließlich Aknepatienten verabreicht. In dieser Gruppe kam es bei 72% der Patienten mit bekanntem Verlauf zum Rezidiv, lediglich 28% blieben rezidivfrei. Es gab hier einen echten Therapieversager, eine 37jährige Patientin mit einer Akne conglobata. Nach drei Monaten wurde die Therapie wegen ausbleibender Befundbesserung, Arthralgien und stark erhöhten Pankreasenzymen beendet. Diese Patientin profitierte später von einer Therapie mit Minocyclin (Tabelle 14).

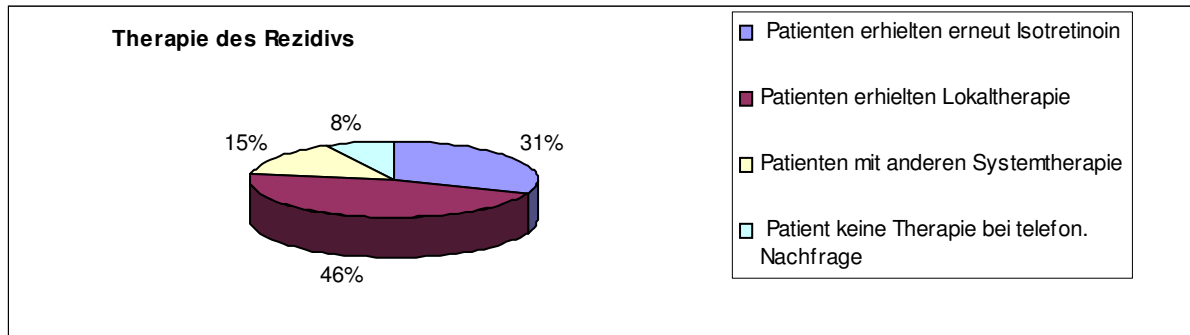
	Rezidive	Rezidivfreie Verläufe	Unbekannte Verläufe
<b>Patienten total high dose</b> 24 Patienten gesamt, davon 23 gewertete Verläufe	13	5	5
Prozent	57%	21,5%	21,5%
Prozentuale Verteilung bei den 18 bekannten Verläufen	72%	28%	

Tabelle 14. Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende bei „High dose“-Therapie

Die durchschnittliche Dauer bis zum Rezidiv lag bei 14,2 Monate (versus 8,5 bei „Low dose“). Die Patienten, welche rezidivfrei blieben, waren durchschnittlich 18,4 Jahre alt, die Patienten mit Rezidiv waren durchschnittlich 0,4 Jahre jünger.

Von den 13 Patienten erhielten 4 Patienten erneut Isotretinoin, bei 6 Patienten reichte eine Lokalthherapie zur Behandlung des Rezidivs aus, 2 Patienten wurden mit anderen Systemtherapien behandelt und ein Patient erhielt keine Therapie bei telefonischer Nachfrage (Abbildung 15).

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Therapien der Rezidive nach „High dose“-Therapie



### 4.5.3 Kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kgKG

Es haben von den 262 Patienten 154 Patienten eine kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kg Körpergewicht erhalten (9 Rosazeapatienten und 145 Aknepatienten), 8 Patienten fallen aus der Wertung, da diese frühzeitig die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, Therapieversagen und anderen unbekanntem Gründen abbrachen. Bei gut zweidrittel der Patienten, welche weniger als 120mg/kgKG kumulative Gesamtdosis erhielten, kam es nach dem ersten Behandlungszyklus zum Rezidiv. Dabei zeigt sich kaum ein Unterschied zwischen den Rosazeapatienten und den Aknepatienten. Auch hier liegt der Altersunterschied bei den rezidivfreien Verläufen und den Aknepatienten mit Rezidiv bei 0,4 Jahren, allerdings sind in dieser Gruppe die rezidivfreien Patienten 0,4 Jahre jünger (rezidivfrei 26,5 versus Rezidiv 26,9 Jahre). Die durchschnittliche Dauer bis zum Rezidiv liegt bei 10,4 Monaten (Tabelle 15).

	Rezidive	Rezidivfreie Verläufe	Unbekannte Verläufe
<b>Patienten total</b> <120mg/kgKG 154 Patienten gesamt,	80	36	30
Prozent	55%	25%	21%?
<b>Aknepatienten</b> 145 Patienten gesamt, davon 137 gewertete Verläufe	75	34	28
Prozent	55%	25%	20%
Prozentuale Verteilung bei den 109 bekannten	69%	31%	
<b>Rosazeapatienten</b> 9 Patienten gesamt	5	2	2
Prozent	56%	22%	22%
Prozentuale Verteilung bei den 7 bekannten Verläufen	71%	29%	

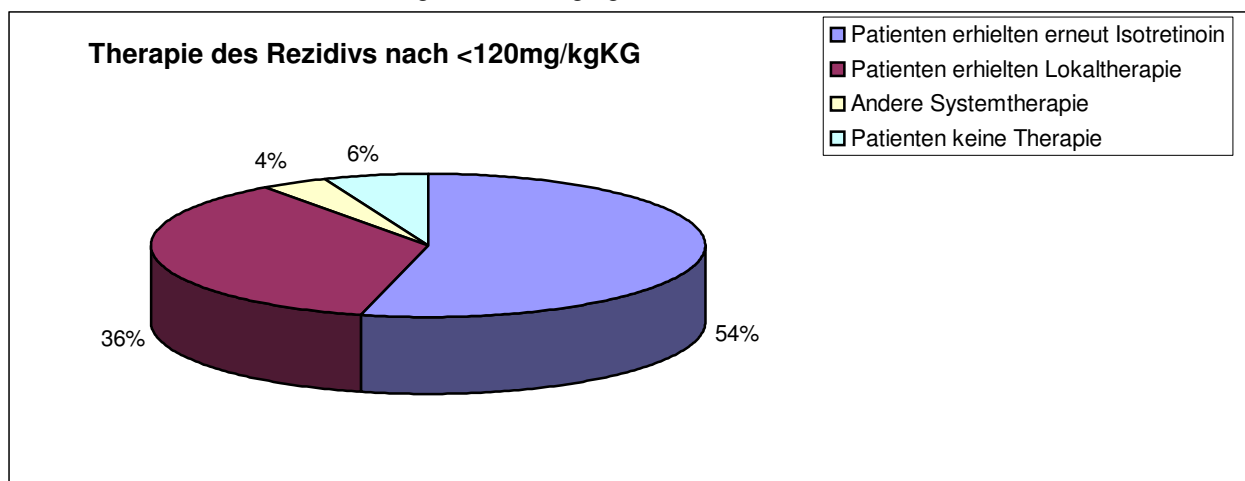
Tabelle 15. Verläufe nach „Low-dose“-Therapie

In der Gruppe der Rosazeapatienten sind diejenigen mit Rezidiv im Mittel 4 Jahre älter als die Patienten mit rezidivfreien Verläufen (rezidivfrei 47 versus Rezidiv 51,2 Jahre). Bis zum Auftreten des Rezidivs dauerte es 16 Monate, somit ist die rezidivfreie Zeit hier knapp ein halbes Jahr länger als bei den Aknepatienten.

In der Patientengruppe, die weniger als 120mg/kg Körpergewicht erhielten, unterzogen sich 43 Patienten einem erneuten Behandlungszyklus mit Isotretinoin (42 Aknepatienten, 1 Rosazeapatient), 29 Patienten erhielten eine Lokalthherapie (27 Aknepatienten und 2 Rosazeapatienten) und drei Patienten wurden mit anderen Systemtherapeutika behandelt (1 Aknepatient, 2 Aknepatienten). In dieser Gruppe lehnten 5 Patienten eine erneute Therapie ab (ausschließlich Aknepatienten) (Abbildung 16).



Abbildung 16: Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive nach einer erreichten kumulativen Gesamtdosis von weniger als 120mg/kgKG



#### 4.5.4 Kumulative Gesamtdosis von mindestens 120mg/kgKG

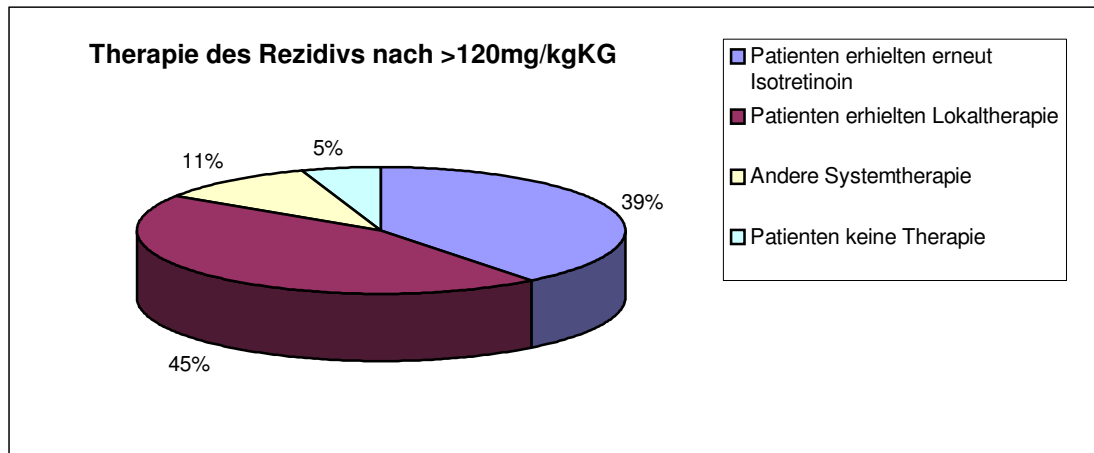
Lediglich 38 Patienten erhielten eine Gesamtdosis von mindestens 120mg/kg Körpergewicht, darunter nur ein Rosazeapatient. Auch hier findet sich bei zweidrittel der Patienten ein Rezidiv. Das Rezidiv trat nach durchschnittlich 8 Monaten auf, bei dem Rosazeapatient kam es nach 9 Monaten zum Rezidiv der Erkrankung. Die Patienten, welche ein Rezidiv erfuhren waren mit durchschnittlich 20,3 Jahren 3,3 Jahre jünger als die Patienten, welche rezidivfrei blieben (23,6 Jahre).

Patienten total $\geq 120\text{mg/kgKG}$	Rezidive	Rezidivfreie Verläufe	Unbekannte Verläufe
<b>Aknepatienten</b> 62 Patienten gesamt, davon 62 gewertete Verläufe	37	19	6
<b>Prozent</b>	60%	30%	10%
<b>Prozentuale Verteilung bei den 56 bekannten Verläufen</b>	66%	34%	
<b>Rosazeapatienten</b> 1Patient gesamt	1	-	-
<b>Prozent</b>	100%	-	-

Tabelle 16. Verläufe nach mindestens 120mg/kgKG

15 der insgesamt 38 Patienten erhielten erneut systemisch Isotretinoin, 17 Patienten konnten mit einer Lokalthherapie ausreichend behandelt werden. 4 Patienten erhielten eine andere Systemtherapie und 2 Patienten wurden nicht erneut therapiert (Abbildung 17).

Abbildung 17: Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive nach einer erreichten kumulativen Gesamtdosis von mindestens 120mg/kgKG



### 4.6 Nebenwirkungen

Die Dosierung nicht berücksichtigt kam es bei insgesamt 174 (66%) Patienten zu Nebenwirkungen, dabei insgesamt häufiger zu asymptomatischen Veränderungen der Laborparameter (52% entspricht 135 Patienten) als zu symptomatischen Beschwerden (34% entspricht 89 Patienten). In einem Fall wurde nach Therapieende ein frühzeitiger Epiphysenschluß diagnostiziert, bei dem jedoch nicht nachgewiesen werden konnte, dass dieser durch die Isotretinointherapie ausgelöst wurde, da die Familie konstitutionell kleinwüchsig ist. Der Zeitpunkt des Wachstumsstops war dabei nicht genau zu bestimmen. Diese mögliche Nebenwirkung wurden nach „High dose“-Therapie beobachtet.

Bei 7 Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, wobei hier die individuelle Tolerierbarkeit der Nebenwirkungen berücksichtigt wurde. Ein Patientin erfuhr eine Exazerbation der Akne conglobata begleitet von Arthralgien und zeitgleich erhöhten Pankreasenzymen, eine Patientin eine Pyodermie, ein weiterer Patient eine Gesichtsdermatitis, zwei Patienten litten unter

Stimmungsschwankungen, davon ein Patient zusätzlich unter unklarem Fieber, ein Patient hatte Blut im Stuhl ohne erkennbare Ursache und Abdominalschmerzen und ein Patient eine unklare auch unter Dosisreduktion anhaltende LDH-Erhöhung.

Als symptomatische Nebenwirkung fand sich am häufigsten die Xerosis der Haut und Schleimhäute, gefolgt von einer heterogenen Gruppe von Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Häufigkeiten, die insgesamt doch sehr viel seltener auftraten, als die Trockenheit von Haut und Schleimhäuten.

Patienten, die unter der Therapie Beschwerden im Bereich des Bewegungsapparates an Muskeln oder Knochen angaben, litten in der Regel an Arthralgien, bei einer jungen Patientin kam es zu dem bereits erwähnten frühzeitigen Epiphysenschluss, welcher nach Therapieenden diagnostiziert wurde. Ein Teil der Patienten gaben an, verstärkt unter Stimmungsschwankungen zu leiden, zu einer manifesten Depression oder Suizidalität kam es in keinem der Fälle.

Drei Patienten gaben an, unter gastrointestinalen Beschwerden zu leiden, 2 Patienten litten unter Magenschmerzen, ein Patient berichtete von diffusen Abdominalschmerzen im Zusammenhang mit Blut im Stuhl. Eine Darmerkrankung war bei diesem Patienten in der Anamnese nicht bekannt, eine Ursache konnte nicht gefunden werden.

Die anderen seltenen Nebenwirkungen sind einzeln in der Übersichtstabelle 17 aufgelistet und wurden nicht in Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 17 Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen bei 262 Patienten

<b>Symptomatische Nebenwirkung</b>	Haut/Schleimhaut	Muskel/Knochen	Psychisch	Effluvium	Intestinal	Pyodermie/ Abszedierung	Sehstörung	Unklares Fieber	Kopfschmerzen	Abgeschlagenheit
Patientenzahl	75	4	4	4	3	2	1	1	1	1
Prozent	29%	1,5%	1,5%	1,5%	1,2%	0,8%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%

Bei den veränderten Laborparametern fand sich am häufigsten eine Neutropenie, gefolgt von erhöhten Cholesterinwerten. Jedoch handelte es sich nicht ausschließlich um Nüchternblutwerte, daher waren diese Werte nur bedingt aussagekräftig. Die erhöhten LDH- Werte wurden zum Teil durch Hämolyse der Erythrozyten erklärt. Erhöhte Werte für Lebertransaminasen fanden sich seltener als erwartet. Klinisch relevante veränderte Laborwerte, welche u.a. zu einem Therapieabbruch führten, fanden sich nur in zwei Fällen: Einmal die bereits oben genannte Patientin mit stark erhöhter Amylase und Lipase, sowie ein Patient mit einer deutlichen Erhöhung des LDH- Wertes (Tabelle 18). Bei den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass einige Patienten mehrere symptomatische Nebenwirkungen und Veränderungen der Laborparameter erfuhren, während andere keinerlei Nebenwirkungen hatten. Dieses macht sich bei den Prozentzahlen bemerkbar indem die 100%Marke überschritten wird.

Tabelle 18 Übersicht veränderter Laborparameter bei 262 Patienten

Laborparameter	Neutropenie	Cholesterin-Erhöhung	Triglyceride-Erhöhung	LDH- Erhöhung	GOT- Erhöhung	Haemoglobin erniedrigt	GPT- Erhöhung	HDL erniedrigt	Erythrozyten erniedrigt	Lipase- Erhöhung	Amylase- Erhöhung	Haematokrit erniedrigt	Thrombozytopenie/ Thrombozytose
Patienten Zahl	52	34	32	25	16	14	11	11	10	7	7	4	2
Prozent	20%	13%	12%	10%	6%	5%	4,2%	4,2%	3,8%	2,7%	2,7%	1,5%	0,8%

#### 4.6.1 Nebenwirkungen bei „High dose“-Therapie

Bei 20 der insgesamt 24 Patienten, die eine „High dose“-Therapie erhielten, wurden Nebenwirkungen dokumentiert, das entspricht 83%. Die Zahl der Patienten, welche von symptomatischen Beschwerden betroffen waren, ist mit 63% deutlich höher als in dem „Low Dose“- Kollektiv. Besonders häufig fanden sich eine Xerosis der Haut, Exsikkationsekzeme und Trockenheit der Schleimhäute. Aber auch Beschwerden am Bewegungsapparat wurden in diesem Patientenkollektiv deutlich häufiger gesehen als

unter „Low dose“-Therapie. Eine gleiche Anzahl an Patienten hatte Veränderungen der Laborparameter.

Tabelle 19 Detaillierte Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen unter „High dose“-Therapie

Symptomatische Nebenwirkung	Haut/Schleimhaut	Muskel/Knochen	Psychisch	Effluvium	Intestinal	Pyodermie/ Abszedierung	Sehstörung	Unklares Fieber	Kopfschmerzen	Abgeschlagenheit
Patienten Zahl	11	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Prozent	45,8%	13%	4,2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Wie beim Gesamtkollektiv war auch bei der „High dose“-Gruppe die Neutropenie der am häufigsten veränderte Laborwert, gefolgt von Triglyceriderhöhung bei 25% der Patienten, dieser Anteil war im Vergleich zum Gesamtkollektiv wie auch zu der „Low dose“- Gruppe deutlich höher. Bei 4 der 24 Patienten fand sich eine Erhöhung der GOT, während die GPT hier bei keinem der Patienten erhöht war. Ebenso findet sich häufiger eine Amylase- Erhöhung (Tabelle 20).

Tabelle 20 Detaillierte Übersicht zu den häufigsten relevanten abweichenden Laborparametern unter „High dose“- Therapie

Laborparameter	Neutropenie	Triglyceride-Erhöhung	GOT- Erhöhung	Amylase- Erhöhung	LDH- Erhöhung	Haemoglobin erniedrigt	Haematokrit erniedrigt	Cholesterin-Erhöhung	Erythrozyten erniedrigt	HDL erniedrigt	Lipsae- Erhöhung	Thrombozytopenie/ Thrombozytose	GPT- Erhöhung
Patienten Zahl	7	6	4	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
Prozent	29%	25%	17%	13%	13%	13%	8%	8%	4,2%	4,2%	0%	0%	0%

#### 4.6.2 Nebenwirkungen bei „Low dose“- Therapie

Von den 193 Patienten, welche mit einer „Low dose“- Dosierung therapiert wurden, hatten 71 Patienten keinerlei Nebenwirkung. Dies entspricht einem Anteil von 37%, bei 63% der Patienten wurden Nebenwirkungen dokumentiert. Symptomatische Nebenwirkungen wurden bei 65 Patienten (34%) dokumentiert. Laborwertveränderungen wurden bei 102 Patienten (53%) gefunden. In der weitaus größeren Gruppe der Patienten, welche eine „Low dose“- Dosierung erhielten, fanden sich ausserdem andere seltenere Nebenwirkungen. Am häufigsten waren auch hier die Xerosis von Haut und Schleimhäuten. Andere seltene Nebenwirkungen fanden sich 0,5-1,5% der Patienten (Tabelle 21).

Tabelle 21 Detaillierte Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen unter „Low dose“- Therapie

Symptomatische Nebenwirkung	Haut/Schleimhaut	Psychisch	Effluvium	Intestinal	Pyodermie/ Abszedierung	Muskel/Knochen	Sehstörung	Unklares Fieber	Kopfschmerzen	Abgeschlagenheit
Patienten Zahl	54	3	3	3	2	1	1	1	1	1
Prozent	28 %	1,5%	1,5%	1,5%	1,0%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%

Die Neutropenie wurde hier, wie auch beim Gesamtkollektiv und den „High dose“- Patienten, als häufigster abweichender Laborparameter gesehen, gefolgt von erhöhten Blutfettwerten. Im einstelligen prozentualen Bereich finden sich Erhöhung der Lebertransaminasen, erhöhte Werte für die Pankreasenzyme und Veränderungen des Blutbildes (Tabelle 22).

Tabelle 22 Detaillierte Übersicht veränderter Laborparameter unter „Low dose“- Therapie

Laborparameter	Neutropenie	Cholesterin-Erhöhung	Triglyceride-Erhöhung	LDH- Erhöhung	GOT- Erhöhung	Haemoglobin erniedrigt	Erythrozyten erniedrigt	GPT- Erhöhung	HDL erniedrigt	Amylase- Erhöhung	Lipase- Erhöhung	Haematokrit erniedrigt	Thrombozytopenie/ Thrombozytose
Patienten zahl	42	29	22	19	11	9	9	8	8	4	4	2	2
Prozent	22%	15%	11%	10%	6%	5%	5%	4%	4%	2%	2%	1,0%	1,0%

#### 4.7 Dokumentationsqualität

Die Qualität der Dokumentation wurde gemessen am Vorhandensein einer „vorher-nachher“- Fotodokumentation des Hautbefundes, dokumentiertem Körpergewicht und stichprobenartigen Kontrollen einer kontinuierlichen Tagesdosis-Dokumentation anhand von 50 Patientenakten.

Es wurde bei 14,8% (entspricht 39 Patientenakten) eine vollständige Fotodokumentation gefunden, bei 82% der Patienten war das Gewicht dokumentiert. 23 der zur Stichprobe herbeigezogenen Patientenakten hatten eine lückenlose nachvollziehbare Dokumentation der Dosierung, das entspricht in dieser Stichprobe 48%.

Zur anschaulichen Darstellung wurde ein Score erstellt, bei welchem jeden Dokumentationsmerkmal 1 Punkt zugeordnet wurde. Dabei entsprechen drei Punkte einer kompletten Dokumentation, 2 Punkte einer lückenhaften Dokumentation, 1 Punkt einer ungenügenden Dokumentation und 0 Punkte einer schlechten Dokumentation (Tabelle 23).

Tabelle 23 Ergebnisse Dokumentationsscore

<b>Score</b>	<b>Zahl der Patientenakten</b>	<b>Prozent</b>
<b>0 Punkte</b>	6	12%
<b>1 Punkt</b>	24	48%
<b>2 Punkte</b>	19	38%
<b>3 Punkte</b>	1	2%



## **5. Diskussion**

In der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie kritisch hinterfragt werden und vor dem Hintergrund vorliegender wissenschaftlicher Studien zu Rezidivhäufigkeiten insgesamt, Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit von verabreichter Einzeldosis und kumulativer Gesamtdosis sowie aufgetretene klinisch relevante Nebenwirkungen diskutiert werden.

Außerdem werden mögliche Fehlerquellen und Problematiken in der retrospektiven Datenerhebung evaluiert und die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen überprüft.

Verbesserungspotentiale im Dokumentationsstandard sowie ein eventuell zu optimierender Behandlungsstandard sollen herausgearbeitet werden, mit dem Ziel, ein für die Praxis aussagekräftigen Fazits zu formulieren.

Die Rosazeapatienten werden gesondert in der Diskussion abgehandelt.

### **5.1 Vergleichbarkeit mit anderen Studien**

Bei der Literaturrecherche zu dieser retrospektiven Studie und der Suche nach wissenschaftlichen Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung ist die nur bedingte Vergleichbarkeit der Studienergebnissen deutlich geworden, beginnend bei den verschiedenen Klassifikationssystemen zur Einteilung der Schweregrade der Akneerkrankung.

Viele Studien bedienen sich dem Leeds Acne Grading System (Burke und Cunliffe 1984). Andere Studien wie auch die unsere bedienen sich eines eigenen Scores. In der hier vorliegenden Arbeit existieren drei Schweregrade, Grad I entspricht der Acne comedonica, Grad II der Acne papulopustulosa (hier mit Abstand die häufigste Form) und Grad III als Acne conglobata. Diese Einteilung ist nicht sehr differenziert aber zeitsparend und sollte durch eine entsprechende Fotodokumentation ergänzt werden, bestenfalls standardisiert mit Übersichts- und Nahaufnahmen. Ebenso ist die Vergleichbarkeit

bestehender Studien eingeschränkt durch fehlende oder unterschiedliche Definition des Begriffs „Rezidiv“. In den meisten Studien wird ein Rezidiv durch seine erneute Behandlungsbedürftigkeit definiert, allerdings unterscheiden sich hier die Studien hinsichtlich der Art der Therapie, in manchen Studien wird ein erneuter Behandlungszyklus mit Isotretinoin als Rezidiv gewertet, in anderen Studien ein erneuter Behandlungszyklus mit Isotretinoin oder oralen Antibiotikum. In unserer Studie wird jede erneute Behandlung der Akne, also auch eine Lokalthapien, als Rezidiv gewertet.

Ein weiterer Unterschied sind verschiedene Zeiträume der Nachbeobachtung. Es ist denkbar, dass ein Teil der Rezidive aufgrund zu kurzer Nachbeobachtungszeiträume nicht registriert wird. Eine einheitliche Aussage zur Rezidivhäufigkeit für einen allgemein definierten Nachbeobachtungszeitraum ist nur für jede einzelne Studie zu treffen.

### **5.2 Therapieverläufe**

Die Ergebnisse der hier vorliegenden retrospektiven Studie zeigen eine hohe Zahl an Rezidiven. Knapp zweidrittel der Patienten erfahren Rezidive, diese treten durchschnittlich nach 272 Tagen auf. Im Vergleich zu anderen Studien ist diese Rezidivzahl deutlich höher. Therapieversager sind selten, nur knapp drei Prozent sprechen nicht adäquat auf die systemische Isotretinoinbehandlung an. Ein Grund für die hohe Zahl der Rezidive in dieser retrospektiven Studie ist auf unsere Definition des Rezidivs zurückzuführen. Die Definition eines Rezidivs ist gegeben, sobald sich der Patient einer erneuten Behandlung unterzieht, also auch einer reinen Lokalthapie.

Unsere Ergebnisse lassen keinen Vorteil einer „High dose“-Dosierung gegenüber einer „Low- dose“- Dosierung hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs erkennen. Entgegen den Erwartungen findet sich sogar eine minimal höhere Anzahl von Rezidiven im Patientenkollektiv, welches eine „High dose“-Therapie erhielt. Dieses trat allerdings durchschnittlich ein halbes Jahr später auf als in der „Low dose“-Gruppe. Möglicher Erklärungsansatz ist, dass dieses kleine Patientenkollektiv von 24 Patienten nicht repräsentativ ist gegenüber der

Zahl von 176 Aknepatienten, welche eine „Low dose“- Dosierung erhielten. Ein weiterer Grund ist vermutlich die Schwere der Akneerkrankung. Prozentual findet sich in der „High dose“-Gruppe eine größere Zahl an Patienten mit einer Acne conglobata (Schweregrad 3).

Die kumulative Gesamtdosis von über 120mg/kg Körpergewicht zeigte in unserem Patientenkollektiv ebenfalls keinen nennenswerten Vorteil gegenüber der unter 120mg/kg Körpergewicht bleibenden Gesamtdosis hinsichtlich eines späteren Rezidivs. Die Häufigkeit eines Rezidivs ist annähernd gleich mit 69% in dem Patientenkollektiv, welches unter 120mg/kg Körpergewicht blieb gegenüber 66% im Kollektiv, welches 120mg/kg Körpergewicht und mehr erhielten.

Layton et al. propagierten 1993 eine Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der verabreichten täglichen Einzeldosis und kumulativer Gesamtdosis, so fanden sich dort bei 82% der Patienten ein Rezidiv, welche eine kumulative Gesamtdosis von weniger als 120mg/kg Körpergewicht erhielten, gegenüber 30% der Patienten welche über 120mg/kg Körpergewicht erhielten. Stainforth et al. kamen im Jahr 1993 zu der These, dass eine „Low dose“-Dosierung sowie das Merkmal weibliches Geschlecht und Alter über 25 Rezidive begünstigen. Chivot et al. und Harms et al. fanden häufiger Rezidive bei jüngeren Patienten. Die These, dass das Alter der behandelten Patienten hinsichtlich des Verlaufs nach Therapieende eine Rolle spielt (Harms et al. 1986, Chivot et al.1990) bestätigt sich in unseren Daten. Auch bei uns sind die Patienten, welche ein Rezidiv erfuhren jünger als die Patienten mit rezidivfreien Verläufen. Dieses erscheint logisch vor dem pathogenetischen Hintergrund und dem Häufigkeitsgipfel der Erkrankung in den Jahren der Adoleszenz.

### **5.3 Rosazeapatienten**

Die Datenlage zum Einsatz von Isotretinoin bei der Rosazea ist deutlich schlechter als zur Aknetherapie. Vorliegende Studienergebnisse und Veröffentlichungen treffen ihre Aussagen nur für relativ kleine Patientenkollektive. Das größte Patientenkollektiv umfasst 96 Patienten (Hoting

et al. 1986), andere lediglich 5-47 (Nikolowski und Plewig G 1980, Turjanmaa und Reunala 1987, Nikolowski und Plewig 1981, Schell et al. 1987).

Sämtliche Veröffentlichungen liegen knapp 10 bis 25 Jahre zurück abgesehen von Übersichtsartikeln und Reviews, welche sich mit der Therapie der Rosazea befassen (Lehmann 2005). Der Wirkmechanismus bei der Rosazea ist nach wie vor ungeklärt. Bis heute muss Isotretinoin „off label“ zur Therapie der Rosazea eingesetzt werden, Zulassungsstudien für Isotretinoin zur Behandlung der Rosazea laufen derzeit.

Die Aussage unserer Ergebnisse sind aufgrund des kleinen Patientenkollektivs von 14 Personen nur begrenzt aussagekräftig. Komplette Patientendaten lagen nur für 8 Patienten vor. Bei 6 von 8 Patienten trat ein Rezidiv auf entsprechend 75%. 2 Patienten blieben rezidivfrei.

Wie bei den Aknepatienten ist die hohe Rezidivzahl auch bei den Rosazeapatienten auf unserer Definition des Rezidivs zurückzuführen. Jede auf die Isotretinointherapie folgende Behandlung der Rosazea wurde als Rezidiv gewertet. Bei den bekannten Verläufen waren alle Rosazeapatienten mit einer „Low dose“- Dosierung behandelt worden. Es gab keinen Therapieversager, alle Patienten sprachen auf die Therapie an. Dieses stimmt überein mit anderen Studienergebnissen, allerdings ist hier die Rezidivzahl wesentlich geringer.

In einer Studie von Turjanmaa und Reunala aus dem Jahr 1987 wurden 20 Patienten mit Isotretinoin behandelt, 6 Patienten mit 1,0mg/kg Körpergewicht und 14 Patienten mit 0,5mg/kg Körpergewicht. Alle Patienten sprachen auf die Therapie an. Nur 3 Patienten erfuhren in dem Jahr der Nachbeobachtung ein Rezidiv, das entspricht 15%. Eine vergleichbare Zahl an Rezidiven fanden Schell et al. 1987 in einer Studie mit insgesamt 47 Patienten. Hier erfuhren 15% der Patienten ein Rezidiv in einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 57 Wochen. In dieser Studie wurden die Patienten ausschließlich mit 0,5mg/kg Körpergewicht behandelt.

## **5.4 Nebenwirkungen**

Im folgenden werden die klinisch relevanten Nebenwirkungen in unserem Patientenkollektiv mit denen in der Herstellerinformationen angegebenen Nebenwirkungen (Fachinformation Roaccutan® Weichteilkapseln, Roche) und denen anderer Studien verglichen.

### **5.4.1 Mukokutane Nebenwirkungen**

Bezüglich der mukokutanen Nebenwirkungen findet sich in unseren Daten mit nur 29% eine deutlich niedrigere Zahl als bei anderen Studien. Die Zahl der mukokutanen Nebenwirkungen ist bei der „High dose-Therapie häufiger aufgetreten und liegt bei 45,8% versus 28% in der Low dose“-Gruppe. Andere Veröffentlichungen beobachten mukokutane Nebenwirkungen bei 90% ihrer Patienten (Meigel et al. 1988). Fraglich bei unseren Ergebnissen ist, ob diese als beinahe obligat zu erwartende Nebenwirkung konsequent dokumentiert wurde.

### **5.4.2 Toxische Effekte auf das Skelettsystem**

In einem Fall kam es zu einem frühzeitigen Epiphysenschluss. Der toxische Effekt des Isotretinoins auf das Skelettsystem wurde in mehreren Studien belegt (Nishimura et al. 1997, Milston et al. 1982). In der Regel handelt es sich hierbei um retrospektive Datenerhebungen. Die häufigste Veränderung am Skelettsystem stellt sich mit Hyperostosen und Verkalkungen von Bändern und Sehnen dar, ähnlich dem Krankheitsbild der diffusen idiopathischen Skeletthyperostose, kurz DISH genannt. Es existieren wenige Fallberichte, in denen ein frühzeitiger Epiphysenschluss im Zusammenhang mit einer systemischen Isotretinoinbehandlung beobachtet wurde.

Nishimura et al. berichteten 1997 im European Journal of Pediatrics von einem 6jährigen Mädchen, welches aufgrund eines Neuroblastoms über 40 Monate adjuvant mit 13-cis-Retinsäure in einer Dosierung von 40mg/Tag behandelt wurde. Die Behandlung wurde im Alter von 2 Jahren begonnen nachdem das Kind eine autologe Knochenmarkstransplantation erhalten hatte und mehrere Chemotherapien mit Etoposid, Cisplatin und 1- Phenylalanin. Sie zeigte radiologisch generalisierte skelettale Veränderungen bei unterdurchschnittlicher

Körpergröße im Alter von 6 Jahren, welche für einen frühzeitigen Epiphysenschluss sprachen.

Milston et al. berichteten im Jahr 1982 von einem 10jährigen Jungen, welcher aufgrund einer epidermolytischen Hyperkeratose über 4,5 Jahre mit Isotretinoin behandelt wurde. Die Behandlung wurde im Alter von 6 Jahren begonnen mit Dosierungen zwischen 0,5mg/kg Körpergewicht bis hin zu 4,5mg/kg Körpergewicht. Dem Epiphysenschluss gingen rezidivierende Schmerzen im rechten Knie voraus. Serum-Kalzium und Phosphate sowie alkalische Phosphatase waren altersentsprechend normwertig.

Im Fall unserer 13jährigen Patientin, bei welcher ein frühzeitiger Epiphysenschluss diagnostiziert wurde, ist nicht auszuschließen, dass dem ein toxischer Effekt des Isotretinoin zugrunde liegt. Allerdings lag die verabreichte Dosierung deutlich unter der Dosierung der oben beschriebenen Fällen von frühzeitigem Epiphysenschluss. Unsere Patientin erhielt 0,5 mg/kg Körpergewicht (20mg bei 40kg Körpergewicht) über 8 Monate und erreichte eine kumulative Gesamtdosis von 139mg/kg Körpergewicht. Eltern und Schwester der Patientin sind von unterdurchschnittlicher Körpergröße. Nach Meldung des frühzeitigen Epiphysenschlusses an den Hersteller und telefonischer Rücksprache bestätigte dieser, dass unter der von uns verabreichten Dosierung von 0,5mg/kg Körpergewicht bis dato kein vorzeitiger Epiphysenschluss seit Einführung von Isotretinoin registriert wurde, so dass ein Kausalzusammenhang zur Isotretinointherapie bei unserer Patientin eher unwahrscheinlich ist.

Hinsichtlich der toxischen Effekte auf das Skelettsystem bleiben nach wie vor entscheidende Fragen offen: Ist der Effekt dosisabhängig, d.h. von verabreichter Einzeldosis oder von der kumulativen Gesamtdosis? Sind die Prozesse schon in Gang gesetzt bevor die knöchernen Veränderungen radiologisch sichtbar werden und sind diese Prozesse durch frühzeitigen Therapieabbruch noch rückgängig zu machen bzw. aufzuhalten? Gibt es in Zukunft Verfahren, welche mögliche toxische Effekte auf das Skelettsystem

frühzeitig erfassen, so dass manifeste knöcherne Veränderungen verhindert werden können?

### **5.4.3 Depressive Verstimmungen und Suizidalität**

In unserem Patientenkollektiv gab es keinen Suizid. In 3 Fällen kam es zu Stimmungsschwankungen. Die Therapie wurde aus diesem Grunde bei einem der betroffenen Patienten abgebrochen. Alle 3 Patienten erhielten eine „Low dose“- Dosierung. Ein weiterer Patient entwickelte Schlafstörungen.

Die Kausalität zwischen dem Auftreten von Depressionen und der Einnahme von Isotretinoin wird kontrovers diskutiert. Die Meldung von insgesamt 37 Suizidfällen und 394 Fällen von Depressionen unter Isotretinoin in den Jahren 1982-2000 führte zur erhöhten Wachsamkeit bezüglich des Auftretens dieser unerwünschten Wirkung (Wysowski et al. 2001). Suizid ist die zweithäufigste Todesursache im Alter zwischen 15 und 19 Jahre. Die Prävalenz von depressiven Erkrankungen in der Adoleszenz wird mit 0,4-8,3 % angegeben (Birmaher et al 1996).

In einer Kohortenstudie von Chia et al. aus dem Jahr 2005 waren die Ergebnisse dahingehend zu interpretieren, dass es unter der Behandlung mit Isotretinoin zu keiner Häufung von Depressionen bzw. Stimmungsschwankungen kam.

Ein Fallbericht von Chee Hong Ng et al. aus dem Jahr 2001 hingegen spricht eindeutig für einen Zusammenhang von dem Auftreten von Depression und Suizidversuch und der Einnahme von Isotretinoin. Ein 17jähriger Patient entwickelte 2 Wochen nach Einnahmebeginn eine akute Depression, welche mit Dosisreduktion und antidepressiver Therapie abklang, aber mit erneuter Steigerung der Isotretinoidosis erneut auftrat und trotz deutlich gebessertem Hautbefund in einem Suizidversuch gipfelte. Daraufhin wurde Isotretinoin abgesetzt und die depressiven Symptome waren vollends reversibel. Der Patient erhielt eine Dosierung zwischen 0,32mg/kg Körpergewicht bis zu 1,0mg/kg Körpergewicht.

Vor einer Bejahung der Kausalität zwischen Depressionen und Einnahme von Isotretinoin sollten weitere klinisch kontrollierte randomisierte Studien initiiert werden.

### **5.4.4 Teratogenität**

Unter den ausgewerteten Daten unserer Patientinnen kam es zu keiner Schwangerschaft während der Einnahme von Isotretinoin. Bei der Datenerhebung fiel auf, dass die Aufklärung über die Teratogenität des Isotretinoin unzureichend dokumentiert wurde. Im Rahmen der Einführung des Qualitätsmanagements wurde ein schriftlicher praxisinterner Aufklärungsbogen erstellt, welcher unter anderem das teratogene Potential darstellt und mit Unterschrift der Patientin deren Einverständnis zur Anwendung einer sicheren Verhütungsmethode beinhaltet. Bei der Blutentnahme wird seit dem regelmäßig das  $\beta$ -HCG mitbestimmt.

### **5.4.5 Exazerbation der Akne und Acne fulminans**

Eine Patientin erfuhr unter Isotretinoin eine Verschlechterung der Acne conglobata und wurde von uns als „Therapieversager“ gewertet. Zudem entwickelte diese Patientin ausgeprägte Gelenkbeschwerden und stark erhöhte Pankreasenzyme, so dass die Therapie abgebrochen werden musste. Die Blutfettwerte und Entzündungsparameter blieben normwertig.

Fieber wie bei einer Acne fulminans trat nicht auf. Dennoch ähnelte die Symptomatik auch bei normwertigen Entzündungszeichen denen einer Acne fulminans.

In der Fachliteratur werden Fälle einer Acne fulminans unter Isotretinoin beschrieben (Mehran et al. 2005).

### **5.4.6 Intestinale Nebenwirkungen**

Drei Patienten erfuhren intestinale Nebenwirkungen, 2 Patienten gaben an, gehäuft unter Magenschmerzen zu leiden, ein Patient hatte Blut im Stuhl ohne andere erkennbare Ursache. Bei letzterem wurde die Therapie abgebrochen. Ernste gastrointestinale Nebenwirkungen wurden selten beschrieben (Martin et al. 1987, Spada et al. 2008).

### **5.4.7 Weitere Nebenwirkungen**

Bei 4 Patienten trat während der Therapie ein verstärkter Haarausfall auf, ein Patient fühlte sich abgeschlagen, bei zwei Patienten kam es zu einer



Pyodermie, ein Patient entwickelte neben Stimmungsschwankungen unklares Fieber und ein Patient gab Sehstörungen an.

Haarausfall ist für Retinoide als Nebenwirkung beschrieben (Berth-Jones et al. 1990, Foitzik et al. 2005), Alopezien sind in der Fachinformation für Isotretinoin als Nebenwirkung aufgeführt.

Zu unklarem Fieber ebenso wie zu der Pyodermie konnten bei der Literaturrecherche keine Artikel gefunden werden. Möglicherweise wurden die beiden beobachteten Pyodermien durch die Isotretinoin-induzierte Sebostase begünstigt.

Sehstörungen in Form von Nachtblindheit sind im Rahmen einer Hypervitaminose A ein bekanntes Symptom. Verschwommenes Sehen wird als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt.

### **5.4.8 Veränderte Laborparameter**

Am häufigsten findet sich unter der systemischen Isotretinointherapie eine Veränderung von Blutfettwerten, Leberenzymen und Veränderungen im Blutbild.

Unabhängig von der Dosierung ist in unserer Auswertung der Laborparameter am häufigsten eine Neutropenie (20%) zu sehen, gefolgt von einer Erhöhung der Cholesterinwerte (13%) und der Triglyceride (12%). Die Leberenzyme sind in 6% (GOT) bzw. 4,2% (GPT) erhöht.

Die Zahlen sind im Vergleich mit anderen Studien niedriger. In einer Studie von Altman et al. mit dem Ziel, eine Guideline zu Routinebluttests unter Isotretinointherapie zu erstellen, finden sich deutlich öfter veränderte Laborparameter in allen drei Behandlungsmonaten (Altmann et al. 2002). Triglyceriderhöhungen werden bei gut 60% der Patienten gefunden, Cholesterinerhöhungen bei 15% und veränderte Werte für AST in bis zu 26% der Patienten. Eine mögliche Erklärung ist, dass ein Grossteil unserer Patienten mit Dosierungen unter 0,5mg/kg Körpergewicht behandelt wurden, während in der Studie von Altmann 0,5mg/kg Körpergewicht die niedrigste Dosierung darstellte. Aber auch in unserem kleinen Kollektiv der „High dose“-Dosierung findet sich im Vergleich zu den Ergebnissen von Altmann deutlich seltener eine Erhöhungen der Triglyceride, hier sind es 25%. Ein weiterer Grund für die

seltener gefundenen Erhöhungen der Blutfettwerte als auch der Leberenzyme ist, dass wir eine Veränderung der Laborparameter erst als solche gewertet haben, wenn diese dreimal in Folge abwichen.

Bei zwei Patienten wurde die Therapie aufgrund stark abweichender Laborparameter abgebrochen. Eine Patientin entwickelte deutlich erhöhte Pankreasenzyme, Arthralgien und eine Verschlechterung der Akne. In dem anderen Fall kam es zu einer exzessiven Erhöhung der LDH.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Isotretinointherapie nur selten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden musste.

### **5.5 Fehlerquellen und Einschränkungen der Studie**

Bei dieser Studie wurden die Daten retrospektiv erhoben ohne einen vorab definierten Dokumentationsstandard und ohne definierten Nachbeobachtungszeitraum. Dieses bringt einen entsprechenden Datenverlust mit sich und erschwerte die Datenverarbeitung.

Die defizitäre Dokumentation des Körpergewichts lies bei einem Teil der Patienten eine Einordnung in die jeweilige Behandlungsgruppe „Low dose“ versus „High dose“ sowie die auf das Körpergewicht bezogene kumulative Gesamtdosis nicht zu. Bei diesen Patienten konnten lediglich die Nebenwirkungen unabhängig von der Dosierung erfasst werden (Tabelle Nebenwirkungen bei 262 Patienten).

Die nur unregelmäßig erfolgte Fotodokumentation des klinischen Befunds hat die Einordnung in Schweregrade zusätzlich erschwert. In diesen Fällen haben wir allein aufgrund der schriftlichen Dokumentation des klinischen Befunds den Schweregrad ableiten müssen.

Der Verlauf nach Ende der Therapie konnte nicht bei allen Patienten erfasst werden, da aufgrund der retrospektiven Datenerhebung ein „Follow up“ zu einem definierten Zeitpunkt nicht vorgegeben war. Um dennoch möglichst viele Verläufe zu erfassen, wurde bei einem Teil der Patienten der Verlauf telefonisch erfragt.

### **5.6 FAZIT**

Die gefundenen Ergebnisse und die aufgedeckte lückenhafte Dokumentation begründeten die Erarbeitung einer standardisierten Dokumentationsvorlage. Eine standardisierte Dokumentationsvorlage sollte eine rasche Übersicht zu Dosierung, Behandlungsdauer, Behandlungszyklus, symptomatischen Nebenwirkungen und veränderten Laborparametern gewährleisten. Zusätzlich sollte diese im Sinne einer Checkliste weiterführende Dokumentationen wie klinische Fotos, schriftliche Aufklärung, Patienteneinwilligung, sowie Schwangerschaftsausschluß mittels  $\beta$ -HCG im Serum und erforderliche Kontrazeption dem behandelnden Arzt die Therapieeinleitung- und Überwachung erleichtern und ihm einen Leitfaden ermöglichen. Entsprechend dieser Vorstellung und den aufgedeckten Dokumentationsmängeln bei dieser retrospektiven Studie wurde ein einseitiger Dokumentationsbogen entworfen (Abbildung 18). Dieser erhebt keinen Anspruch auf die komplette Abbildung der Patientendaten. Die bisherige Anamnese der Erkrankung, vorherige Therapien, begleitende Lokaltherapien und weitere Inhalte von Patientengesprächen sollten nach wie vor separat in der Akte dokumentiert werden.

Abbildung 18: Entwurf für einen Dokumentationsbogen bei systemischer Isotretinoinbehandlung

**Diagnose:** \_\_\_\_\_

**Schweregrad:** \_\_\_\_\_

**Behandlungszyklus Nr.** \_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Fotodokumentation Ausgangsbefund \_\_\_\_\_

Schriftliche Aufklärung und Einwilligung \_\_\_\_\_

β-HCG- Test \_\_\_\_\_

(hormonelle) Kontrazeption \_\_\_\_\_

Datum	Tagesdosis in mg	mg/kgKG	High dose/ Low dose	Laborwerte	Symptomatische Nebenwirkungen
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
Kumulative Gesamtdosis in mg/kgKG nach __ Monaten					
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
Kumulative Gesamtdosis in mg/kgKG nach __ Monaten: __					
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
Kumulative Gesamtdosis in mg/kgKG nach __ Monaten: __					
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
			__ High dose __ Low dose		
Kumulative Gesamtdosis in mg/kgKG nach __ Monaten: __					

Kumulative Gesamtdosis zu Therapieende in mg/kgKG: \_\_\_\_\_  
 Fotodokumentation bei Therapieende \_\_\_\_\_

### **5.7 Ausblick und zukünftige Forschungsansätze**

Aufgrund der nachgewiesenen Effektivität des Isotretinoins und der nahezu 100%igen Ansprechrate wäre eine zukünftige Zulassung auch bei minder schweren Erkrankungsfällen einer entzündlichen Akne wünschenswert. Trotz der nun über 20jährigen Erfahrung mit diesem Medikament wird Isotretinoin nach wie vor auch bei bestehender Indikation nicht eingesetzt. Wir sehen immer wieder schwere Erkrankungsverläufe und Narbenbildung, die mit großer Wahrscheinlichkeit hätten verhindert werden können, wenn Isotretinoin rechtzeitig zum Einsatz gekommen wäre.

Ein frühzeitiger Einsatz von Isotretinoin ist zuletzt auch pharmakoökonomisch sinnvoll (Wessels et al. 1999).

Das Auftreten von Depressionen unter Isotretinoin wurde im Verlauf immer wieder beschrieben. Die Kausalität lies sich jedoch in keiner der Untersuchungen sicher nachweisen, hier wären weitere interdisziplinäre Vergleichsstudien mit Psychiatern und Dermatologen erforderlich.

Protrahierte Verläufe der Akne und Acne tarda sind in der dermatologischen Praxis nicht selten. Studien zu intermittierenden „Low dose“- Langzeittherapien mit wöchentlich ein- bis zweimaligen Einnahmen von 10-20mg im Sinne einer Erhaltungstherapie wären von praktischem Interesse und würden weitere Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit von Isotretinoin ermöglichen.

Zum Einsatz von Isotretinoin bei Rosazea lagen bei Erhebung der Daten nur wenige randomisierte klinische Studien vor. Dies ist nicht zuletzt der Grund für die bisher nicht erfolgte Zulassung des Isotretinoins bei der Rosazea trotz bekannter Wirksamkeit. Der Wirkmechanismus von Isotretinoin bei der Rosazea ist nicht geklärt. Ansätze zur Erklärung des Wirkmechanismus könnten auch weitere Erkenntnisse zur Pathogenese der Rosazea liefern.

Da das teratogene Potential des Isotretinoins einer der limitierenden Faktor beim Einsatz von Isotretinoin darstellt, wäre die Entwicklung eines gleichsam effektiven nicht teratogenen sebumsuppressiven Wirkstoffs für die Zukunft sinnvoll.

### 6. Zusammenfassung

Wir haben retrospektiv die Verläufe von 262 Patienten ausgewertet, welche im DERMATOLOGIKUM HAMBURG systemisch mit Isotretinoin aufgrund einer Akne vulgaris (248) bzw. einer Rosazea (14) behandelt wurden.

Hauptfragestellung war die Klärung, ob die „High dose“- Therapie der „Low dose“- Therapie hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und Ansprechrate überlegen ist, ebenso wie die häufig propagierte kumulative Gesamtdosis von mindestens 120mg/kg Körpergewicht. Die Häufigkeiten von klinischen Nebenwirkungen und veränderten Laborparametern sollten zwischen „High dose“- Kollektiv und dem „Low dose“- Kollektiv verglichen werden.

Jede erneut erforderliche Behandlung der Patienten nach Ende der Isotretinointherapie, topisch oder systemisch, wurde als Rezidiv definiert.

Eine Veränderung von Laborparametern wurde erst als Nebenwirkung gewertet, wenn ein Parameter dreimal in Folge von seinem Referenzwert abwich.

Unsere Ergebnisse zeigten insgesamt eine hohe Zahl von Rezidiven. Hier zeigte sich weder, dass die „High dose“- Therapie der „Low dose“-Therapie überlegen ist, noch dass eine erreichte kumulative Gesamtdosis von mindestens 120mg/kg Körpergewicht seltener Rezidive nach sich zieht als eine Gesamtdosis von weniger als 120mg/kg Körpergewicht.

Im Vergleich zu anderen Studien finden sich bei uns seltener klinische Nebenwirkungen. Der Grund hierfür mag in der häufigen „Low dose“- Therapie liegen, könnte aber auch Folge einer unzureichenden Dokumentation sein. Schwerere Nebenwirkungen fanden sich in der Regel in dem „High dose“-Kollektiv.

Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass bei einigen Patienten das Körpergesicht nicht dokumentiert wurde und somit eine Teil der Patienten nicht einer „Low- bzw. High dose“-Therapie zugeordnet und die kumulativen Gesamtdosis bezogen auf das Körpergewicht nicht berechnet werden konnte. Ebenso fand sich nur bei einem Teil der Patienten eine vollständige Fotodokumentation. Aus diesem Grunde wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt, welcher dem behandelnden Arzt als Leitfaden dient.

Die von uns erhobenen Daten gehen konform mit den aktuellen Empfehlung nationaler und internationaler Arbeitsgruppen zur Therapie der Akne mit Isotretinoin. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass ein frühzeitiger Einsatz von Isotretinoin auch bei minder schweren Fällen berechtigt ist, um den Patienten unnötig lange und frustrane Therapieversuche zu ersparen. Isotretinoin ist bei entsprechender Aufklärung der Patienten eine sichere, effektive und kostensparende Therapie.

Da wir keine Überlegenheit der „High dose“-Therapie oder der kumulativen Gesamtdosis von mindestens 120mg bezogen auf das Körpergewicht hinsichtlich Rezidivrate und Ansprechen nachweisen konnten, ist die „Low dose“- Therapie bei besserem Nebenwirkungsspektrum vorzuziehen und sollte bei nicht ausreichendem Ansprechen bedarfsweise angepasst werden. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen Befund richten und nicht eine kumulative Gesamtdosis als Zielgröße haben.

- Al-Mutairi N, Manchanda Y, Nour-Eldin O, Sultan A (2005) Isotretinoin in acne vulgaris: a prospective analysis of 160 cases from Kuwait. *J Drugs Dermatol.* 4(3):369-73.
- Altman RS, Altman LJ, Altman JS (2002) A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 204(3):232-5.
- Amichai B, Shemer A, Grunwald MH (2006) Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 54(4):644-6.
- Baldwin HE (2006) Oral therapy for rosacea. *J Drugs Dermatol.* 5(1):16-21.
- Ballanger F, Baudry P, N`Guyen JM, Khammari A, Dreno B (2006) Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 212(2):145-9.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE (1996) Childhood and adolescent depression. A review of the past 10 years. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 35(11):1427-1439.
- Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D (2007) Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based Perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 63(2):196-205.
- Berth-Jones J, Shuttleworth D, Hutchinson PE (1990) A study of etretinate alopecia. *Br J Dermatol.* 122(6):751-5.
- Burke BM, Cunliffe WJ (1984) The assessment of acne vulgaris- the Leeds technique. *Br J Dermatol.* 111(1):83-92.
- Chee Hong Ng, Mei Mui Tam, Stephen J Hook (2001) Acne, isotretinoin treatment and acute depression. *World J Biol Psychiatry* 2(3):159-161.
- Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E (2005) Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch dermatol.* 141(5): 557- 560.
- Chivot et al. (1990) Isotretinoin and acne- a study of relapses. *Dermatologica* 180(3): 240-243.
- Cunliffe WJ (1998) The sebaceous gland and acne. *Dermatology* 196(1):9-15.
- Cunliffe WJ, Gould DJ (1979) Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J.* 1(6171):1109-10.
- Cunliffe WJ, Layton AM (1993) Oral Isotretinoin: Patient selection and management. *J Dermatol Treat.* 4:S10-S15.
- Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Gollnick H, Layton AM, Leyden JJ, Mascaró JM, Ortonne JP, Shalita A (1997)



Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 194(4):351-7.

Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ (1997) A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 36(6):416-418.

Fachinformation Roaccutan® Weichteilkapseln, Roche.

Foitzik K, Spexard T, Nakamura M, Halsner U, Paus R (2005) Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: all trans-retinoic acid induces premature hair follicle regression (catagen) by upregulation of transforming growth factor-beta2 in the dermal papilla. *J Invest Dermatol.* 124(6):1119-26.

Gandola M (1984) Therapy of severe acne and acne rosacea with oral 13-cis-retinoic acid Isotretinoin. *Acta Vitaminol Enzymol.* 6(4):325-37.

Geissler SE, Michelsen S, Plewig G (2003) Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 1(12):952-8.

Goulden V, Mcgeown CH, Cunliffe WJ (1999) The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 141(2):297-300.

Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ (1999) Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.* 41(4):577-80.

Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, Lee WL, Fried F, Shalita AR, Leyden J (1992) Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol.* 126(6):586-90.

Harms M, Masouyé I, Radeff B (1986) The relapse of Cystic acne after Isotretinoin treatment are age related: A long-term follow-up Study. *Dermatologica* 172(3):148-153.

Hoting E, Paul E, Plewig G (1986) Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol.* 25(10):660-3.

Jansen T, Plewig H (1995) The oral treatment of rosacea with isotretinoin. *Dtsch Med Wochenschr.* 120(50):1745-7.

Jansen T, Plewig G, Kligman AM (1994) Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. *Dermatology* 188(4):251-4.

Jeremy A, Holland D, Roberts S (2003) Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 121(1):20-27.

Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A (2007) A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc

acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 21(3):311-9.

Layton AM, Cunliffe WJ (1992) Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol.* 27(6):S2-7.

Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ (1993) Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 129(3):292-6.

Lehmann P (2005) Rosazea. *Hautarzt* 56(9):871-887.

Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset M (1993) Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 186(2):123-8.

Leyden J, Kaidbey K, Levy SF(2001) The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of *Propionibacterium acnes*. An in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol.* 2(4):263-6.

Leyden LL. (1998) The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol.* 39(suppl):S45-S49.

Mahrle G, Bauermeister-Jasso K, Enderer K (1985) Roaccutan in acne and rosacea. *Z Hautkr.* 60(1-2):120,125-34.

Martin P, Manley PN, Depew WT, Blakeman JM (1987) Isotretinoin-associated proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 93(3):606-9.

Mehrany K, Kist JM, Weenig RH, Witman PM (2005) Acne fulminans. *Int J Dermatol.* 44(2):132-133.

Meigel W, Mack-Hennes A (1988) Aknetherapie mit Isotretinoin in der dermatologischen Praxis. *Z Hautkr.* 63(1):15-22.

Milstone LM, McGuire J, Ablow RC (1982) Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol.* 7(5):663-6.

Ng CH, Tam MM, Hook SJ (2001) Acne, isotretinoin treatment and acute depression. *World J Biol Psychiatry* 2(3):159-61.

Nikolowski J, Plewig G (1980) Severe forms of rosacea are a new indication for the treatment with 13-cis retinoic acid. Results of therapy and duration of remission were in five patients, treated in this way, much better than compared to standard therapeutic measurements. *Hautarzt* 31(12):660-1.

Nikolowski J, Plewig G (1981) Oral treatment of rosacea with 13-cis retinoic acid. *Hautarzt* 32(11):575-84.

- Nishimura G, Mugishima H, Hirao J, Yamato M (1997) Generalized metaphyseal modification with cone-shaped epiphyses following long-term administration of 13-cis-retinoic acid. *Eur J Pediatr.* 156 (6):432-5.
- Ochsendorf F (2006) Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 4(10):828-839.
- Orfanos CE, Zouboulis CC (1998) Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 196(1):140-7.
- Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, Fimmel S, Gouvousis P, Herwig R, Lehrach H, Zouboulis CC, Karakiulakis G (2005) Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 125(4):673-84.
- Peck GL, Yoder FW, Olsen TG, Pandya MD, Butkus D (1978) Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne, and basal cell carcinoma with oral 13-cis-retinoic acid. *Dermatologica* 157(suppl 1):11-2.
- Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J (1979) Prolonged remission of cystic acne with 13-cis retinoic acid. *New Engl J Med.* 300(7):329-33.
- Plewig G, Kligman AM (1975). *Acne, Morphogenesis and Treatment.* Springer Verlag, Berlin.
- Plewig G, Kligman AM (1994) *Akne und Rosazea.* 2. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg; New York.
- Plewig G, Albrecht G, Henz BM, Meigel W, Schöpf E, Stadler R (1997) Systemic treatment of acne with isotretinoin: current status. *Hautarzt* 48(12):881-5.
- Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. (2004) Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2(1):31-45.
- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, Kligman AM, Leyden JJ, Lookingbill DP, Plewig G (1991) Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol.* 24(3):495-500.
- Rzany B, Kahl C (2006) Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 4(1):8-9.
- Sapadin AN, Fleischmajer R. (2006) Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 54(2):258-65.
- Schell H, Vogt HJ, Mack-Hennes A. Treatment of rosacea with isotretinoin. Results of a multicenter trial follow up. *Z Hautkr.* 62 (15):1123-4, 1129-33.

Seukeran DC, Cunliffe WJ (1998) Acne vulgaris in the elderly: the response to low-dose isotretinoin. *Br J Dermatol.* 139(1):99-101.

Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H (2008) Glucocorticoids Enhance Toll-Like Receptor 2 Expression in Human Keratinocytes Stimulated with *Propionibacterium acnes* or Proinflammatory Cytokines. *J Invest Dermatol.* 129(2):375-82.

Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA (2007) The effect of a high-protein, low-glycemic-load diet versus a conventional, high-glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial. *Am Acad Dermatol.* 57(2):247-256.

Spada C, Riccioni ME, Marchese M, Familiari P, Costamagna G. (2008) Isotretinoin-associated pan-enteritis. *J Clin Gastroenterol.* 42(8):923-5.

Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ (1993) Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 129(3):297-301.

Stathakis V, Kilkenny M, Marks R (1997). Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 38(3):115-23.

Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner JH (1984) Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 10(3):490-496.

Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JY, Leyden JJ, Lucky A, Pappas AA, McLane J, Leach EE (2000) Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 43(5):777-84.

Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association (2007) Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 56(4):651-63.

Thielitz A, Gollnick H (2005) Systemic acne Therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 3(5): 366-380.

Turjanmaa K, Reunala T (1987) Isotretinoin treatment of rosacea. *Acta dermatol Venereol.* 67(1):89-91.

van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R (2002) The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 69(4):2-15.

Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ (1989) Genetic control of sebum excretion and acne- a twin study. *Br J Dermatol.* 121(1):144-5.

Webster G, Del Rosso JQ (2007) Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin.* 25(2):133-5.

Wessels F, Anderson AN, Kropman K (1999) The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 3. A cost-minimisation pharmaco-economic model. *S Afr Med J.* 89(7):791-4.

Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, Powell F (2002) Report der National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 46(4):584-587.

White GM, Yao J, Wolde-Tsadik G (1998) Recurrence rates after one course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 134(3):376-8.

Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, Powell F; National Rosacea Society Expert Committee (2004) Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 50(6):907-12.

William J Cunliffe – Harald PM Gollnick. *Acne-Diagnosis and management* ©Martin Dunitz Ltd 2001 S 107.

Wysowski D, Pitts M, Beitz J (2001) Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *New Engl J Med.* 344(6):460-1.

Wysowski D, Pitts M, Beitz J (2001) An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 45(4):515-9.

Zouboulis (2003) Treatment of acne with antiandrogens. *J Dtsch Dermatol Ges* 1(7):535-46.

Zouboulis CC (2006) Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol.* 126(10):2154-6.

Zouboulis CC, Orfanos CE (2000) retinoids. In : Millikan LE (ed). *Drug Therapy in Dermatology.* Marcel Dekker: New York/Basel.pp171-233.

Zouboulis CC, Piquero-Martin J (2003) Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 206(1):37-53.

Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, Orfanos CE (1991) Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 96(5):792-7.

## Tabellen

Tabelle 1 – Seite 5

Schweregrade der Acne comedonica (Plewig und Kligmann 1975)

Tabelle 2 – Seite 5

Einteilung der Schweregrade (Plewig und Kligmann 1975)

Tabelle 3 – Seite 7

Das Global Acne Grading System (GAGS) (Doshi et al. 1997)

Tabelle 4 – Seite 8

Übersicht topischer Therapien und ihrer Wirkung aus ‚Acne-Diagnosis and Management‘, Cunliffe und Gollnick.

Tabelle 5 – Seite 9

Nebenwirkungsprofile der topischen Aknetherapeutika (aus ‚Acne-Diagnosis and Management‘, Cunliffe und Gollnick)

Tabelle 6 – Seite 13

Rosazea. Klassifikation und Leitsymptome (aus ‚Akne und Rosazea‘, Plewig und Kligman 1994. 2. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg; New York)

Tabelle 7 – Seite 13

Primäre und sekundäre Merkmale der Rosazea (modifiziert nach Wilken et al. Report der National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea, J Am Acad 2002; 46: 584- 587)

Tabelle 8 – Seite 18

Effekte des Isotretinoins in humanen Sebozyten (Zouboulis 2006)

Tabelle 9 – Seite 19

Verschiedene Dosierungsschemata für Isotretinoin

Tabelle 10 – Seite 30

Score für die Dokumentation

Tabelle 11 – Seite 36

Studienübersicht (Mittelwerte)

Tabelle 12 - Seite 37

Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende unabhängig von der mittleren Einzeldosis und kumulativer Gesamtdosis

Tabelle 13 – Seite 39

Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende bei „Low-dose“-Therapie

Tabelle 14 - Seite 40

Übersicht zu den Verläufen nach Therapieende bei „High-dose“-Therapie

Tabelle 15 – Seite 42

Verläufe nach „Low- dose“- Therapie

Tabelle 16 – Seite 43

Verläufe nach mindestens 120mg/kgKG

Tabelle 17 – Seite 45

Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen bei 262 Patienten

Tabelle 18 – Seite 46  
Übersicht veränderter Laborparameter bei 262 Patienten

Tabelle 19 – Seite 47  
detaillierte Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen unter „High-dose“-Therapie

Tabelle 20 – Seite 47  
detaillierte Übersicht zu den häufigsten relevanten abweichenden Laborparametern unter „High-dose“-Therapie

Tabelle 21 – Seite 48  
Detaillierte Übersicht der symptomatischen Nebenwirkungen unter „Low-dose“-Therapie

Tabelle 22 – Seite 49  
detaillierte Übersicht veränderter Laborparameter unter „Low-dose“-Therapie

Tabelle 23 – Seite 50  
Ergebnisse Dokumentationsscore

### **Abbildungen (Abb.)**

Abb.1- Seite 26  
Schweregrad 1 (Beispiel1)

Abb.2 – Seite 26  
Schweregrad 1 (Beispiel 2)

Abb.3 – Seite 26  
Schweregrad 1 (Beispiel 3)

Abb.4 – Seite 27  
Schweregrad 2 (Beispiel1)

Abb.5 – Seite 27/28  
Schweregrad 2 (Beispiel2)

Abb.6 – Seite 29  
Telefonfragebogen

Abb.7 – Seite 32  
Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome  
Beispiel 1  
♀15Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2

Abb.8 – Seite 32  
Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome  
Beispiel 1  
Nach 8 Monaten, 20mg-60mg/d, kumulative Dosis über 120mg/kgKG

Abb.9 – Seite 33  
Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome  
Beispiel 2  
♀25 Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2

Abb.10 - Seite 33  
Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome  
Beispiel 2

Nach 11 Monaten, 20mg/d, kumulative Dosis über 120mg/kgKG

Abb.11 - Seite 34

Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome

Beispiel 3

♀ 15 Jahre, vor Therapiebeginn, Schweregrad 2

Abb.12 - Seite 34

Systemisches Isotretinoin- Klinisches Outcome

Beispiel 3

Nach 13 Monaten, 20mg-60mg/d, kumulative Dosis über 120mg/kgKG

Abb.13 – Seite 38

Prozentuale Verteilung der verschiedenen Therapien der Rezidive

Abb.14 – Seite 40

Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidiv nach „Low dose“-Therapie

Abb.15 - Seite 41

Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive nach „High dose“- Therapie

Abb.16 – Seite 43

Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidive nach einer erreichten kumulativen Gesamtdosis von weniger als 120mg/kgKG

Abb.17 – Seite 44

Prozentuale Verteilung verschiedener Therapien der Rezidiv nach einer erreichten kumulativen Gesamtdosis von mindestens 120mg/kgKG

Abb.18 – Seite 62

Entwurf für einen Dokumentationsbogen bei systemischer Isotretinoinbehandlung



---

## DANKSAGUNG

Ich möchte mich an erster Stelle bei Dr. med. Almut Böer- Auer bedanken, welche mich über Jahre immer wieder zu der Fertigstellung dieser Arbeit motiviert hat und zu jeder Zeit für mich ansprechbar war.

Sowohl wissenschaftlich als auch menschlich persönlich hatte ich die bestmögliche Betreuung. Almut, Dir tausend Dank!

Ich danke Prof. Dr. med. Volker Steinkraus für seine ausserordentliche Geduld als Doktorvater. Darüber hinaus möchte ich ihm an dieser Stelle danken für meine klinische Ausbildung, seine konstruktiven Kritiken und die Weitergabe des „*Spirits*“.

Sein Anspruch an die praktizierte Dermatologie sowie seine Vision einer optimalen Patientenversorgung und deren Umsetzung im DERMATOLOGIKUM HAMBURG haben mich nachhaltig beeindruckt und mich wesentlich geprägt in meiner Tätigkeit als Dermatologin.

Ich danke meinem Vater, meiner Mutter und Johannes für Ihre ausdauernde moralische Unterstützung. Und für noch vieles mehr...

# CURRICULUM VITAE

Alexandra Gust

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Geboren: 09.08.1975 in Osnabrück  
Eltern: Dr. med. dent. Günter Gust, Zahnarzt  
Gabriela Kaufmann, Klarinettistin

## BERUFSERFAHRUNG

---

12/2002-05/2004 Ärztin im Praktikum bei Prof. Dr. med. Volker Steinkraus,  
DERMATOLOGIKUM HAMBURG  
05/2004-10/2005 Assistenzärztin im DERMATOLOGIKUM HAMBURG  
09/2005-12/2005 Prüferärztin für Klinische Studien bei der Fa. SCIderm  
01/2006- 03/2008 Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie und Venerologie an der  
Universitätsklinik Hamburg- Eppendorf  
seit 04/2008 Prüfung zur Fachärztin für Dermatologie und Venerologie  
seit 08/2008 Fachärztin für Dermatologie und Venerologie im  
DERMATOLOGIKUM HAMBURG

## FORTBILDUNGEN UND ZUSÄTZLICHE QUALIFIKATIONEN

---

01/2004 –10/2005 Qualitätsmanagementbeauftragte des DERMATOLOGIKUMS  
HAMBURG, Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2000  
01/2006 – 03/2008 Qualitätsmanagementbeauftragte für das Kompetenzzentrum  
Dermatologische Forschung (CeDeF) am UKE/Hamburg, Zertifizierung  
nach DIN EN ISO 9001:2000

## AUSBILDUNG

---

Medizinstudium 1995-1996 Medizinische Hochschule Hannover  
1996-2002 Georg-August Universität Göttingen  
2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,

---

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Alexandra Gust