

Azelainsäure 15% Gel in der Behandlung der Acne vulgaris

T. Jansen¹
R.-P. Zaumseil²
S. Grabbe¹

Azelaic Acid 15% Gel in the Treatment of Acne Vulgaris

Zusammenfassung

In der Therapie der leichten bis mittelschweren Acne vulgaris ist der Einsatz topischer Aknetherapeutika Mittel der ersten Wahl. Bevorzugt werden solche Substanzen, die mehr als einen Faktor in der komplexen Pathogenese der Akne beeinflussen. In einer Anwendungsbeobachtung wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azelainsäure in 15%iger, nicht-alkoholischer Hydrogelformulierung erfasst. Das Medikament wurde zweimal täglich über 9–210 (Mittel: 70,8) Tage aufgetragen. 1243 Patienten aus 296 Zentren mit Acne vulgaris wurden dokumentiert, wobei 1239 Patienten aus 295 Zentren in die Auswertung eingingen. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine Acne comedonica oder Acne papulopustulosa. Die Therapie wurde in 64,9% der Fälle als Azelainsäure-Monotherapie und in 35,1% als Kombinationstherapie mit anderen topischen oder systemischen Aknetherapeutika durchgeführt. In der Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit besserten sich nach 8–12 Wochen bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die Symptome moderat (43,0%) bis sehr gut (36,1%). Der therapeutische Durchbruch setzte in 53,6% innerhalb der ersten 5–10 Wochen nach Behandlungsbeginn ein. Die Bewertung der Verträglichkeit ergab am Beobachtungsende bei 95,7% der Patienten eine gute bis sehr gute Einschätzung, wobei nur bei 11 Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums geringfügige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, hauptsächlich Hautirritationen, auftraten. Die kosmetische Akzeptanz wurde von 93,2% der Patienten als sehr gut oder gut beurteilt. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (86,5%) wurde auch nach Abschluss der Beobachtung die Lokalthherapie

Abstract

Topical treatment is the mainstay in the management of mild-to-moderate acne vulgaris. Substances which influence more than one factor in the complex pathogenesis of acne are preferred. The efficacy and safety of a non-alkoholic hydrogel formulation containing 15% azelaic acid was evaluated in an observational study. The drug was applied twice daily for a treatment period of 9–210 (mean: 70.8) days. 1243 patients from 296 centers suffering from acne vulgaris were observed, with 1239 patients from 295 centers being available for evaluation. More than half of the patients had comedonal or papulopustular acne. The azelaic acid gel was given as monotherapy in 64.9% and in combination with other topical or systemic acne drugs in 35.1%. Acne symptoms showed moderate (43.0%) or very good (36.1%) improvement in the vast majority of patients after 8–12 weeks of treatment. The therapeutic breakthrough was documented within the first 5–10 weeks in 53.6% of patients. The azelaic acid gel was well- or very well-tolerated by 95.7% of patients, with the occurrence of minor side-effects (mainly local irritation) in only 11 patients. Cosmetic acceptance was very good or good in 93.2% of patients. The vast majority of patients (86.5%) continued topical application of azelaic acid after the end of observation period as a maintenance treatment. In conclusion, azelaic acid 15% gel is an effective and well-tolerated topical therapy for mild-to-moderate acne vulgaris, which can be used as monotherapy or combination therapy.

Institutsangaben

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Essen
(Direktor: Prof. Dr. S. Grabbe)

² Intendis Dermatologie GmbH Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Jansen · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Essen · Hufelandstraße 55 · 45122 Essen · E-mail: thomas.jansen@medizin.uni-essen.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2006; 32: 382–387 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-925388 · ISSN 0340-2541

mit Azelainsäure fortgesetzt. Insgesamt stellt Azelainsäure 15% Gel ein effektives und gut bis sehr gut verträgliches topisches Therapeutikum bei der leichten bis mittelschweren Acne vulgaris dar, das als Monotherapie oder Kombinationstherapie eingesetzt werden kann.

Einleitung

Die Acne vulgaris zeichnet sich als eine multifaktoriell bedingte entzündliche Dermatose mit polymorphem klinischen Erscheinungsbild und variierender Aktivität aus [1,2]. Die Pathogenese der endogenen, in der Pubertät einsetzenden Akne wird – auf genetischer und hormoneller Basis – von folgenden Faktoren bestimmt: gesteigerte Talgdrüsenaktivität (Seborrhö) und Vergrößerung der Talgdrüsen; follikuläre Hyperkeratose (Komedobildung); mikrobielle Hyperkolonisation mit pathogenetischer Relevanz (*Propionibacterium acnes*); sowie adaptive chronifizierende Entzündungsreaktion und immunologische Wirtsantwort [5,16,23,25].

Azelainsäure (Skinoren®), eine natürlich vorkommende, gesättigte, geradkettige Dicarbonsäure (1,7-Heptandicarbonsäure), entfaltet ihre Wirkung auf drei dieser pathogenetischen Mechanismen [10,15], sie wirkt:

1. komedolytisch und antikomedogen [6,8,19];
2. antimikrobiell [2,3,9]; sowie
3. anti-inflammatorisch [1].

Azelainsäure wird als ideale Basistherapie für die leichte bis mittelschwere Akne eingesetzt. Im Gegensatz zu Lokaltherapeutika anderer Wirkstoffklassen ist die Substanz wegen ihrer überlegenen Verträglichkeit, der fehlenden Phototoxizität und Photosensibilisierung [20] und Teratogenität sowie aufgrund der nicht auftretenden bakteriellen Resistenzentwicklung [9,10,15] bedenkenlos als Langzeittherapie über das ganze Jahr einsetzbar. Daher ist sie eine Compliance-fördernde, einfach anwendbare, effektive und sichere Monotherapie der Acne vulgaris, die im Bedarfsfall auch mit anderen Aknetherapeutika kombiniert werden kann [14].

Bei Aknepatienten variiert der Hauttyp erheblich – von sehr trockener Haut bei Patienten mit gleichzeitiger Atopie bis zu ausgeprägt fettiger Haut besonders bei männlichen Jugendlichen. Dieses erfordert einen differenzierten Einsatz topischer Formulierungen wie z.B. Gel für die fettige oder Creme für die trockene Haut. Deshalb wurde als Ergänzung zur Creme-Formulierung ein (Hydro-) Gel mit 15% Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) besonders für den seborrhoischen Hauttyp neu entwickelt. Als weiterer Vorteil kommt bei diesem Hydrogel der kühlende Effekt bei der entzündlichen Akne hinzu. Die 15%ige Gelformulierung gewährleistet durch optimierte galenische Eigenschaften eine höhere Wirkstofffreisetzung und verbesserte Bioverfügbarkeit als die 20%ige Cremeformulierung. Da die Mehrzahl der Aknepatienten an einer leichten Akne leidet, kann diese mit alleiniger Lokaltherapie erfolgreich behandelt werden [11].

Die berichtete Anwendungsbeobachtung (AWB) greift die dermatologische Standardbehandlung [18] einer topischen Monotherapie der leichten bis mittelschweren Acne vulgaris auf, in-

dem sie den Einsatz von Azelainsäure 15% Gel dokumentiert und evaluiert.

(Eine AWB dient zur Gewinnung von Erkenntnissen in der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel [Bundesanzeiger Nr. 229; 4.12.1998] unter nicht-interventionellen Rahmenbedingungen. Die AWB wurde gemäß § 67 Abs. 6 AMG der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [KBV] sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] angezeigt. Aufgrund der Anlage als AWB war eine Aufklärung und Einwilligung der Patienten über den bei jeder ärztlichen Behandlung erforderlichen Umfang hinaus nicht notwendig.)

Patienten und Methoden

Die AWB wurde vom 22. 6. 2003 bis zum 1. 6. 2004 in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Acne vulgaris, bei denen die teilnehmenden Dermatologen die Indikation zur topischen Behandlung mit 15% Azelainsäure Gel stellten. Insgesamt wurden 1243 Patienten von 296 niedergelassenen Dermatologen aufgenommen. Die Dokumentation umfasste einen Beobachtungszeitraum von 4 Monaten.

Entsprechend dem Zulassungsstatus wurde das Präparat zweimal täglich (morgens und abends) aufgetragen. Die Patienten wurden nach 4 – 6 Wochen, 8 – 12 Wochen sowie zum Abschluss des Beobachtungs- und Dokumentationszeitraums nach 4 Monaten untersucht.

Ergebnisse

Demographische Daten und Patientenverteilung (Tab. 1)

Die AWB umfasste die Dokumentation von 1243 Patienten. In die Auswertung gingen 1239 Patienten (65,7% Frauen; 34,3% Männer) aus 295 Praxen ein; 5 Patienten wurden nicht ausgewertet, da ihr erstes Untersuchungsdatum vor der Markteinführung von Azelainsäure 15% Gel in Deutschland lag.

Das Alter der Patienten lag zwischen 9 und 80 Jahren mit einem Median von 19 und einem Mittel von 22,1 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten (57,2%) war jünger als 20 Jahre.

Tab. 1 Demographische Daten

Variable	Gesamt		
Geschlecht (N [%])*	1 217 (100%)		
männlich	418 (34,3%)		
weiblich	799 (65,7%)		
Alter (N [%])**	1 230 (100%)		
< 20 Jahre	703 (57,2%)	Mittel ± Std	22,1 ± 9,6
21 – 30 Jahre	322 (26,2%)	Median	19
31 – 40 Jahre	141 (11,5%)	Streuung	9 – 80
41 – 50 Jahre	47 (3,8%)		
≥ 50 Jahre	17 (1,4%)		

* Für 22 Patienten lagen keine Angaben zum Geschlecht vor.

** Für 9 Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben zum Geburtsdatum oder der ersten Verordnung kein Alter berechnet werden.

Vorbehandlung

Die Mehrzahl der Patienten (892 Patienten; 72,2%) war vor der Behandlung mit Azelainsäure 15% Gel bereits wegen ihrer Akne vorbehandelt. Eine topische Vorbehandlung wurde für 858 Patienten (69,2%) dokumentiert, eine systemische Vorbehandlung für 314 Patienten (25,3%).

Unter den Lokalthérapeutika, die in der Vorbehandlung verwendet wurden, waren Benzoylperoxid (43,8%) und Erythromycin (23,3%) am häufigsten. Kombinationen wurden in 11,7% verwendet, wobei als topische Kombinationspartner am häufigsten Retinoide (11,6%), Salizylsäure (5,8%) und Clindamycin (3,7%) Verwendung fanden. Bei den oralen Medikamenten, die in Kombination eingesetzt wurden, führten Minocyclin (45,9%) und Kontrazeptiva (27,1%). Seltener angewandt wurden andere Antibiotika wie Doxycyclin (11,9%) und Tetracyclinhydrochlorid (4,5%) oder auch Isotretinoin (8,2%).

Die Patienten sollten auf einer Skala von 0 (unzufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) die bisherige Therapie beurteilen. Die Patienten waren mit der bisherigen Therapie eher unzufrieden (Median: 4; Mittel: 3,9); jeweils etwa ein Drittel der Patienten stuften die Zufriedenheit bei 2–3 (36,1%) oder bei 4–5 (34,8%) ein.

Ausgangsbefund

Der Hauttyp der Patienten wurde als seborrhöisch in 51,5%, als atopisch oder trocken in 9,8% und als Mischtyp in 37,7% angegeben.

Unter den Akne-typischen Effloreszenzen wurden Komedonen (42,0%), Papeln (26,1%) und Pusteln (22,1%) am häufigsten angegeben, Knoten (4,7%) und Narben (5,0%) dagegen nur selten. Die Akneläsionen waren am häufigsten an der Stirn und an den Wangen lokalisiert.

Die unter der „Dachdiagnose“ Acne vulgaris angegebenen Diagnosen zeigten eine große Variabilität: Bei der in vielen Fällen näher bezeichneten morphologischen Diagnose wurden Acne comedonica oder Acne papulopustulosa (54,2%) oder einfach nur Acne vulgaris (37,0%) am häufigsten angegeben. Schwerere (Acne conglobata) oder speziellere Akneformen (Acne tarda) wurden bei je 28 Patienten (2,2%) dokumentiert. Nicht eindeutig der Acne vulgaris zuzuordnen oder nicht zugehörig waren (bei 6 Patienten wurde keine Diagnose angegeben):

- Akne/Rosazea: 20 (1,6%)
- Acne excoriée des jeunes filles: 13 (1,0%)
- Akneiforme Dermatose: 10 (0,8%)
- Periorale Dermatitis: 3 (0,3%)
- Seborrhöisches Ekzem: 1 (0,1%)

Die Diagnose wurde zum ersten Mal im Alter von 1 bis 68 Jahren (Median: 14 Jahre; Mittel: 15,4 Jahre) gestellt. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (1082 Patienten; 88,8%) war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 11 und 20 Jahre alt. Die Patienten waren im Median seit 4 Jahren (Mittel: 6,7 Jahre) an der Dermatose erkrankt.

Therapieregimen

Azelainsäure 15% Gel wurde folgendermaßen eingesetzt:

- als Monotherapie: 64,9%
 - als Kombinationstherapie: 35,1%
- davon (Mehrfachkombinationen eingeschlossen):
- mit anderem Externum: 57,9%
 - mit systemischem Mittel: 24,3%
 - mit oralen Kontrazeptiva: 17,8%

Behandlungsdauer

Die individuelle Dauer der Behandlung der Patienten, die in die Auswertung einbezogen wurden, betrug zwischen 9 und 210 Tagen mit einem Median von 69 Tagen und einem Mittel von 70,8 Tagen.

Die erste Kontrolluntersuchung erfolgte nach 3 bis 166 Tagen (Median: 34 Tage; Mittel: 34,6 Tage), die zweite Kontrolle 15 bis 210 Tage nach der ersten Verordnung (Median: 70 Tage; Mittel: 73,1 Tage).

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Azelainsäure 15% Gel wurde nach durchschnittlich 34,6 Tagen (4–6 Wochen) und 73,1 Tagen (8–12 Wochen) sowohl aus der Sicht des behandelnden Arztes als auch des Patienten erfasst. Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts (therapeutischen Durchbruchs) wurde sowohl vom Arzt als auch vom Patienten eingeschätzt.

Gesamtbewertung des Therapieerfolges

Die Behandlung mit Azelainsäure 15% Gel wurde vom behandelnden Arzt als wirksam beurteilt (Abb. 1). So beschrieb die Mehrzahl der Ärzte (81,9%) nach durchschnittlich 34,6 Tagen (4–6 Wochen) und 93,9% nach 73,1 Tagen (8–12 Wochen) eine Verbesserung der Symptome (leicht bis sehr gut gebessert).

Auch in der Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten (beurteilt als Zufriedenheit mit der Behandlung auf einer Skala von 0 [unzufrieden] bis 10 [sehr zufrieden]) verbesserte sich der Krankheitsbefund im Laufe der Anwendung. Nach durchschnittlich 34,6 Tagen (4–6 Wochen) waren 50,0% der Patienten moderat zufrieden (Median: 6; Mittel: 5,8). Am Ende der Behandlung nach durchschnittlich 73,1 Tagen (8–12 Wochen) hatte die Zu-

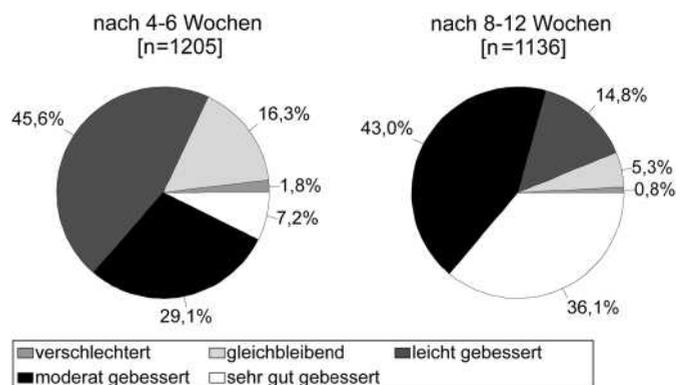


Abb. 1 Wirksamkeitsbeurteilung durch den Arzt (39 Ärzte machten keine Angaben zur Wirksamkeit nach 4–6 Wochen, 108 Ärzte nach 8–12 Wochen).

Tab. 2 Beurteilung des therapeutischen Durchbruchs (bei 1173 Patienten [100%]*)

Nach (n [%])	
sofort	11 (0,9%)
1–2 Wochen	64 (5,5%)
2–3 Wochen	395 (33,7%)
5–10 Wochen	629 (53,6%)
> 10 Wochen	11 (0,9%)
keiner	63 (5,4%)
Wirkungseintritt (Wochen)**	
Mittel ± Std	5,2 ± 2,1
Median	5
Streuung	0–12

* 71 Patienten machten keine Angaben zum Wirkungseintritt.

** Nur Patienten mit Wirkungseintritt.

friedenheit zugenommen (Median: 8; Mittel: 7,3), wobei 73,9% der Patienten mit der Wirksamkeit zufrieden oder sehr zufrieden waren.

Unter der Behandlung verbesserte sich auch die Einschätzung der Patienten zu ihrem Selbstbewusstsein. Während vor Therapiebeginn eher 30,8% eine schlechte Einschätzung (kein oder wenig Selbstbewusstsein) abgaben und nur 9,4% ein ausgeprägtes oder starkes Selbstbewusstsein hatten, verbesserte sich das zum Ende des Beobachtungszeitraumes deutlich: Eine schlechte Einschätzung hatten nur noch 13,3%, während ein ausgeprägtes oder starkes Selbstbewusstsein jetzt von 19,4% der Patienten angegeben wurde.

Da es nahezu unmöglich ist, den Wirkungseintritt von Azelainsäure 15% Gel innerhalb der vorliegenden Dokumentation genau zu beurteilen, wurde die Einschätzung des Zeitpunktes des therapeutischen Durchbruchs durch Arzt und Patient erfasst (Tab. 2). Die Wirkung der Therapie setzte sofort bis maximal 12 Wochen nach Therapiebeginn ein (Median: 5 Wochen; Mittel: 5,2 Wochen). Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Wirkung nach 5–10 Wochen dokumentiert. Nur bei 5,4% (63 Patienten) zeigte Azelainsäure 15% Gel keine Wirkung bei der Beurteilung des therapeutischen Durchbruchs.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Verträglichkeit des Azelainsäure 15% Gels wurde nach durchschnittlich 34,6 Tagen bei 89,8% der Patienten (1082 Patienten) als gut bis sehr gut dokumentiert. Sie verbesserte sich im Laufe der Behandlung weiter, so dass nach 73,1 Tagen nur für 13 Patienten (1,1%) eine schlechte Verträglichkeit dokumentiert wurde, während bei 98,9% der Patienten eine gute bis sehr gute Verträglichkeit beschrieben wurde.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Insgesamt wurden während der Behandlung mit Azelainsäure 15% Gel nur 12 UAW bei 11 Patienten angegeben (Abb. 2). Bei den angegebenen UAW handelte es sich in 9 Fällen um Hautirritationen, wobei jeweils einmal Augenrötung, Juckreiz und Austrocknung der Haut angegeben wurden. Die UAW waren weder lebensbedrohlich noch machten sie einen Krankenhausaufenthalt erforderlich. Sechs UAW waren am Ende der AWB abgeheilt, für die restlichen UAW fehlt die Angabe zum Ausgang. Für 6 UAW war der Zusammenhang mit Azelainsäure 15% Gel gesichert,

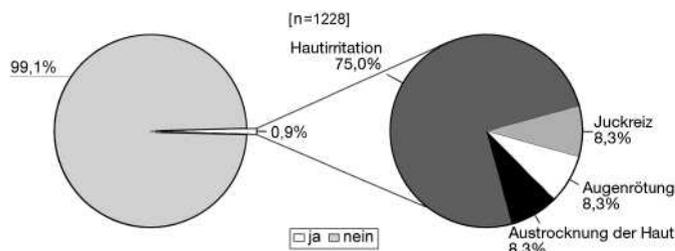


Abb. 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

wahrscheinlich oder möglich, für eine UAW war eine Kausalität unwahrscheinlich.

Kosmetische Akzeptanz

Die kosmetische Akzeptanz von Azelainsäure 15% Gel wurde als gut bis sehr gut beurteilt. 47,0% der Patienten beschrieben die kosmetische Akzeptanz als sehr gut und 46,2% als gut. Nur 1,4% (17 Patienten) bewerteten die kosmetische Akzeptanz als schlecht.

Erhaltungstherapie

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (86,5%) wurde auch nach dem Abschluss der Dokumentation die Anwendung von Azelainsäure 15% Gel im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt.

Diskussion

In den 1990er Jahren hat sich die 20%ige Azelainsäure Creme (Skinoren® 20% Creme) als Therapie der ersten Wahl bei der leichten bis mittelschweren nicht-entzündlichen (Komedonen-) und entzündlichen (papulopustulösen) Akne etabliert [14]. Auch bei schwereren Formen der Akne mit einer größeren Zahl von Papeln, Pusteln und auch Knoten, bei denen eine alleinige Lokalthherapie nicht mehr ausreichend ist [11,18], wird Azelainsäure erfolgreich in Kombination, etwa mit oralem Minocyclin, eingesetzt [12,24].

Ein Hydrogel mit 15% Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) wurde entwickelt, das sich aufgrund der Galenik seiner Grundlage besonders für die Anwendung bei Aknepatienten mit überwiegend seborrhoischem Hauttyp eignet. Die Patientenpopulation der vorliegenden Untersuchung zeigte zu 51,5% einen seborrhoischen Hauttyp. Es gibt klare Unterschiede hinsichtlich der Sebumproduktion zwischen Aknepatienten und hautgesunden Individuen, wobei die Ausprägung der Seborrhö mit dem Schweregrad der Akne korreliert [5]. Sie ist Ausdruck höherer Rezeptordichte oder Sensitivität gegenüber Androgenen am Sebozyten.

In multizentrischen, randomisierten Vergleichsstudien bei Acne papulopustulosa erwies sich 15% Azelainsäure Gel hinsichtlich der Reduzierung der entzündlichen Läsionen als genauso wirksam wie 5% Benzoylperoxid und 1% Clindamycin in Hydrogelformulierung [13]. Darüber hinaus eignet sich Azelainsäure 15% Gel auch hervorragend zur Lokalthherapie der Rosacea papulopustulosa, wie in Studien nach den Grundsätzen Evidenz-basierter Medizin nachgewiesen werden konnte [7,22].

Die vorliegende Untersuchung bestätigt im Praxisalltag (Anwendungsbeobachtung [AWB]) die gute bis sehr gute Wirksamkeit des Azelainsäure 15% Gels bei Akne mit einem Therapieerfolg von 79,1% innerhalb von 12 Wochen, unabhängig vom morphologischen Subtyp und Schweregrad. Die AWB ist keine interventionale klinische Studie mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien, sondern die Dokumentation der Anwendung eines Arzneimittels in der täglichen klinisch-ambulanten Praxis. Dieses wird drastisch charakterisiert durch die Angabe von insgesamt 248 verschiedenen Diagnosen für die zugelassene Indikation Acne vulgaris, wobei bei der Analyse der angegebenen Diagnosen sich kaum eine nicht-zugelassene Indikation fand (wie etwa periorale Dermatitis, bei welcher die Azelainsäure allerdings ebenfalls eine therapeutische Wirkung hat [17]) und nur gelegentlich eine Anwendung bei der zugelassenen Indikation Rosazea erfolgte, die klinisch nicht immer von einer Akne zu diskriminieren ist oder sich ihr überlagert [4,21].

Neben der objektiven Besserung der Akne hatte die Therapie mit Azelainsäure 15% Gel in der vorliegenden Untersuchung auch eine Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Patienten ihres Selbstbewusstseins zur Folge.

Der in dieser AWB dokumentierte relativ spät einsetzende Wirkungseintritt (therapeutischer Durchbruch) des Azelainsäure 15% Gels ist eine auch aus der Aknetherapie mit der Azelainsäure 20% Creme bekannte Tatsache, da Azelainsäure im Gegensatz zum früheren Standardtherapeutikum Benzoylperoxid keine sofort einsetzende, klinisch gut erkennbare Hautirritation bewirkt [10,15]. Das Auftreten dieser Nebenwirkung von Benzoylperoxid wird oftmals mit dem Wirkungseintritt gleichgesetzt. Da dieser Effekt bei der Azelainsäure nicht auftritt, wird der Wirkungseintritt unter Azelainsäure als spät empfunden.

Die gute bis sehr gute Verträglichkeit des Azelainsäure 15% Gels wurde bereits in klinischen Studien sowohl bei der Akne [13] als auch bei der Rosazea [7,22] gezeigt. In dieser klinischen Untersuchung wurden bei 11 Patienten 12 lokale Nebenwirkungen wie leichte Hautirritationen festgestellt, die aber das positive Endergebnis der Patientenbewertung der Verträglichkeit kaum beeinflussten. Zum Abschluss der Beobachtung wurde bei 98,9% der Patienten eine gute bis sehr gute Verträglichkeit beschrieben.

Im Sinne einer „worst case“-Evaluation sind Wirksamkeit und Verträglichkeit kritisch zu betrachten. Bei der Wirksamkeitseinschätzung wurde von den Ärzten eine Verschlechterung bei 0,8% (9 Patienten) und ein unveränderter Befund bei 5,3% (60 Patienten) festgestellt, von den Patienten gaben 1,7% Unzufriedenheit an. Bei der Beurteilung des therapeutischen Durchbruchs wurde bei 5,4% (63 Patienten) keine therapeutische Wirkung dokumentiert. Von den anfangs 1239 Patienten wurden bei der ersten Kontrolluntersuchung 1205 und bei der zweiten Kontrolle 1136 Patienten erfasst. In Anlehnung an die Good Clinical Practice-Richtlinien, die für die vorliegende Untersuchung nicht zutreffen, könnten die übrigen 103 Patienten (8,3%) als „drop-outs“ betrachtet werden, welche die Therapie infolge schlechter Verträglichkeit vorzeitig abgebrochen haben.

Damit erweist sich Azelainsäure 15% Gel in der Aknetherapie unter Praxisalltagsbedingungen, selbst bei „worst-case“-Betrach-

tung, als eine effiziente, gut bis sehr gut verträgliche und äußerst sichere Behandlungsoption.

Die gute bis sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Azelainsäure 15% Gels in der topischen Therapie der Akne – sowohl aus der Sicht der Dermatologen als auch der Patienten – wird unterstrichen dadurch, dass bei 86,5% der Patienten auch nach Abschluss der AWB die Anwendung von Azelainsäure 15% Gel im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt wurde. Dieses Vorgehen erscheint auch unter pathogenetischen und pharmakologischen Gesichtspunkten sinnvoll, da einerseits die Akne keine Kurzzeitbehandlung erfordert [4,21] und andererseits die Azelainsäure durch ihre antikomedogene Wirkung [6,8,19] zu einer Reduzierung der Akneeffloreszenzen auf dem Niveau der Mikrokomedonen und damit zu einer Prävention der Umwandlung in entzündliche Läsionen führt. Dieser präventive Effekt macht die Azelainsäure-Zubereitungen (Creme, Gel), bei guter bis sehr guter Verträglichkeit, zur idealen topischen Erhaltungstherapie.

Zusammenfassend lässt sich aus der vorliegenden Untersuchung eine gute bis sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Hydrogels mit Azelainsäure 15% (Skinoren® 15% Gel) in der Aknetherapie unter Praxisalltagsbedingungen ableiten. Eine Weiterführung der topischen Azelainsäure-Anwendung als Erhaltungstherapie mit einem guten Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil verhindert ein frühes Rezidivieren der entzündlichen Akneeffloreszenzen und trägt damit zu einem wirtschaftlichen Management der Akne und einer Compliance-Verbesserung der Patienten bei.

Literatur

- 1 Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 62–66
- 2 Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. Disruption of the transmembrane pH gradient – a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 321–330
- 3 Bojar RA, Holland KT, Cunliffe WJ. The *in vitro* antimicrobial effects of azelaic acid upon *Propionibacterium acnes* strain P37. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 843–853
- 4 Cunliffe WJ. Akne – Klinik, Differentialdiagnose, Pathogenese, Therapie. Stuttgart: Hippokrates, 1993
- 5 Cunliffe WJ, Shuster S. The pathogenesis of acne. *Lancet* 1969; 1: 685–687
- 6 Detmar M, Mayer-da-Silva A, Stadler R, Orfanos CE. Effects of azelaic acid on proliferation and ultrastructure of mouse keratinocytes *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 70–74
- 7 Elewski BE, Fleischer AB, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea. Results of a randomized trial. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1444–1450
- 8 Farag A, Ananieva L. Acne vulgaris: ultrastructure changes after treatment with 20% azelaic acid. *J Dermatol Treat* 1995; 6: 151–154
- 9 Farmery MR, Jones CE, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ. *In vitro* activity of azelaic acid, benzoyl peroxide and zinc acetate against antibiotic-resistant propionibacteria from acne patients. *J Dermatol Treat* 1994; 5: 63–65
- 10 Gollnick HP. Azelainsäure. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg). *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie*. Berlin: Blackwell, 2001: 253–264
- 11 Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 1): S1–S37

- ¹² Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538–544
- ¹³ Gollnick H, Graupe K, Zaumseil RP. 15% Azelainsäuregel in der Behandlung der Akne. Zwei doppelblinde klinische Vergleichsstudien. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 841–847
- ¹⁴ Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20–35
- ¹⁵ Graupe K, Zaumseil RP. Skinoren – ein neues Lokalthapeutikum zur Behandlung der Acne vulgaris. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EM (Hrsg). *Jahrbuch der Dermatologie 1991/92*. Zülrich: Biermann, 1992: 159–169
- ¹⁶ Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 79–83
- ¹⁷ Jansen T. Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol* 2004; 151: 933–934
- ¹⁸ Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg). *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*. 4. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2005: 62–69
- ¹⁹ Mayer-da-Silva A, Gollnick H, Detmar M, Gassmüller J, Parry A, Müller R, Orfanos CE. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An *in vivo* and *in vitro* study. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 20–30
- ²⁰ Ortonne JP, Lacour JP. Evaluation de la phototoxicité de l'acide azélaïque par la méthode de Kaibey et Kligman modifiée. *Nouv Dermatol* 1992; 2: 490–495
- ²¹ Plewig G, Kligman AM. *Acne and Rosacea*, 3rd ed. Berlin: Springer, 2000
- ²² Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 836–845
- ²³ Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 29–40
- ²⁴ Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S47–S50
- ²⁵ Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WJ, Rosenfield R. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143–152

Buchbesprechung

Cutaneous Lymphomas.

Unusual Cases 2

G. Burg, W. Kempf (eds)

Darmstadt: Steinkopff, 2006. 111 S., 236 Farbabb. Geb. 99,95 €.

ISBN 3-7985-1609-X

Der aktuelle Folgeband der „ungewöhnlichen Fälle cutaner Lymphome“ von 2001 lehnt sich in Präsentation, Aufbau und Umfang eng an das vorausgehende Werk an; freilich nach dem zwischenzeitlich mit der WHO-EORTC-Klassifikation (2005) erfolgten Durchbruch eines interdisziplinären Konsensus über Lymphom-erkrankungen der Haut. Wiederum stammen die Beiträge von einem internationalen Gremium von Autoren, das neben den Editoren weitere Schweizer Experten sowie Spezialisten aus Österreich, weiteren europäischen Ländern, den USA und Japan umfasst. Diese geographische Vielfalt reflektiert auch die teilweise sehr disparate Prävalenz von Lymphomentitäten, z.B. zwischen Europa und Japan.

Trotz der Heterogenität vermittelt auch der zweite Band ein geschlossenes, übersichtliches Bild dank einheitlicher Gestaltung und klarer Gliederung. Für jede Fallvorstellung wird eine Doppelseite hälftig dem englischsprachigen Textteil und den farbigen Abbildungen gewidmet. Die Texte sind jeweils strukturiert in klinisch-histologische Angaben, gefolgt von Diagnose und „Follow-up“. Der anschließende Kommentar hebt die Besonderheiten des Einzelfalls hervor und stellt sie in Bezug zu den etablierten Lymphomkategorien. Kurz gehaltene Abbildungslegenden gehen ausgewählten Literaturzitaten voraus. Der Abbildungsteil enthält mit wenigen Ausnahmen parallel klinische und histologische Abbildungen, teils ergänzt durch Immunhistochemie und molekulare Untersuchungsergebnisse. Vielfältig wie

die Autorenschaft ist auch eine sprachliche Heterogenität mit einzelnen Unebenheiten in Semantik oder Zahlenangaben. Nur in Einzelfällen (z. B. Fall 1.1, Altersangabe der Patienten) ergeben sich irreführende Aussagen.

Inhaltlich ist das Buch systematisch in die Kategorien reife T-, NK-Typ, reife B- und unreife hämatopoetische Neoplasien gegliedert. Zusätzlich würde ein Inhaltsverzeichnis die rasche Orientierung des Lesers erleichtern. Von den 79 Seiten sind 55 den T-Zell-Lymphomen gewidmet, darunter sechs Fälle zur Mycosis fungoides. Als weitere „hot spots“ fallen sechs Fälle CD30-positiver Neoplasien, zehn „andere nicht-zytotoxische und zytotoxische periphere T-Zell-Lymphome“ auf. Zusammenfassend handelt es sich um eine aktuelle Sammlung prägnant dargestellter, brillant dokumentierter Raritäten, die ihren Preis wert ist.

Zählen schon die Diagnose und Klassifikation eindeutiger kutaner Lymphomentitäten zu den anspruchvollsten Aufgaben in der Pathologie der Haut, so setzt die vorliegende Sammlung nicht klassifizierter Einzelfälle solide Vorkenntnisse (bis hin zu einer Vielzahl benutzter gängiger spezifischer Abkürzungen) voraus. Daher ist die Lektüre Histopathologen, aber auch Klinikern zu empfehlen, die sich zuvor mit der aktuellen WHO-EORTC-Klassifikation vertraut gemacht haben. Gleichermaßen werden Dermatopathologen und Allgemeinpathologen mit je unterschiedlichem, fachspezifisch ausgerichtetem Blickwinkel von der Lektüre profitieren. Diese beiden Fachgruppen sind es auch, deren fortgesetzter enger Dialog den derzeitigen Stand und die künftige Fortentwicklung der WHO-EORTC-Klassifikation kutaner Lymphomkrankungen ermöglicht. Dafür sind Sammlungen rarer Einzelfälle wie das vorliegende Buch Bausteine und Symbol zugleich.

B. & D. Krahl, Heidelberg