

Akne – Diagnostik und Behandlung

Eine interdisziplinäre Herausforderung



Dr. Alfons Kowatsch

Wie die jüngsten genetischen und molekularbiologischen Untersuchungen zeigen, ist die Akneerkrankung und deren Ätiologie ein komplexes Geschehen, sodass diese Thematik nicht nur den Fachbereich der Dermatologie, sondern auch jene der gynäkologischen Endokrinologie, internistischen Stoffwechselerkrankungen, Immunologie sowie Genetik beschäftigen muss.

Die häufigste Erkrankung der Haut ist Akne. Bis zu 90% der Adoleszenten mit einem Altersgipfel um das 14. Lebensjahr leiden in unterschiedlichem Ausmaß unter dieser Erkrankung, die mit Abschluss der Pubertät ausheilen sollte.

Die Haut ist ein Hormon produzierendes aber auch Hormon sensitives Organ, sodass Akne, Hirsutismus und androgenetische Alopezie nur verschiedene klinische Formen der kutanen Androgenisierung sind und einen gemeinsamen Verursacher haben, nämlich die Dysbalance der Sexualhormone und deren Metaboliten.

Auf der zellulären Ebene sind genetische Faktoren wie Polymorphismen, Mutationen, Deletionen, Rezeptordefekte sowie gestörte nukleäre (mitochondriale) Transkription ursächlich beteiligt. Andererseits spielen auf dem epigenetischen Weg Umweltfaktoren, Lifestyle und Medikamente eine Rolle.

Die persistierende Akne sowie Hirsutismus und androgenetische Alopezie sind leicht diagnostizierbare Symptome eines komplexen, pathologischen Prozesses, der über Jahre andauern und zu schwerwiegenden Morbiditäten wie dem metabolischen Syndrom mit Diabe-

tes Typ II, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall aber auch Brust- und Endometriumkarzinom, weiters Endometriose sowie Sterilität und bei Schwangeren zu Gestationsdiabetes führen kann. Die chronische kutane Inflammation der Akneeffloreszenzen zieht eine immunologische Kaskade mit den bekannten Folgen, wie etwa Autoimmunerkrankungen, Arteriosklerose etc. nach sich. Nicht zu vernachlässigen ist der psychosoziale Aspekt durch das verminderte Selbstwertgefühl der Aknekranken.

Wenn man von der Tatsache ausgeht, dass sich die persistierende oder wieder auftretende Akne im jüngeren Alter, Hirsutismus in mittleren und die androgenetische Alopezie eher präklimakterisch präsentieren, dann amplifiziert die Akne schon relativ früh jene Morbidität, die Jahre später auftreten kann. Aus diesem Grund sollte jede Akneerkrankung nach dem 20. Lebensjahr endokrinologisch, internistisch und gegebenenfalls genetisch abgeklärt werden.

Grundlagen der Steroidsynthese

Androgene (C19 Steroide) werden hauptsächlich in den Nebennieren und den Gonaden aber auch direkt in der Haut aus Cholesterol unter Steuerung von Genen, wie Cyp (Cytochrom P) 11, Cyp 17, Cyp 21 usw., über Pregnenolon, 17-Hydroxyprogesteron, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Androsteron zu Testosteron und im Ovar unter pulsatilem Einfluss von Follikel stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH), gesteuert durch GNRH-Pulsgenerator in den Granulosezellen und in der Subcutis durch Aromatase zu Östradiol (E2) bzw. Östron

metabolisiert (siehe Abbildung 1). Das gebildete Testosteron ist nicht bioaktiv und zu 99% an das Sexualhormon bindende Protein (SHBG) gebunden. Insulin, IGF1 und Inhibin potenzieren die Androgenwirkung durch Stimulation der Testosteronbildung in den Thekazellen des Ovarialfollikels und reduzieren die SHBG-Produktion in der Leber.

Unter der Wirkung von 5 α -Reduktase Typ 1 in den Talgdrüsen und Typ 2 in den Haarfollikeln wird das Testosteron in seine biologisch aktive Form, in das Dihydrotestosteron, umgewandelt.

Die Funktion der Talgdrüsen- und Haarfollikel wird primär hormonell gesteuert. Die Östrogene stimulieren das Wachstum der Kopfbehaarung, die Androgene hingegen der Sekundärbehaarung. Die Östrogene hemmen die Talgproduktion während die Androgene die Mitoserate und die Lipidsynthese erhöhen. Durch die duktale Hyperkeratinisierung und Talgüberproduktion ändert sich auch die mikrobakterielle Flora. Die Vermehrung des *Pityrosporum ovale*, *Corynebacterium acne* und *Staphylococcus aureus* leitet durch Freisetzung von Entzündungsmodulatoren wie Interleukine, TNF- α usw. eine entzündliche Reaktion ein, die in unterschiedlichen Akneformen resultiert.

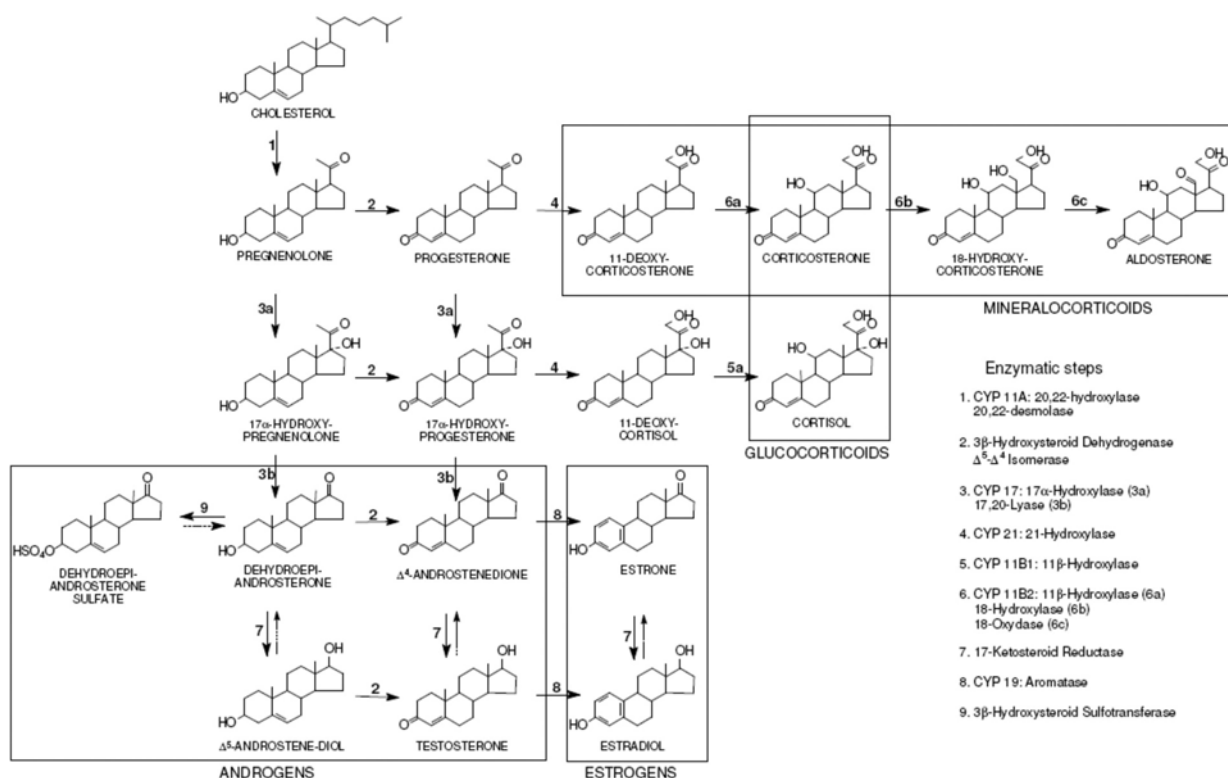
Ätiologie der Androgenisierung

Nach der Ursache der Androgenisierung werden drei Gruppen gebildet:

1. Tumoröse Androgenisierung

Durch gutartige oder maligne Tumoren der Keimdrüsen, der Nebenniere,

The steroidogenic pathway and enzymatic steps



Quelle: <http://www.mdche.u-szeged.hu/oktatas/Steroid%20Lecture%202006.pdf>; 28.07.2008

aber auch adrenocorticotrope (ACTH), Gonadotropin oder Prolaktin produzierende Tumoren der Hypophyse bzw. durch hormonaktive ektope Tumoren (z.B. Bronchuskarzinom) kommt es zu einer exzessiven Androgenausschüttung, die zu einer raschen Defeminisierung führen kann. Die Diagnose erfolgt durch Hormonanalyse und bildgebende Verfahren (Sonographie, CT bzw. MRT) der betroffenen Organe oder in seltenen Fällen durch eine selektive Venenkatheterisierung. In den meisten Fällen ist eine chirurgische Intervention indiziert.

2. Pharmakologische Androgenisierung

Durch die Anwendung von Medikamenten, die eine androgene oder restandrogene Wirkung haben oder den Androgenmetabolismus beeinflussen wie Anabolika, synthetische Androgene, Antiepileptika, Neuroleptika und bestimmte Gestagene kann es zu einer Androgenisierung kommen. Begünstigt wird dieser Prozess durch Vorliegen einer genetischen Aberration oder Polymorphismen.

3. Funktionelle Androgenisierung

Eine permanente Erhöhung der Androgenproduktion führt über die Aro-

matisierung der Androgene im Fettgewebe zu Östrogenen. Daraus resultiert eine chronische und starre relative Hyperöstrogenämie und diese blockiert die pulsatile Gonadotropin-releasing-hormon-Sekretion (GnRH). Das führt zu einer Erhöhung des Luteinisierungshormonspiegels im Vergleich zum FSH im Serum und zu einer Hypertrophie der Thekazellen im Ovarialfollikel. Aufgrund des relativen FSH-Mangels in den Granulosezellen des Ovars wird das Testosteron zu Östrogen nur mangelhaft transformiert und daraus resultiert eine Hyperandrogenämie im Serum. Einen Beitrag zur Androgenisierung leisten auch IGF 1, Hyperinsulinämie, Inhibin und Dihydrotestosteron.

Das Ergebnis dieses Prozesses ist die Störung der Follikulogenese im Ovar mit Anovulation und Sterilität. Die anovulatorischen Zyklen mit einer Corpus luteum-Insuffizienz sind charakterisiert durch einen Progesteronmangel, der ebenfalls zur Störung der GnRH-Pulsatilität und LH-Erhöhung führt und dadurch wird der circulus vitiosus beschleunigt. Die Rolle des Vitamin D in der Aknepathogenese ist nicht eindeutig geklärt. 73% der PCO-Patientinnen haben jedoch einen Vitamin-D-Mangel

(1). Morphologisch lässt sich „das polyzystische Ovar (PCO)“ durch vaginale Sonographie relativ einfach nachweisen. Diese Bezeichnung ist an und für sich falsch, da es sich nicht um Zysten, sondern um in ihrer Entwicklung arretierte Follikel handelt.

Das polyzystische Ovarsyndrom (ESHRE-Konsensuskonferenz, Rotterdam, 2003) wird nach dem Vorschlag von Prof. Dr. Franz Geithövel (Freiburg) unter dem Begriff der funktionellen Androgenisierung definiert und systematisiert (2).

Gegenwärtig wird auch eine Diskussion über die Rolle des metabolischen Syndroms bei der Akneerkrankung der Männer geführt.

Hypophyse

Stressbedingte LH-Erhöhung bei schlanken Frauen oder bei hypogonadotroper Anorexie sowie bei der Hyperprolaktinämie oder (latenter) Hyporespektive Hyperthyreose führt über die Suppression der 17- β -Östradiol-Produktion zur Senkung des SHBG und zu einer relativen ovariellen oder adrenalen Androgenominanz.

Abbildung 2



Ovar

Ovarielle Androgenisierung ist charakterisiert durch eine subcapsuläre, polyfollikuläre Morphologie (PCO) und eine Vergrößerung des Stroma des Eierstockes. Die Erhöhung von LH im Vergleich zu FSH resultiert in einer permanenten Überproduktion des Testosterons, vergesellschaftet mit Zyklusstörungen und Sterilität. Verantwortlich dafür sind genetische Veränderungen wie Single nucleotide polymorphism (SNP), bzw. Störungen der para- und endokrinen Zytodifferenzierung und Wachstumsfaktoren.

Nebennierenrinde

Die adrenale Hyperandrogenämie wird durch die Erhöhung des DHEAS im Rahmen einer Überfunktion oder angeborenen Hyperplasie der Nebenniere, z.B. adrenogenitales Syndrom late onset (AGS) oder Morbus Cushing, verursacht. Chronische Stresssituationen führen via Noradrenalin – Cortisol – ebenfalls zur Intensivierung der Akne.

Pankreas

Der primäre Hyperinsulinismus wirkt bei schlanken Patientinnen mehrfach auf die Steigerung der Androgenproduktion und zwar über eine Erhöhung des IGF 1, Aktivierung von Cyp 17 (17- α -Hydroxylase) und über die Hypophyse zur LH-Steigerung und Reduktion der SHBG-Produktion in der Leber. Bei adipösen Patientinnen kommt es zu-

nächst zu sekundärem Hyperinsulinismus oder zur Insulinresistenz. In beiden Fällen kann diese Entwicklung in Diabetes mellitus, Hypertonie, schließlich in Arteriosklerose, KHK, Mamma- und Corpuskarzinom usw. resultieren. Die funktionelle Hyperandrogenämie ist mit einer Prävalenz des Diabetes mellitus in 7–10% behaftet.

Kutane Androgenisierung

Haut und besonders deren Anhangsgebilde wie Talgdrüsen und Haarfollikel können Androgene de Novo aus dem Cholesterin synthetisieren. Bei Vorliegen eines SNP oder Rezeptordefektes tritt die entsprechende kutane Symptomatik auf (3).

Diagnostik

Bei der nach der Pubertät persistierenden oder rezidivierender Akne sollte eine eingehende Abklärung erfolgen:

- **Ausführliche Anamnese**, Hinweise auf eine familiäre Belastung (AGS, X-Chromosom), Fragen des Lifestyle, Medikation (reine Gestagen- oder gestagenbetonte Pille, Depocon, Implanon).
- **Morphometrie**: Body-Mass-Index (BMI) die Norm zwischen 21 und 25 kg/m², waist to hip ratio (< 0,85), Bauchumfang < 88 cm, body composition mit Dexa-Gerät.
- **Hormonanalyse**: zwischen drittem und fünftem Zyklustag (LH, FSH, Prolaktin, TSH, Östrogen, Testosteron, DHEAS,

Androstendion, 17-OH-Progesteron (bei Verdacht auf AGS molekulargenetische Diagnostik CYP21B), ACTH, Cortisol, 25-OH Vitamin D3, SHBG und Progesteron zwischen 20. und 25. Zyklustag) nach einer mindestens einmonatigen hormonsubstitutionsfreien Zeit (Pille).

- **Blutdruckkontrolle.**
- **Stoffwechsellabor**: Leberfunktion und Cholesterin + Lipidstoffwechsel, Insulin, C-Peptid, Glukosebelastungstest und HOMA-Index.

Therapie

Die konventionelle Aknetherapie beruht auf Keratolyse und Bakteriostase, z.B. Benzoylperoxid oder α -Hydroxysäuren (Isotretinoin) sowie topischer resp. systemischer Antibiotikaanwendung (Erythromycin, Clindamycin). Diese Behandlung ist nur symptomatisch. Durch die häufige Wiederholung kommt es zur Therapieresistenz. Isotretinoin wirkt teratogen und in Kombination mit Antibiotika können häufig Hautirritationen, Erythema, Chelitis, trockene Augen, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenkomplikationen, Anämie, Leukopenie, Lupus erythematodes, Hyperostosis, Photosensibilität, Depressionen usw. auftreten. Aufgrund der hohen Teratogenität des Isotretinoin ist bei Frauen im reproduktiven Alter eine Kontrazeption während und zwei Monate nach der Behandlung dringend indiziert. Meistens wird hier eine orale hormonelle Kontrazeption (Pille) verwendet. Sinnvollerweise sollte eine Kombination gewählt werden, die einen hohen antiandrogenen Effekt aufweist (siehe unten).

Die Therapie der Akne bzw. anderer Formen der kutanen Androgenisierung sollte sich entsprechend einer Analyse der erhobenen anamnestischen und klinischen Daten orientieren.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Normalisierung des Gewichtes. Bei stark untergewichtigen Patientinnen (BMI < 19 kg/m²) ist auf Grund des Mangels an subkutanem Fettgewebe die Konversion des Testosteron in Östrogen mangelhaft und dadurch auch die androgenbindende Bildung von SHBG in der Leber reduziert.

Bei übergewichtigen bzw. adipösen Patientinnen (BMI > 25 kg/m²) sollte eine Gewichtsreduktion unter einer professionellen Lebensstil- und Diätbera-

tung erfolgen. Stressreduktion und Spiritualität, niederkalorische Ernährung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren und kohlehydratarm (allenfalls komplexe Kohlehydrate), sojabetont und möglichst wenig Kuhmilch(produkte) (4). Ausreichende Bewegung mindert die Insulinresistenz und Nikotinabstinenz die Entzündungsfaktoren; dadurch normalisiert sich die endokrine bzw. reproduktive Symptomatik.

Medikamentöse Therapie

Sekundäre Hyperandrogenämie

Liegt eine Hyperandrogenämie vor, die als Folge einer anderen endokrinologischen Erkrankung auftritt, so sollte die primäre Endokrinopathie zunächst behandelt werden. Bei einer Hyperprolaktinämie ist die Anwendung von Prolaktin senkenden Medikamenten, bei einer Thyreopathie die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion bzw. bei der Überfunktion der Nebenniere die entsprechende Senkung des DHEAS bzw. Cortisol indiziert.

Insulinsynthesizer

Metformin bewirkt eine Verminderung der hepatischen und peripheren Glukoneogenese und erhöht die Insulinsensibilität. Durch die Androgensenkung bessert sich die kutane Androgenisierung und Zyklizität. Dieses Präparat ist die erste Wahl bei Patientinnen mit Kinderwunsch. Empfohlene Dosierung: ansteigend bis dreimal 500 mg/d.

Pioglitazon 45 mg/d sorgt durch selektive Bindung von PPAR γ für eine Optimierung der Aufnahme der Fettsäuren in das Fettgewebe und erhöht die Adiponektinexpression sowie Verbesserung der Insulinempfindlichkeit in den Leber- und Muskelzellen sowie Reduktion von chronisch entzündlichen Prozessen. Durch die Senkung des Androgenspiegels erzielt man ebenfalls eine Besserung der Akne und des Hirsutismus.

Arcabose 300 mg/d: nach drei Monaten deutliche Reduktion des Hyperandrogenismus, somit Akne und Hirsutismus.

Orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Wirkung

Fast alle kombinierten oralen Kontrazeptiva beinhalten als Östrogenkomponente das Ethinylestradiol (EE2) in unterschiedlicher Dosierung. Unter EE2-Einfluss wird in der Leber das Androgen bindende SHBG erhöht und die Ausschüttung der hypophysären Gonadotropine LH und FSH und damit die Testosteronproduktion im Ovar sowie das DHEAS in der Nebenniere reduziert.

Auch die zweite Hormonkomponente im oralen Kontrazeptivum sollte eine antiandrogene Wirkung haben. Die vom Progesteron abgeleiteten Gestagene sind hier von Vorteil. Das Cyproteronacetat (CPA) gefolgt von Chlormandinoacetat, Drospirenon aber auch Dienogest bindet kompetitiv die Androgenrezeptoren und reduziert äußerst effektiv die Androgenisierung der Haut. Die therapeutische Dosis – praktisch ohne Nebenwirkungen (nach Ausschluss einer APC Resistenz) – wird durch die Kombination des oralen Kontrazeptivums (z.B. Diane

Worauf Frauen vertrauen



JEDE FRAU HAT IHREN TYP. BEI DEN MÄNNERN UND DER PILLE.
LEICHT. SCHÖN. KLASSISCH. www.meine-pille.at

MINESSE[®] LOETTE[®] Harmonette[®]

mite® oder Midane®) mit dem reinen CPA (Androdiane® oder Androcur®) erreicht. Auch bei menopausalen Patientinnen bietet sich die CPA-Therapie in Kombination mit 17- β -Östradiol (z. B. Climen® oder Climapur® mit Androcur® resp. Androdiane®) an.

Topische Therapie

Die Anwendung von topischer Formulierung von CPA bringt ebenfalls gute Ergebnisse, wobei hier die wesentlich niedrigeren CPA-Serumspiegel als bei einer peroralen Applikation erreicht werden (z.B. bei eingeschränkter Leberfunktion). Als Grundlage und Träger werden DMS®-Cremes (Derma Membrane Structure) eingesetzt. Diese integrieren sich mit den Lipiden des Stratum corneum und dadurch eignen sie sich als gute Träger für CPA. Sie enthalten keine Konservierung sowie Duft- oder Farbstoffe und werden mittels Hochdruckhomogenisierung hergestellt.

Physikalische Therapie

ELOS-Technologie (Electro-optic-synergy)

Die Innovation der Aknetherapie besteht auch in der Anwendung einer Kombination aus pulsativer, optischer Energie mit bipolarem Strom (Radio Frequency). Beide Systeme sind in einem gekühlten Applikator mit einer definierten Behandlungsfläche von 12 x 25 mm installiert (Abbildung 2).

Die pulsatile Einwirkung der kurzen Wellen zwischen 440 nm und 600 nm auf das Porphyrin der Propionibakterien führt zu deren Destruktion. Auf der anderen Seite wird durch die RF-Energie die Atrophie der Talgdrüse eingeleitet und dadurch die Reduktion der Talgproduktion erreicht. Therapiert wird die Haut in der gesamten Region (Gesicht, Dekolleté und Rücken) also nicht nur die aktiven Effloreszenzen. Nach der Behandlung kann sich ein leichtes Erythem zeigen, das sich nach 30–90 Minuten zurückbildet. Ein Therapiezyklus beinhaltet zehn Behandlungen, d.h. zwei bis drei pro Woche.

Zusammenfassung

Die interdisziplinäre Betrachtung der kutanen Androgenisierung, insbesondere der Akne, ermöglicht eine kausale und somit nachhaltige und nebenwirkungsärmere Therapie. Auf der anderen

Seite ist die persistierende oder postpubertär auftretende Akne nur ein Symptom eines pathologischen Metabolismus, der sich im höheren Alter als Krankheit präsentiert. Durch die frühe und damit auch rechtzeitige Diagnose können präventivtherapeutische Maßnahmen gesetzt und durch Änderung der Ernährungs- bzw. Lebensgewohnheiten spätere Morbidität verhindert oder minimiert werden.

In Österreich werden gemäß Statistik Austria derzeit jährlich knapp 4.500 Prostatakarzinome neu diagnostiziert und machen damit 24% aller Krebserkrankungen bei Männern aus. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter deutlich zu, meist wird die Diagnose um das 70. Lebensjahr gestellt. Das kumulierte Sterberisiko bis zum Alter von 75 Jahren liegt bei 0,8%. Das heißt, etwa einer von 100 im Jahr 2008 neugeborener Buben wird unter der Annahme gleich bleibender altersspezifischer Mortalitätsverhältnisse bis zu seinem 75. Lebensjahr an Prostatakrebs versterben (1).

Das Prostatakarzinom ist somit eine Erkrankung hoher und zunehmender Prävalenz mit langer, oft Jahrzehnte dauernder Latenzperiode und gehäuftem Auftreten im höheren Alter. Diese Charakteristika machen es zu einem idealen, potentiellen Ziel präventiver Maßnahmen: Selbst eine verhältnismäßig geringe Verzögerung des Krankheitsbeginns würde zu einer substantiellen Verringerung der Inzidenz und somit zu einer Reduktion der Krankheitslast für den Einzelnen und der Kosten für das Gesundheitssystem führen. Zudem zeigen rezent publizierte Studien zum Thema Screening beim Prostatakarzinom, dass der Versuch, eine Reduktion der Mortalität mittels Früherkennung zu erreichen, mit beträchtlicher Überdiagnose und Übertherapie einhergeht (2).

Es scheint also von einigem Interesse, die begünstigenden Umstände der Krebsentstehung zu identifizieren und im Sinne einer echten Primärprävention beeinflussen zu können, um den Einzelnen vor einer Erkrankung zu bewahren und damit die Häufigkeit der Krankheit in der Gesamtbevölkerung zu senken.

Risikofaktoren der Prostatakarzinomentstehung

Die drei am besten etablierten Risikofaktoren in der Entstehung des Prostatakarzinom entziehen sich allerdings ärztlicher Einflussnahme: Alter, ethnische Zugehörigkeit und familiäre Prädisposition. Ein erstgradig Verwandter mit Prostatakarzinom verdoppelt das Erkrankungsrisiko, zwei oder mehr erhöhen das Risiko um das 5- bis 11-fache. Auch variiert die Häufigkeit geographisch mit hohen Inzidenzen in den USA und Nordeuropa und niedrigerer Inzidenz in Südostasien (3). Emigriert ein Japaner jedoch nach Hawaii, erhöht

Literatur

1. Wehr, E. et al: Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. In: European Journal of Endocrinology, Vol 161, Issue 4, 575-582, 2009
2. Geisthövel, F.: Funktioneller Hyperandrogenismus - Klassifizierung, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. In: Therapeutische Umschau, Band 59, 2002
3. Chen, WenChich; Thiboutot, Diane; Zouboulis, Christos C.: Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. In: J Invest Dermatol 119;992-1007; 2002
4. Melnik, B.: Milchkonsum: Agravationsfaktor der Akne und Promotor chronischer westlicher Zivilisationskrankheiten. In: JDDG, vol.7, issue 4, p. 364-370, April 2009

Dr. Alfons Kowatsch
FA für Gynäkologie und Geburtshilfe
Ärztlicher Leiter des Instituts für gynäkologische Hormonerkrankungen, Sterilität und Infertilität
St. Peter Hauptstraße 35/f/3,
A-8042 Graz
Tel.: +43/316/47 56 12,
Fax.: +43/316/47 56 24
office@hormoninstitut-kowatsch.at