

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akne vulgaris: Therapie und Quantifizierung in klinischen Studien

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Richter

aus Halle (Saale)

Datum der Promotion:

08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	Abstrakt.....	3
1.2	Einleitung.....	6
1.2.1	Hintergrund.....	6
1.2.2	Fragestellungen.....	8
1.3	Methodik.....	9
1.3.1	Herkunft der Daten.....	9
1.3.2	Wirkung von Tyrothricin.....	9
1.3.3	Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne.....	10
1.3.4	Lebensqualität bei Akne tarda.....	11
1.4	Statistische Methoden.....	12
1.4.1	Wirkung von Tyrothricin.....	12
1.4.2	Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne.....	12
1.4.3	Lebensqualität bei Akne tarda.....	13
1.5	Ergebnisse.....	13
1.5.1	Wirkung von Tyrothricin.....	13
1.5.2	Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne.....	14
1.5.3	Lebensqualität bei Akne tarda.....	15
1.6	Limitationen.....	15
1.6.1	Wirkung von Tyrothricin.....	15
1.6.2	Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne.....	15
1.6.3	Lebensqualität bei Akne tarda.....	15
1.7	Diskussion.....	16
1.8	Literaturverzeichnis.....	19
2	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	22
3	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
4	Lebenslauf	60
5	Vollständige Publikationsliste	63
6	Eidesstattliche Versicherung	64
7	Danksagung	65

Akne vulgaris: Therapie und Quantifizierung in klinischen Studien

Claudia Richter

1 Zusammenfassung

1.1 Abstrakt

Abstrakt (deutsch)

Einleitung. Akne vulgaris ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Neben Jugendlichen ist auch ein erheblicher Anteil vor allem weiblicher Erwachsener betroffen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein alternativer topischer Behandlungsansatz mit Tyrothricin 0,1% im Vergleich zu bereits etablierten Therapien untersucht. Weiterhin wurden die Reliabilität und Validität des Parameters *Fluoreszenz Quantität* und der Fluoreszenzen von Coproporphyrin III und Protoporphyrin IX zur Quantifizierung des Schweregrades der Akne und Identifizierung der Akne-Läsionen untersucht. Schließlich wurde die Validität des Dermatology Life Quality Index bei erwachsenen Frauen mit Akne tarda untersucht.

Methoden. Es wurde eine explorative, randomisierte klinische Studie und eine Kohortenstudie durchgeführt. Die Bewertung klinischer Aknesymptome erfolgte systematisch. Die Bestimmung des Ausprägungsgrades der Akne vulgaris (Quantifizierung und Identifizierung der folliculären Fluoreszenzen) erfolgte unter Verwendung optischer Parameter. Reliabilität wurde mittels Intraklassen-Korrelation, Sensitivität bzw. Responsiveness mittels Effektgrößen und Konstruktvalidität mittels bivariater sowie multivariater Korrelationsanalysen gemessen.

Ergebnisse. Unter Tyrothricin zeigte sich eine Reduktion der Akne-Läsionen (-14,2; 95% Konfidenzintervall: -21,1 bis -7,3). Der Vergleich der Ergebnisse mit denen der Kombination aus Clindamycin + Benzoylperoxid (-28,4; 95% Konfidenzintervall: -39,9 bis -6,9) und Benzoylperoxid 5% (-26,9; 95% Konfidenzintervall: -39,6 bis -14,2) zeigte, dass das Kombinationspräparat die beste Wirksamkeit aufwies. Tyrothricin hatte die geringsten Nebenwirkungen. Es konnte eine Assoziation zwischen der Anzahl der Läsionen und der *Fluoreszenz Quantität* in den untersuchten Hautarealen gezeigt werden, wobei es die stärksten Assoziationen zwischen *Fluoreszenz Quantität* und inflammatorischen Läsionen gab. In 14 von insgesamt 48 Fällen war $r \geq 0,3$. Die Sensitivität des Parameters *Fluoreszenz Quantität* war moderat (Effektgröße: 0,14 bis 0,77). Die Fluoreszenz von Coproporphyrin III konnte mit nicht-inflammatorischen Läsionen assoziiert werden ($r = 0,69$ bis $0,83$). Hinsichtlich der Messung der Lebensqualität bei Akne tarda Patientinnen wurde anhand der durchschnittlichen Effektgröße von 0,64 gezeigt, dass der Dermatology Life Quality Index den Einfluss des Schweregrades der Akne auf die Lebensqualität abbilden kann.

Diskussion. Tyrothricin erzielte keine vergleichbaren Effekte auf die Akne wie etablierte Vergleichsprodukte. Dennoch ist es aufgrund seiner guten Verträglichkeit bei gewisser Reduktion von Akneeffloreszenzen und Ausbleiben von Resistenzen eine potentielle Therapiealternative. Der Parameter *Fluoreszenz Quantität* eignet sich zum Einsatz in Gesichtsregionen mit einer bekannt hohen Akne-Manifestation. Bei der weiteren Analyse konnte dargestellt werden, dass Coproporphyrin III eine starke Korrelation mit den nicht-inflammatorischen Akne-Läsionen zeigte. Dies bildet die Basis für eine differenzierte und frühzeitige Erkennung von Akneaktivität durch optische Messmethoden. Weiterhin wurde gezeigt, dass der Dermatology Life Quality Index ein valider Parameter zur Erfassung der Lebensqualität bei Akne tarda Patientinnen ist.

Abstract (English)

Introduction. Acne vulgaris is one of the most frequent skin disorders in adolescents but also affects a substantial number of adults, mainly females. In comparison to established topical acne therapies, tyrothricin 0.1% was investigated as an alternative topical therapeutic option. Further, the reliability and validity of the parameter *fluorescence quantity* as well as the fluorescences of coproporphyrin III and protoporphyrin IX for quantifying acne severity and identifying acne lesions were investigated. Finally, the validity of the Dermatology Life Quality Index in adult females with acne tarda was examined.

Methods. An exploratory, randomized clinical study and a cohort study were performed. Clinical acne symptoms were evaluated systematically. Optical parameters for identifying acne severity (quantification and identification of follicular fluorescences) were used. Reliability was measured using intraclass correlation. Sensitivity or respectively responsiveness were measured using effect sizes. Construct validity was analyzed by means of bivariate and multivariate correlations.

Results. Acne lesions reduced under tyrothricin (-14.2; 95% Confidence Interval: -21.1 to -7.3). Compared to the results of the combination of clindamycin + benzoyl peroxide (-28.4; 95% Confidence Interval: -39.9 to -6.9) and benzoyl peroxide 5% (-26.9; 95% Confidence Interval: -39.6 to -14.2), the combination product had the best efficacy. Tyrothricin had the least side effects. An association between the number of lesions and *fluorescence quantity* could be shown in the investigated skin areas. Strongest associations were seen between *fluorescence quantity* and inflammatory lesions. In 14 out of 48 cases, r was ≥ 0.3 . The sensitivity of the parameter *fluorescence quantity* was moderate (Effect Size: 0.14 to 0.77). Coproporphyrin III could be related to non-inflammatory lesions ($r = 0.69$ to 0.83). With a mean effect size of 0.64 in quality of life measurement in adult female acne tarda patients, it was demonstrated that the Dermatology Life Quality Index could display the influence of acne severity on the quality of life.

Discussion. Tyrothricin did not show comparable effects to the established comparator products. Nevertheless, based on its good tolerability, lesion reduction and the absence of resistances, it is a potential therapy option. The parameter *fluorescence quantity* could be used in facial regions with high acne manifestation. It could be shown that coproporphyrin III has a strong correlation with non-inflammatory lesions. This forms the basis of a differentiated and early detection of acne activity through optical methods. Moreover, it was demonstrated that the Dermatology Life Quality Index is a valid parameter for investigating the quality of life in female acne tarda patients.

1.2 Einleitung

1.2.1 Hintergrund

Etwa 9,4% der Weltbevölkerung sind von Akne vulgaris betroffen. Damit ist es eine der am häufigsten vorkommenden Hauterkrankungen weltweit (1). Bei Akne vulgaris handelt es sich um eine Erkrankung der Haartalgdrüseneinheit, bestehend aus einem Haarfollikel, der Talgdrüse und einem Haar. Die Pathogenese der Akne ist multifaktoriell. Es gibt vier pathogenetische Hauptfaktoren deren Interaktion zur Bildung von Akne-Läsionen führen: 1. eine erhöhte Sebumproduktion in den Talgdrüsen, 2. eine Hyperkeratinisierung und der daraus resultierenden Verhornungsstörung, 3. eine folliculäre Besiedlung mit dem *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) und 4. daraus resultierende inflammatorische Prozesse. Durch die Hyperkeratinisierung verstopft der Haarfollikel, was zur Ausbildung eines Mikrokomedo führt, der allerdings klinisch noch nicht sichtbar ist. Diese Art von Läsion kann sich in nicht-inflammatorische Akne-Läsionen (geschlossener und offener Komedo), oder in inflammatorische Akne-Läsionen (Papeln, Pusteln und Knoten) entwickeln (2-4). Obwohl formal zwischen den nicht-inflammatorischen und inflammatorischen Akne-Läsionen unterschieden werden kann, birgt Akne vulgaris von Anfang an ein entzündliches Potential (5).

Am häufigsten betroffen sind Jugendliche beiderlei Geschlechts. Die Symptome dauern jedoch oft bis in das Erwachsenenalter an, können sich aber auch im Erwachsenenalter erstmalig manifestieren. Weiterhin führt Akne vulgaris zu Einschränkungen der Lebensqualität. Die Betroffenen fühlen sich durch die sichtbare Präsenz der Akne-Läsionen häufig stigmatisiert. Bei Erwachsenen sind insbesondere Frauen betroffen, welche vermehrt unter den häufig seit der Jugend persistierenden Symptomen leiden. Dies hat dann unter anderem Einfluss auf das soziale Wohlbefinden und das Selbstbewusstsein (2, 6).

Für die Behandlung einer Akne vulgaris sind zahlreiche topische und systemische Therapien verfügbar. Die leitliniengerechte topische Therapie umfasst bei milden bis hin zu schweren Ausprägungen unter anderem Benzoylperoxid (BPO), Azelainsäure (AzA) und Retinoide als Monopräparate aber auch Kombinationen aus Adapalen/ BPO und Clindamycin/ BPO kommen häufig zum Einsatz. Bei der systemischen Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen werden meist Retinoide, oft aber auch Antibiotika in Kombination mit topischem Adapalen angewendet (2). Bei antibiotikahaltigen Präparaten stellen das Risiko von Resistenzbildungen und die Unverträglichkeit verschiedener hautreizender Inhaltsstoffe Probleme für die Aknetherapie dar. Aus diesem Grund besteht ein Interesse an antibiotikafreien Therapieoptionen. Einer dieser alternativen Therapieansätze sind antimikrobielle Peptide (AMPs). Diese sind natürlich vorkommende kationische, amphiphile Peptide, bestehend aus 6 bis 50 Aminosäuren. Sie zeigen eine antimikrobielle Wirkung gegen eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen. Basierend auf ihrer guten Verträglichkeit und ihrer antimikrobiellen Wirkungsweise, könnten sie eine mögliche Alternative bei der Therapie von

Akne vulgaris darstellen (7, 8). Eines der ältesten in der Medizin verwendeten AMPs ist Tyrothricin. Dieses wird vom *Bacillus brevis* produziert und besteht aus den beiden Peptiden: Gramicidin S (22%) und Tyrocidin A (78%). Diese Substanzen zeigen eine hohe Aktivität gegen grampositive Bakterien (9). Bisher wird topisches Tyrothricin 0,1% bei der Wundheilung von kleinen, oberflächlichen und infizierten Wunden eingesetzt (10). Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der Eigenschaft keine Resistenzen zu bilden, eröffnet dieses AMP einen potentiell neuen Behandlungsansatz für die topische Aknetherapie. Somit war das erste Ziel dieser Promotionsarbeit, die Wirkung dieses AMPs im Vergleich zu zwei Standardtherapien (Clindamycin + BPO und BPO 5%) im Rahmen einer randomisierten, klinischen Studie zu untersuchen.

Die Messung des Schweregrades der Akne ist essentiell in der dermatologischen Praxis und Forschung. Klinische Klassifikationen und Schweregrad-Scores, wie zum Beispiel der Investigator Static Global Assessment (ISGA) Score, sowie das manuelle Auszählen der einzelnen Akne-Läsionen, sind weit verbreitet. Dennoch bergen diese klinischen Scores Messfehler (11). Die Präzision und die Genauigkeit hängen von der Qualifikation und der Expertise der Bewertenden, sowie von der klinischen Darstellung in der Praxis oder auf Fotoaufnahmen ab (12). Alternativ bieten sich optische Methoden an, die Ausprägung und Schwere der Akne zu messen. Unter anderem produzieren *P. acnes* Bakterien Porphyrine. Porphyrine gehören zu den Fluorophoren. Vor allem Coproporphyrin III (CpIII) und Protoporphyrin IX (PpIX) fluoreszieren stark unter UV- (Ultraviolettstrahlung) A Licht. Wenn die Gesichtshaut unter UVA Licht mit einer Wellenlänge von 400 nm untersucht wird, kann das Vorhandensein von Porphyrinen durch orange-rötliche und grüne Fluoreszenzen visualisiert werden (13). Inwiefern diese Fluoreszenzen zur Messung der Akne geeignet sind, war ein weiteres Ziel dieser Promotionsarbeit.

Die Auswirkung des Schweregrades der Akne auf die Lebensqualität von erwachsenen, weiblichen Akne Patientinnen war Gegenstand des dritten Teilprojekts. Entgegen der Annahme, es handele sich bei der Akne vulgaris vor allem um eine Erkrankung im Jugendalter, leidet auch eine Vielzahl von Erwachsenen über das 25. Lebensjahr hinaus unter Akne. Vor allem Frauen sind von der sogenannten „Akne tarda“ betroffen. Die meisten Frauen leiden durchgehend seit ihrer Jugend an den Akne Symptomen oder zeigen auch erst im Erwachsenenalter eine Erstmanifestation. Etwa 20% der Betroffenen entwickelt eine Akne vulgaris nach dem 25. Lebensjahr (6, 13-15). Diese Population ist aufgrund der persistierenden Akne hinsichtlich Einschränkungen in der Lebensqualität besonders betroffen. Dies äußert sich häufig in einem geminderten Selbstbewusstsein sowie emotionaler Belastung (16, 17). Aufgrund der öffentlichen Präsenz von Hauterkrankungen und der damit verbundenen psychischen Belastung der Patienten, spielt die systematische Erhebung der Lebensqualität eine äußerst wichtige Rolle in der Dermatologie und ist ein wichtiger Endpunkt

in klinischen Studien (18). Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist einer der am häufigsten eingesetzten Messmethoden in der Dermatologie um die Lebensqualität der Patienten abzubilden. Der DLQI war der erste dermatologische Lebensqualitätsfragebogen und umfasst soziale sowie psychische Einschränkungen, die durch eine Hauterkrankung entstehen können. Er wurde bislang in einer Vielzahl klinischer Studien zu unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen eingesetzt (19, 20). Bislang gibt es jedoch keine empirische Evidenz, ob der DLQI auch zur Messung der Akne tarda geeignet ist. Deshalb wurde die Validität des DLQI in dieser Population untersucht.

1.2.2 Fragestellungen

Basierend auf der skizzierten Ausgangslage ergaben sich für diese Promotionsarbeit drei Hauptfragen:

- a. Welche Wirkung hat das antimikrobielle Peptid Tyrothricin auf Akne vulgaris? (Teilprojekt 1)
- b. Ist Fluoreszenz geeignet, die Schwere der Akne zu bestimmen? (Teilprojekt 2)
- c. Ist der DLQI ein valides Messinstrument, um die Lebensqualität bei erwachsenen Frauen mit Akne tarda zu bestimmen? (Teilprojekt 3)

1.3 Methodik

1.3.1 Herkunft der Daten

Die Daten stammen aus zwei klinischen Studien. Die Durchführung beider Studien erfolgte nach dem deutschen Arzneimittelgesetz, der Verordnung zur Guten Klinischen Praxis (GCP-V), der International Conference on Harmonization (ICH), Kapitel 6 (GCP) sowie der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996. Die klinischen Studien wurden vorab durch die Ethikkommission des Landes Berlin (LAGeSo) zustimmend bewertet und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt. Vor Beginn der klinischen Studien, erfolgte jeweils eine umfassende Aufklärung aller Studienteilnehmer durch einen Prüfarzt über Wesen, Inhalt, Nutzen und Risiken. Alle Studienteilnehmer haben vorab ihr freiwilliges, schriftliches Einverständnis gegeben.

1.3.2 Wirkung von Tyrothricin

Es wurde eine explorative, kontrollierte, randomisierte, intraindividuelle, Prüfer-verblindete 25-tägige klinische Studie mit 24 Akne Patienten im Klinischen Studienzentrum für Haut- und Haarforschung von Oktober 2013 bis Februar 2014 durchgeführt. Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 18 und 25 Jahren (Durchschnittsalter 20,7 Jahre). Sie wiesen eine milde bis schwere Ausprägung der Akne im Gesicht auf (Investigator Static Global Assessment (ISGA) Score von 2 bis 4).

Die Präparate wurden der rechten und linken Gesichtshälfte der Patienten zugeordnet (Split-Face Design). Dabei wurden die Studienteilnehmer 1:1 in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Therapiekombination umfasste topisches Tyrothricin 0,1% (Tyrosur[®] Gel; Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Niederdorfelden) in Kombination mit topischen BPO 5% (Aknefug[®] Oxid mild 5%; Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, Bielefeld). Die zweite Gruppe erhielt ebenfalls Tyrothricin 0,1% und Clindamycin + BPO (Duac[®] Akne Gel; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Berlin). Die Zuordnung der Präparatekombinationen erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Systems. Die Prüfarzte waren verblindet. Es wurden nur Patienten mit einer gleichmäßigen Verteilung der Akne-Läsionen auf der linken und der rechten Gesichtshälfte eingeschlossen. Um den Einfluss anderer aknespezifischer Behandlungen und Therapien auf die Studienergebnisse zu vermeiden, gab es Auswaschphasen für topische und systemische Therapien, sowie kosmetische Behandlungen. Darüber hinaus war eine intensive UV-Exposition vor und während der Studie untersagt. Die Studienteilnehmer kamen während der Studie täglich ins Studienzentrum. Die Präparate wurden entsprechend ihrer Fachinformationen einmal täglich abends durch eine unverblindete Studienassistentin unter Ausschluss des Prüfarztes gemäß Randomisierungsschema aufgetragen. Dabei wurde die Medianlinie (mediane Sagittalebene vom Haaransatz, über Nasenrücken bis zum Kinn) ausgeschlossen, um ein Vermischen der Substanzen zu vermeiden. Weiterhin erfolgte keine Behandlung der empfindlichen Haut um die Augen- und Mundpartie. Das Zählen der Akne-

Läsionen und die Bestimmung des ISGA Scores erfolgten durch einen erfahrenen und trainierten Prüfarzt. Mögliche unerwünschte Ereignisse und die Verträglichkeit der Präparate wurden täglich erfasst.

1.3.3 Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne

Die Daten und Ergebnisse der beschriebenen Studie (1.3.2) wurden ebenfalls zur Beantwortung der zweiten Frage herangezogen. Neben den beschriebenen klinischen Schweregradbestimmungen wurden nicht-invasive Hautmessungen und standardisierte Fotografien verwendet.

Die Hautmessungen wurden auf der linken und rechten Gesichtshälfte jeweils an vier Arealen durchgeführt: Stirn, Wange, Kinn und mandibulär. Diese Areale repräsentieren die für die Akne typische Verteilung der Läsionen im Gesicht, unterteilt in T- (Stirn, Nase, Kinn) und U- (Wangen- und Kieferbereich) Zone (21). Die Fluoreszenz wurde mit der Visiopor® PP 34 (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Köln) Kamera gemessen. Diese Kamera, arbeitet mit einer UVA Lichtquelle, einem Polarisationsfilter sowie einer Videokamera zur Darstellung und Quantifizierung der fluoreszierenden Porphyrine. Der Bildausschnitt beträgt 10 x 8 mm. Pro Hautstelle wurden drei Bilder angefertigt, wobei die Kamera zwischen den Aufnahmen abgesetzt und wieder neu aufgelegt wurde. Die Analyse der Bilder erfolgte mit der Visiopor® Software um die *Fluoreszenz Quantität* zu berechnen. Das arithmetische Mittel errechnete sich aus den Ergebnissen der drei Einzelbilder pro Hautstelle.

Der Sebumgehalt wurde an denselben Hautarealen unter Einsatz des Sebumeter® SM 810 PC (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Köln) gemessen. Hierbei handelt es sich um eine anerkannte photometrische Methode zur Bestimmung des Sebumgehalts *in vivo* (22). Das Gerät besteht aus einer Kassette in der ein undurchsichtiges Band aufgewickelt ist. Das Band wurde 30 Sekunden lang mit konstantem Druck auf das Messareal aufgesetzt. In diesem Zeitraum geht das Sebum auf das Band über und verändert dessen optische Eigenschaften. Der Messwert wird in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ angegeben. Die Messungen erfolgten dreimal pro Hautstelle. Zwischen den Messungen wurde die Kassette abgesetzt, das Band für die nächste Messung erneuert und an einem sich angrenzenden Areal innerhalb derselben Hautstelle wieder aufgesetzt. Aus den Ergebnissen der drei Messungen pro Hautstelle wurde das arithmetische Mittel berechnet.

Für die Differenzierung und Bestimmung der Fluoreszenzen CpIII und PpIX sowie der aknespezifischen Entzündung als mögliche Parameter zur Quantifizierung der Akne, wurde das VISIA-CR® (Canfield Scientific, Inc., NJ, USA) eingesetzt. Dieses Kamerasystem verwendet Xenon Stroboskope um Porphyrine in ihrer größtmöglichen Absorbierung (405 ± 10 nm) sichtbar zu machen. Um die Signale von PpIX und CpIII unterscheiden zu können, wurden spektrale Filter vor der Kamera verwendet (19). Es wurden multi-modale Aufnahmen der linken

und rechten Gesichtshälfte sowie der Frontalansicht angefertigt. Dabei waren die Augen der Studienteilnehmer durch eine Schutzbrille bedeckt. Alle Bilder wurden verblindet an den vier Hautarealen (Stirn, Wange, Kinn, mandibulär) analysiert. Die CpIII und PpIX Fluoreszenzen wurden aus den entsprechenden Aufnahmen extrahiert, während die Akne-Läsionen anhand der Red-Brown-Crosspolarized (RBX) Aufnahmen identifiziert wurden. Die Akne-spezifische Entzündung kann durch die RBX Aufnahmen sichtbar und messbar gemacht werden. Hierbei wird kreisförmig konzentriertes Hämoglobin identifiziert. Mit diesen kreuzpolarisierten Aufnahmen kann die Absorbierung von Hämoglobin (Rot) und Melanin (Braun) unterschieden werden (19).

Für jeden einzelnen Studienteilnehmer wurde eine Durchschnittsfluoreszenzgröße, basierend auf den Ausgangswerten vor Therapiebeginn, errechnet. Diese Daten wurden genutzt, um den Zusammenhang zwischen den automatischen Bildanalysen, der manuellen Auszählung der Akne-Läsionen, sowie der Identifizierung der Akne-Läsionen auf den Aufnahmen zu untersuchen. Es wurden Pearson Korrelationskoeffizienten errechnet um die Assoziation zwischen dem Ausmaß der Fluoreszenzen und den nicht-inflammatorischen (komedonalen) Läsionen wie auch mögliche Verknüpfungen der Größe der Akneeffloreszenzen mit den inflammatorischen (papulopustulösen) Läsionen einzuschätzen. Die X-Y Lokalisationen der identifizierten Fluoreszenzen in den Aufnahmen, wurden mit den X-Y Lokalisationen der durch den Prüfarzt identifizierten Akne-Läsionen auf den Aufnahmen verglichen. Wenn sich eine Fluoreszenz innerhalb eines 1 mm großen Kreises, zentriert in einer X-Y Lokalisation von einer durch den Prüfarzt identifizierten Läsion befand, galt dies als Übereinstimmung.

Zur Evaluierung der Messverfahren wurden die Gütekriterien Validität und Reliabilität untersucht. Die Reliabilität spiegelt das Verhältnis der Variabilität zwischen den Individuen der untersuchten Stichprobe und der Gesamtvariabilität wider. Die Reliabilität kann Werte zwischen 0 und 1 aufweisen, wobei null auf keine Reliabilität hinweist und eins auf eine maximale Reliabilität. Der Reliabilitätskoeffizient charakterisiert daher die Fähigkeit eines Parameters zwischen Individuen, Hautstellen und Behandlungen zu unterscheiden (23).

Ein weiteres Gütekriterium für empirisch ermittelte Werte ist die Validität. Je nach Fragestellung, können unterschiedliche Validierungsperspektiven eingenommen werden, wie beispielsweise die Konstrukt- oder die Kriteriumsvalidierung. In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit ein Instrument ein bestimmtes Merkmal so misst, dass es mit bestehenden Theorien übereinstimmt (23).

1.3.4 Lebensqualität bei Akne tarda

Es wurde eine explorative, prospektive Kohortenstudie mit 53 weiblichen Akne Patientinnen mit einer milden bis moderaten Akne tarda (ISGA zwischen 2 und 3) im Alter von 20 bis 45

Jahren (Durchschnittsalter 27,2 Jahre) im Zeitraum von August 2013 bis September 2014 am Klinischen Studienzentrum für Haut- und Haarforschung durchgeführt. Um den Einfluss anderer aknespezifischer Behandlungen und Therapien auf die Studienergebnisse zu vermeiden, gab es Auswaschphasen für topische und systemische Therapien, sowie kosmetische Behandlungen. Eine intensive UV-Exposition vor und während der Studie war untersagt. Die Studiendauer betrug für jede Studienteilnehmerin 24 Wochen, unter der Behandlung mit Azelainsäure 15% (Skinoren® Gel; Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena). Die Teilnehmerinnen wurden vom Studienpersonal angeleitet das Gel gemäß Fachinformation zweimal täglich über 6 Monate auf das Gesicht aufzutragen und dabei die empfindliche Haut um die Augen- und Mund-Partie auszusparen. Der ISGA Score wurde vom Prüfarzt an Tag 1 und zum letzten Studienbesuch in Woche 24 erhoben. Zur Erfassung der Lebensqualität, wurden die Teilnehmerinnen gebeten den DLQI zu Tag 1 und in Woche 24 auszufüllen. Der DLQI besteht aus 10 Fragen, umfasst eine Zeitspanne der vergangenen 7 Tage und adressiert verschiedene Aspekte der Lebensqualität. Der DLQI enthält Fragen zu Symptomen sowie (Miss-)Empfindungen im Zusammenhang mit der Hauterkrankung, zu möglichen Einschränkungen im Alltag, zum Einfluss auf die Freizeitgestaltung, die Arbeit/ Ausbildung, sozialen Bindungen und zum Einfluss einer Behandlung. Jede Frage kann mit einem von vier Punkten beantwortet werden. Dabei steht „0“ für „überhaupt nicht/ Frage betrifft mich nicht“ und „3“ für „sehr“. Die Gesamtpunktzahl variiert von 0 bis 30. Höhere Punktzahlen spiegeln einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität wider (19, 24).

Die Sensitivität gegenüber Veränderungen (Sensitivity to change oder Responsiveness), wurde als ein Aspekt der Validierung untersucht. Dabei geht es um die Quantifizierung von Messwertänderungen, wenn diese tatsächlich aufgetreten sind (23).

1.4 Statistische Methoden

1.4.1 Wirkung von Tyrothricin

Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv, mit Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und 95%-Konfidenzintervallen (KI). Die Generalisierte lineare Modell (GEE) Analyse wurde für die Auswertung der longitudinalen Daten verwendet um die Entwicklung über die gesamte Dauer der Studie darzustellen. Dabei wurden Angaben zu Tag und Behandlung gemacht, wobei Tyrothricin 0,1% als Referenzparameter für die Vergleichsprodukte diente.

1.4.2 Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne

Die Daten wurden deskriptiv mit der Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen (SD) und 95%-Konfidenzintervallen (KI) ausgewertet. Zur Einschätzung der Reliabilität des Parameters *Fluoreszenz Quantität* wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) und deren 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Ein ICC von 0,7 oder höher wurde als Minimum für

Gruppenvergleiche betrachtet. Zur Untersuchung von Zusammenhängen, kamen bivariate Analyseverfahren (Pearson's Korrelation für kontinuierliche Daten) zur Anwendung. Zusammenhänge zwischen den relevanten Parametern bei der bivariaten Analyse von 0,3 oder größer wurden als Mindestwert angesehen um die Konstruktvalidität zu unterstützen.

Zur Berechnung der Sensitivität des Parameters *Fluoreszenz Quantität* erfolgte die Ermittlung der Effektgrößen (ES) (25-27). Werte zwischen 0,2 bis 0,3 gelten als kleiner Effekt. Werte ab 0,5 zeigen einen mittleren Effekt an und Werte $\geq 0,8$ zeigen einen großen Effekt (28). ES eignen sich nur dann zur Messung der Responsiveness, wenn diese Werte in Zusammenhang mit anderen ES gebracht werden, was in dieser Studie erfolgte (29). Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Parameter *Fluoreszenz Quantität* und dem Sebumgehalt in den einzelnen Messarealen zu zeigen, wurden Scatter Plots angefertigt.

1.4.3 Lebensqualität bei Akne tarda

Die Daten wurden deskriptiv mit der Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen (SD) und 95%-Konfidenzintervallen (KI) ausgewertet. Alle Patientinnen, die die Studie abgeschlossen haben (n = 41), wurden je nach ihrem Ansprechen auf die Therapie, basierend auf dem ISGA Score am Studienende, Gruppen zugeordnet. Studienteilnehmerinnen mit einer Verbesserung um 2 oder 3 ISGA Punkte, verglichen zum Ausgangswert, kamen in die Gruppe „stark verbessert“. Teilnehmerinnen mit einer Verbesserung um einen ISGA Punkt, wurden der Gruppe „verbessert“ und Teilnehmerinnen die im gesamten Verlauf der Studie keine Verbesserung im ISGA zeigten, wurden der Gruppe „keine Änderung“ zugeordnet. Die Quantifizierung der Sensitivität gegenüber Veränderungen erfolgte je nach Gruppe mittels ES (25-27, 29). Lineare Regressionsanalysen wurden für die mögliche Assoziation zwischen der abhängigen Variable „Veränderung des DLQI Scores“ und den unabhängigen Variablen „ISGA Score“, „Alter“ und „Alter zu Beginn der Akne“ angefertigt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NJ, USA).

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Wirkung von Tyrothricin

An Tag 1 lagen die durchschnittlichen Ausgangswerte für die Anzahl der inflammatorischen Läsionen bei 21,5 (SD 13,2) für Tyrothricin; bei 23,1 (SD 15,1) für Clindamycin + BPO und bei 19,9 (SD 10,4) für BPO 5%. Die Anzahl der nicht-inflammatorischen Läsionen zu Studienbeginn, betrug: 34,5 (SD 15,9) für Tyrothricin; 37,5 (SD 18,5) für Clindamycin + BPO und 35,5 (SD 17,0) für BPO 5%. Bei der durchschnittlichen Differenz in den inflammatorischen Läsionen zwischen Tag 1 und Tag 25, ergab sich die höchste Differenz von -12,3 (95% KI: -20,5 bis -4,1) für Clindamycin + BPO und die niedrigste für Tyrothricin mit -7,7 (95% KI: -11,7 bis -3,7). Bei den nicht-inflammatorischen Läsionen, lagen die Vergleichspräparate mit -16,1

(95% KI: -24,6 bis -7,6) für Clindamycin + BPO und -16,8 (95% KI: -26,2 bis -7,3) für BPO 5% dicht beieinander, gefolgt von Tyrothricin mit -6,5 (95% KI: -11,6 bis -1,4). Verglichen mit Tyrothricin, zeigte die Behandlung mit Clindamycin + BPO in der GEE Analyse statistisch signifikante Verringerungen bei den inflammatorischen ($p = 0,038$) und nicht-inflammatorischen ($p = 0,022$) Läsionen. Bei den inflammatorischen Läsionen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tyrothricin und BPO 5% gezeigt werden ($p = 0,327$). In Bezug auf die Sicherheit, war die Inzidenz von produktassoziierten unerwünschten Ereignissen, wie z.B. lokale Intoleranzen (Hautschuppung, Erythem, Juckreiz, stechendes oder brennendes Hautgefühl) bei Tyrothricin niedriger ($n = 31$ bei 24 Patienten) als bei den Vergleichsprodukten.

1.5.2 Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne

Die höchsten durchschnittlichen Ausgangswerte für die *Fluoreszenz Quantität* zeigten sich für die Wange mit 24,8 (SD 4,0) und für das Kinn mit 20,3 (SD 4,6). Für das Kinn konnte die stärkste Veränderung in der *Fluoreszenz Quantität* unter der Behandlung mit BPO 5% gezeigt werden. An Tag 1 lag der Wert bei 25,9 (SD 27,7) und an Tag 25 bei 8,5 (SD 8,6). Bei den Sebumwerten lag der höchste Ausgangswert an der Wange bei 146 (SD 20,4). Der niedrigste Ausgangswert fand sich mandibulär mit 79 (SD 24,7). Unabhängig von der Behandlung, stiegen die Sebumwerte im Verlauf der Studie an. Bei der Bewertung der Reliabilität des Parameters *Fluoreszenz Quantität*, zeigte sich bei 92% der Messungen unter den drei Behandlungen (Tyrothricin 0,1%, Clindamycin + BPO, BPO 5%) ein ICC-Koeffizient von $>0,7$. Eine Assoziation von $\geq 0,3$ zwischen der Anzahl der Läsionen und der *Fluoreszenz Quantität* konnte in etwa einem Drittel der gemessenen Daten gezeigt werden. Die stärksten Assoziationen gab es zwischen *Fluoreszenz Quantität* und inflammatorischen Akne-Läsionen. Ein möglicher Zusammenhang zwischen *Fluoreszenz Quantität* und dem Sebumgehalt konnte nicht gezeigt werden. Für die *Fluoreszenz Quantität* ergaben sich die höchsten ES am Kinn mit Werten zwischen 0,24 und 0,77 und an der Wange mit 0,32 bis 0,75. Die ES für die inflammatorischen Läsionen bewegten sich zwischen 0,59 bei Tyrothricin und 0,97 bei BPO 5%. Bei den nicht-inflammatorischen Läsionen zeigte sich der stärkste Effekt bei BPO 5% mit 0,98 und der niedrigste bei Tyrothricin mit 0,41.

Die Assoziation zwischen CplIII und nicht-inflammatorischen Läsionen betrug 0,69 bis 0,83. PplX war im Vergleich dazu mit Werten von 0,19 bis 0,27 sehr viel schwächer assoziiert. Vergleicht man die automatisch gemessenen Flächen der Fluoreszenzen, mit denen vom Prüfarzt identifizierten Flächen, so konnte festgestellt werden, dass 94% der offenen und 70% der geschlossenen Komedonen CplIII Fluoreszenzsignale abgaben. Eine Assoziation zwischen CplIII und den inflammatorischen Läsionen konnte nicht gezeigt werden, da das Fluoreszenzsignal vom umgebenden Hämoglobin stark absorbiert wurde. Der Korrelationskoeffizient zwischen den vom Prüfarzt gezählten inflammatorischen Läsionen und

der Flächenanteile bzw. Lokalisation der Akneeffloreszenzen in den RBX Aufnahmen betrug 0,76.

1.5.3 Lebensqualität bei Akne tarda

Von den 53 eingeschlossenen Teilnehmerinnen, haben 41 die Studie regulär beendet. Der ISGA betrug an Tag 1 im Durchschnitt 2,3 (SD 0,5). Am Ende der Studie konnte eine deutliche Verbesserung der Akne bei neun Teilnehmerinnen um zwei bis drei ISGA Punkte gezeigt werden (Werte zwischen 0 und 1). Eine leichte Verbesserung um einen ISGA Punkt zeigte sich bei 18 Teilnehmerinnen (Werte zwischen 1 und 2) in Woche 24. Bei 14 Teilnehmerinnen gab es nach Studienende keine Veränderung. Der durchschnittliche DLQI-Wert lag zu Beginn der Studie bei 5,1 (SD 4,2). In Woche 24 konnte bei den Teilnehmerinnen die eine leichte bis deutliche Verbesserung der Akne gezeigt haben, auch die niedrigsten DLQI-Werte von 1,1 (SD 1,5) bzw. 2,0 (SD 2,5) verzeichnet werden. Die ES lag durchschnittlich bei 0,64. Die größte ES von 0,66 konnte in der Gruppe mit starker Akne Verbesserung gezeigt werden und die niedrigste (0,23) in der Gruppe ohne Änderung im Schweregrad der Akne.

1.6 Limitationen

1.6.1 Wirkung von Tyrothricin

Die Limitationen dieser Studie liegen in der kleinen Kohorte von 24 Studienteilnehmern und der kurzen Studiendauer von 25 Tagen. Längere Behandlungszeiträume wären von Vorteil um die Langzeitwirkung der Behandlung nachverfolgen zu können.

1.6.2 Fluoreszenz zur Bestimmung von Akne

Der relativ kleine Bildausschnitt der Visiopor[®] Kamera von 8x10 mm, bildet nur einen kleinen Teil der von der Akne betroffenen Hautareale ab. Weiterhin ist das Messareal des Sebumeters[®] beschränkt auf den Abschnitt des Bandes in der Kassette. Durch das Visia-CR[®] könnte nicht nur aktive sondern auch rückläufige Entzündung identifiziert werden. Doch dies zu unterscheiden ist auch während der klinischen Bewertung herausfordernd.

1.6.3 Lebensqualität bei Akne tarda

Ein möglicher limitierender Faktor ist die kleine Teilnehmeranzahl und die relativ hohe Abbruchrate der Studienteilnehmerinnen. Die Nachverfolgungsphase von 6 Monaten, welche für klinische Studien in dieser Indikation verhältnismäßig lang ist, könnte ausschlaggebend dafür gewesen sein. Weiterhin ist die fehlende Erhebung von zusätzlichen Informationen (wie Familienstand, Bildung und Einkommen), die Einfluss auf die Lebensqualität haben können, ebenfalls eine Einschränkung.

1.7 Diskussion

Akne vulgaris ist eine der am weitverbreitetsten Hauterkrankungen weltweit (1). Bezogen auf die Pathogenese der Akne vulgaris, führt die Hyperproliferation zur Bildung von klinisch nicht sichtbaren Mikrokomedonen, der Vorstufe von Akne-Läsionen. Hieraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass klinisch nicht-inflammatorische Läsionen ein inflammatorisches Potential besitzen (5, 30). Antimikrobielle Peptide könnten aufgrund ihres antientzündlichen Potentials eine Alternative für die topische Behandlung von milder bis moderater Akne vulgaris sein. Unter der Behandlung mit Tyrothricin 0,1% (Tyrosur[®] Gel) zeigten sich Reduktionen in den inflammatorischen und in den nicht-inflammatorischen Akne-Läsionen. Im Vergleich zeigte Clindamycin + Benzoylperoxid (Duac[®] Akne Gel) jedoch die beste Wirksamkeit, gefolgt von Benzoylperoxid 5% (Aknefug[®]) und Tyrothricin. Die Anzahl der reduzierten inflammatorischen Läsionen war bei den beiden Vergleichsprodukten ähnlich, was darauf schließen lässt, dass der Haupteffekt dieser Behandlung auf BPO bezogen werden kann. Bei den nicht-inflammatorischen Läsionen zeigte sich, trotz der schwächeren Wirkung des Tyrothricins, ein komedolytischer Effekt. Dies lässt darauf schließen, dass der Wirkmechanismus dieses AMPs möglicherweise durch seine immunmodulierende Eigenschaft in der Lage ist, die folliculäre Blockierung zu reduzieren (4). Der antimikrobielle Charakter von Tyrothricin könnte demnach auch in der Behandlung von Mikrokomedonen von Vorteil sein. Hinsichtlich der Verträglichkeit, zeigte die Behandlung mit Tyrothricin die wenigsten Nebenwirkungen. Somit scheint Tyrothricin 0,1% aufgrund seiner guten Verträglichkeit und des Ausbleibens von Resistenzen, ein neuer Therapieansatz für eine zukünftige Behandlung der milden bis moderaten Akne vulgaris zu sein. Basierend auf den Ergebnissen dieser ersten explorativen Studie, sind größere und längere konfirmatorische Studien nötig um die hier gezeigten Tendenzen zu bestätigen und über einen längeren Therapiezeitraum zu beobachten.

Abgesehen von der manuellen Auszählung der Akne-Läsionen, fehlt es an akkuraten, standardisierten und reliablen Methoden zur Quantifizierung des Schweregrades von Akne vulgaris (31, 32). Die Schaffung von Alternativen ist besonders in der klinischen Forschung bedeutend. Aufgrund unterschiedlichen Begutachtern kann es zu Abweichungen kommen, was die Genauigkeit von Studienergebnissen beeinflussen kann. Unter Verwendung der Visiopor[®] Kamera wurde der Parameter *Fluoreszenz Quantität* hinsichtlich seiner Messeigenschaften untersucht. Die Reliabilität war überwiegend hoch und in den meisten Fällen über 0,7. Somit sind ermittelte Werte der *Fluoreszenz Quantität* für Gruppenvergleiche zulässig. Niedrigere ICC Werte gingen mit niedrigeren Standardabweichungen in den jeweiligen Hautarealen einher. Dies impliziert, dass je geringer die Unterschiede sind desto schwieriger ist es für die Messprozedur diese abzubilden, was für viele empirische Messungen gilt. Die Ergebnisse deuten weiter darauf hin, dass *Fluoreszenz Quantität* die inflammatorische Aktivität von Akne messen kann. Die ES des Parameters *Fluoreszenz Quantität* waren am

Kinn und an der Wange am größten. Somit ist dieser Parameter hier am aussagekräftigsten. Die geringste Änderung in der *Fluoreszenz Quantität* gab es mandibulär, welche zugleich die niedrigsten Ausgangswerte präsentierte.

Trotz der Besserung der Akne im Studienverlauf, konnte kein Rückgang des Sebumgehalts gezeigt werden. Der Sebumgehalt stieg während der gesamten Studie an. Dies lässt vermuten, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Akne und dem Sebumgehalt gibt (33). Obwohl erhöhtes Sebum eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Akne vulgaris spielt, begünstigt dies lediglich die Entwicklung von Akne-Läsionen, ist jedoch kein primärer Auslöser (34). Ein Zusammenhang zwischen der *Fluoreszenz Quantität* und des Sebumgehalts konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Die *Fluoreszenz Quantität* ist reliabel an der inneren Wange und im Kinnbereich und sollte dort eingesetzt werden. Diese Messmethode ersetzt jedoch nicht das manuelle Auszählen der Akne-Läsionen. Die Daten zeigen, dass der Parameter *Fluoreszenz Quantität* weniger sensitiv ist. Dennoch könnte dieser Parameter unterstützend in multizentrischen Studien zur Bestimmung des Schweregrades der Akne eingesetzt werden und somit die Messgenauigkeit erhöhen.

Die Analyse der VISIA-CR® Aufnahmen konnte erstmalig anhand der Größe der Fluoreszenzen und der klinisch sichtbaren Komedonen zeigen, dass die Fluoreszenz CpIII eine starke Korrelation mit den manuell ausgezählten nicht-inflammatorischen Akne-Läsionen hat. Die mikrobielle Besiedlung von *P.acnes* auf der Haut kann mit dem CpIII Signal gemessen werden. Diese Methode kann vor allem zur Identifizierung der beginnenden bakteriellen Besiedlung und zur Evaluierung von Behandlungserfolgen bei frühen Akne-Läsionen eingesetzt werden. Eine Assoziation zwischen CpIII und inflammatorischen Läsionen konnte nicht gezeigt werden, da das Signal durch das umgebende Hämoglobin der Entzündung absorbiert wurde. Es konnte ein Zusammenhang zwischen den manuell ausgezählten inflammatorischen Akne-Läsionen und der aknespezifischen Entzündung gezeigt werden. Durch eine erfolgreiche Aknetherapie wurde sowohl die bestehende Entzündung reduziert, als auch die Anzahl der Komedonen die sich zu einer entzündlichen Läsion entwickeln können. Letztere wurden zum einen durch die kleineren Flächenanteile der Akneeffloreszenzen im System, zum anderen durch das reduzierte CpIII Signal bei sinkender *P. acnes* Besiedlung sichtbar. Dies bildet die Basis für die Erkennung einer frühen Akneaktivität und Differenzierung von Akne-Läsionen durch ein computergestütztes Kamerasystem. Unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die Messung mit dem VISIA-CR® eine quantitative Methode für die Identifizierung von unterschiedlichen auch zeitlich zu betrachtenden Behandlungseffekten von Aknetherapien sein kann (35). Darüber hinaus erlaubt sie die Detektion von Akne-Läsionen in einem frühen klinisch nicht sichtbaren Stadium.

Akne im Erwachsenenalter betrifft vor allem Frauen und geht meist mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität einher (15, 16). Der DLQI wird häufig zur Bewertung der Lebensqualität in der dermatologischen Forschung und Praxis angewendet (18). In dieser Studie wurde der DLQI hinsichtlich seiner Fähigkeit Änderungen bei erwachsenen Akne Patientinnen anzuzeigen untersucht. Durchschnittlich sank der DLQI um 3 bei den Teilnehmerinnen mit einer Verbesserung der Akne. Bei den Teilnehmerinnen ohne Verbesserung sank der DLQI um nur durchschnittlich 0,9. Die ES von 0,66 und 0,62 sowie 0,23 bei den Teilnehmerinnen ohne Änderung der Akne zeigten, dass der DLQI fähig ist, Änderungen im Verlauf zu messen, wenn diese tatsächlich aufgetreten sind (36, 37). Der DLQI ist ein valides Messinstrument zur Erfassung der Änderung der Lebensqualität in verschiedenen dermatologischen Indikationen (18) und diese Studie zeigte, dass er auch in der untersuchten Population eingesetzt werden kann. Da nur Patientinnen mit einem ISGA von 2 bis 3 in die Studie eingeschlossen wurden, könnte die Performance des DLQI durch einen „Bodeneffekt“ beeinflusst worden sein. Die Spannweite des DLQI wurde nicht ausgeschöpft. Das belegen auch die vergleichsweise geringen Ausgangswerte. Aufgrund seines generischen Charakters, spricht der DLQI nicht alle spezifisch mit der Akne verbundenen möglichen Einflussgrößen auf die Lebensqualität an.

Schlussfolgerungen

- 1) Obwohl Tyrothricin 0,1% nicht die gleichen Therapieeffekte wie die etablierten Vergleichsprodukte zeigen konnte, könnte dieses AMP dennoch aufgrund seines antimikrobiellen Charakters, seiner guten Verträglichkeit und dem Ausbleiben von Resistenzen ein neuer Therapieansatz für eine alternative topische Behandlung bei milder bis moderater Akne vulgaris sein.
- 2) Der Parameter *Fluoreszenz Quantität* kann den Schweregrad der Akne quantifizieren. Er zeigt reliable Werte an der Wange und am Kinn und ist daher für Messungen in diesem Bereich geeignet. Er ist weniger sensitiv als das manuelle Zählen von Läsionen, kann aber vor allem bei großen multizentrischen Studien zu mehr Genauigkeit bei der Untersuchung des Schweregrades der Akne sowie der Minimierung von Inter- und Intra-rater Varianz beitragen.

Die VISIA-CR® Canfield Technologie liefert Hinweise auf die Aktivität der Akne sowie den Ausprägungsgrad von nicht-inflammatorischen und inflammatorischen Akne-Läsionen. Darüber hinaus könnte mit dieser Technik auch das Verhältnis von CpIII und PpIX sowie der aknespezifischen Entzündung als Messmethode etabliert werden. Somit könnten Therapieeffekte und früheste Entstehungsstadien von Akne-Läsionen gemessen werden.
- 3) Der DLQI ist ein valides Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei erwachsenen weiblichen Akne Patientinnen und kann in dieser Population eingesetzt werden.

1.8 Literaturverzeichnis

1. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527-1534.
2. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebanz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivković MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;1:1-29.
3. Jahns AC, Eilers H, Ganceviciene R, Alexeyev OA. Propionibacterium species and follicular keratinocyte activation in acneic and normal skin. *Br J Dermatol* 2014;3:13436.
4. Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? *Exp Dermatol* 2013;22:386-391.
5. Rocha MA, Costa CS, Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:162-167.
6. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;27:3-8.
7. Korting HC, Schollmann C, Stauss-Grabo M, Schafer-Korting M. Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:323-334.
8. Hancock RE, Patrzykat A. Clinical development of cationic antimicrobial peptides: from natural to novel antibiotics. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:79-83.
9. Lewis JC, Dimick KP, Feustel IC. Production of Tyrothricin in Cultures of *Bacillus brevis*. *Ind Eng Chem* 1945;37:996-1004.
10. Wigger-Alberti W, Stauss-Grabo M, Grigo K, Atiye S, Williams R, Korting HC. Efficacy of a tyrothricin-containing wound gel in an abrasive wound model for superficial wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:52-56.
11. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416-418.
12. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, Williams J, Ratterman J, Waldstreicher J. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:559-565.
13. Zeichner JA. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol* 2013;12:1416-1427.
14. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:281-290.
15. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad of Dermatol* 1999;41:577-580.

16. Mooney T. Preventing psychological distress in patients with acne. *Nurs Stand* 2014;28:42-48.
17. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;1:3-12.
18. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
19. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 2015;230:27-33.
20. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-216.
21. Youn SW, Kim JH, Lee JE, Kim SO, Park KC. The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to *Propionibacterium acnes* or the unknown content of secreted sebum? *Skin Res Technol* 2009;15:230-236.
22. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Marks R, Paye M, Rogiers V. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin greasiness. The EEMCO Group. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000;13:372-389.
23. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use* 5th Revised edition ed. USA: Oxford University Press; 2014.
24. Mazzotti E, Picardi A, Sampogna F, Sera F, Pasquini P, Abeni D. Sensitivity of the Dermatology Life Quality Index to clinical change in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:318-322.
25. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2007;82:591-605.
26. Streiner DL, Kottner J. Recommendations for reporting the results of studies of instrument and scale development and testing. *J Adv Nurs* 2014;70:1970-1979.
27. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
28. Cohen J. A power primer. *Psychological bulletin* 1992;112:155-159.
29. Mokkink LB, Prinsen CA, Bouter LM, Vet HC, Terwee CB. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* 2016.
30. Harvey A, Huynh TT. Inflammation and acne: putting the pieces together. *J Drugs Dermatol* 2014;13:459-463.
31. Dobrev H. Fluorescence diagnostic imaging in patients with acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:285-289.

32. Lucchina LC, Kollias N, Gillies R, Phillips SB, Muccini JA, Stiller MJ, Trancik RJ, Drake LA. Fluorescence photography in the evaluation of acne. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:58-63.
33. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009;18:821-832.
34. Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:8-11.
35. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:1117-1133.
36. Jones-Caballero M, Pedrosa E, Penas PF. Self-reported adherence to treatment and quality of life in mild to moderate acne. *Dermatology* 2008;217:309-314.
37. Barnes LE, Levender MM, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. Quality of life measures for acne patients. *Dermatol Clin* 2012;30:293-300.

2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Claudia Richter hatte folgende Anteile an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Stroux A, Kottner J, Blume-Peytavi U. *Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial*. *Skin Pharmacol Physiol* 2016; 29:1-8. *Impact Factor*: 2.488.

Beitrag im Einzelnen: wesentliche Beteiligung an der Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Studie, wesentliche Beteiligung an der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten, tabellarische Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 2:

Richter C, Trojahn C, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Follicular fluorescence quantity to characterize acne severity: a validation study*. *Skin Res Technol* 2016; 22:451-459. *Impact Factor*: 1.776.

Beitrag im Einzelnen: wesentliche Beteiligung an der Durchführung der Studie, Datenerhebung zur *Fluoreszenz Quantität* und Sebumgehalt, wesentliche Beteiligung an der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten, tabellarische Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 3:

Patwardhan SV, **Richter C**, Vogt A, Blume-Peytavi U, Canfield D, Kottner J. *Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study*. *Arch Dermatol Res* 2017:1-9. *Impact Factor*: 2.146.

Beitrag im Einzelnen: wesentliche Beteiligung an der Durchführung der Studie sowie der Datenerhebung, Mitwirkung an der statistischen Auswertung, Mitwirkung beim Schreiben der Publikation.

Publikation 4:

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Sensitivity to change in the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:169-174. *Impact Factor*: 3.029.

Beitrag im Einzelnen: wesentliche Beteiligung an der Rekrutierung der Patienten und Durchführung der Studie, wesentliche Beteiligung an der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten, tabellarische Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Claudia Richter
Doktorandin

3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Stroux A, Kottner J, Blume-Peytavi U. *Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial*. *Skin Pharmacol Physiol* 2016; 29:1-8. doi: 10.1159/000439439.

<http://dx.doi.org/10.1159/000439439>

Impact Factor: 2.488

Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial

Claudia Richter^a Carina Trojahn^a Kathrin Hillmann^a Gabor Dobos^a
Andrea Stroux^b Jan Kottner^a Ulrike Blume-Peytavi^a

^aClinical Research Center for Hair and Skin Science, Department of Dermatology and Allergy, and ^bDepartment of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Key Words

Acne vulgaris · Antimicrobial peptides · Tyrothricin · Lesion count

Abstract

Background/Aims: Antibiotic-induced drug resistance requires new approaches in topical acne treatment. Tyrothricin is known to produce no resistance. In this study, it was tested for the first time in topical acne treatment. The efficacy and tolerability of topical tyrothricin 0.1% was evaluated. **Methods:** A randomized, active comparator-controlled, exploratory, observer-blind clinical study was conducted in 24 patients with acne papulopustulosa. Randomization on a split-face was either tyrothricin versus clindamycin + benzoyl peroxide (BPO) (n = 12) or tyrothricin versus BPO 5% (n = 12). The main outcome was change in inflammatory and noninflammatory lesion counts. **Results:** The mean differences in inflammatory lesion counts from baseline were –12.3 (95% CI: –20.5 to –4.1) in clindamycin + BPO, –10.2 (95% CI: –15.3 to –5.0) in BPO 5%, and –7.7 (95% CI: –11.7 to –3.7) in tyrothricin. Tyrothricin reduced noninflammatory lesions (mean difference: –6.5 (95% CI: –11.6 to –1.4)

and caused less product-related adverse events (n = 31) compared to BPO (n = 37) and clindamycin + BPO (n = 20). **Conclusion:** The results indicate that tyrothricin might be a candidate for treating acne and it seems to be more tolerable than both comparator treatments.

© 2015 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Acne vulgaris is a disorder of the pilosebaceous unit, mostly affecting teenagers of both genders. The pathogenesis of acne is multifactorial. There are four primary pathogenic factors, which interact to produce acne lesions: (1) increased sebum production in the sebaceous glands, (2) alterations in the keratinization process, (3) *Propionibacterium acnes* follicular colonization, and (4) release of inflammatory mediators [1–5].

Hyperkeratinization leads to plugging of the follicular duct [5] which results in the clinically invisible microcomedones preceding acne lesion formation. They might develop into noninflammatory lesions (closed and open comedones) and into clinically visible inflamed papules,

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/spp

© 2015 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel
1660–5527/15/0291–0001\$39.50/0

Karger
Open access

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes as well as any distribution of modified material requires written permission.

Claudia Richter
Clinical Research Center for Hair and Skin Science
Department of Dermatology and Allergy
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, DE–10117 Berlin (Germany)
E-Mail claudia.richter@charite.de

pustules, and nodules. Despite this differentiation, the inflammatory potential of acne vulgaris is given throughout the course of the disease; hence, acne is an inflammatory disease from its beginning onwards [3, 6–11].

For the treatment of mild to severe papulopustular acne, topical treatments with benzoyl peroxide (BPO), azelaic acid, and retinoids as well as combinations of adapalene/BPO, clindamycin/BPO, and systemic antibiotics/adapalene are recommended [1]. These established combination products of antibiotic and antimicrobial agents aim at reducing the risk of developing antibiotic resistance and maintaining treatment efficacy in acne patients. Topical BPO has antimicrobial, comedolytic, sebostimulatory, and anti-inflammatory properties and does not form resistances [1, 12].

One major concern in the treatment of acne is the growing rate of resistant cutaneous propionibacteria, especially seen in erythromycin and clindamycin treatments [13]. Searching for alternative treatment options in order to reduce antibiotic-induced resistance as well as developing new effective and tolerable therapies for acne patients have become main targets in acne research [1, 4, 14–16].

Antimicrobial peptides (AMPs) are regarded as alternatives to traditional antibiotics in the treatment of infectious and inflammatory skin diseases [15, 17]. The so-called ‘nature’s antibiotics’ are cationic, amphiphilic peptides built up by 6–50 amino acids. They interact with anionic phospholipid membranes and show a broad-spectrum of antimicrobial activity against a wide range of pathogens including bacteria and fungi [17, 18]. AMPs might contribute to overcoming the increasing problems of antibiotic resistance [19, 20], based on their diversity, safety and mode of action by directly targeting and destroying membranes even in multidrug-resistant pathogens [15, 19, 20].

AMPs are part of the innate immune system of mammals, forming an initial barrier to pathogenic influences before the adaptive immune system develops [21, 22]. In humans they are predominantly produced by keratinocytes in the upper skin layers [18, 22]. In innate immune defense, AMPs play an important role in epithelial barrier protection [18]. AMPs also play a role in some inflammatory processes, as their release provides innate antibiotic-like action against infectious pathogens [22].

One of the oldest clinically used AMP is tyrothricin [17], produced by *Bacillus brevis* [23, 24]. This polypeptide antibiotic substance consists of the two cyclic decapeptides, gramicidin S (22%) and tyrocidine A (78%) [24–26]. Both peptides have broad bactericidal activity

against Gram-positive bacteria due to intercalation of the peptides into bacterial membranes [17, 27].

Topical tyrothricin 0.1% has been successfully used for the treatment of small, superficial, and infectious wounds by promoting wound healing for more than 70 years [28, 29]. Available evidence suggests that tyrothricin has good tolerability and no potential to induce bacterial resistance [25, 30–32]. Recently, the antimicrobial effectiveness of tyrothricin against *Propionibacterium acnes* was demonstrated in vitro [33].

Therefore, this AMP might be a potential candidate for acne treatment. The purpose of this clinical study was to investigate the efficacy and tolerability of topical tyrothricin 0.1% in the treatment of mild to severe acne vulgaris of the papulopustular type compared to two established topical acne treatments.

Materials and Methods

Study Design

This 25-day, exploratory, active comparator-controlled, randomized, observer-blind, intraindividual, monocenter clinical trial was conducted at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergy, Clinical Research Center for Hair and Skin Science, Berlin, Germany. Eligible patients were recruited from October 2013 to February 2014; the last patient completed the study on March 13, 2014.

Randomization and Blinding

The randomization process consisted of two parts. First, all patients were randomized in a 1:1 ratio to receive topical tyrothricin 0.1% (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Niederdorfelden, Germany) and either topical BPO 5% (Aknefug® Oxid mild 5%; Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Bielefeld, Germany) or the combination of clindamycin + BPO (Duac® Akne Ge; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Berlin, Germany) as comparator treatments on the face. Further, patients were also randomized in a 1:1 ratio to receive the respective comparator treatment on the right or left half-face. For allocation of the treatments, a computer-generated list was used. Randomization was performed successively using sealed randomization envelopes. Investigators involved in the study assessments were blinded to the identity and allocation of the treatments.

Patients

Male and female nonsmoking patients aged 18–25 years with a diagnosed mild to severe acne papulopustulosa, defined as an Investigator’s Static Global Assessment (ISGA) score of 2–4 [34, 35], were included after receiving thorough information on the study aim and procedure, and giving their written informed consent. Another inclusion criterion was that the number of inflammatory and noninflammatory acne lesions on one half-face was not greater than twice the number of the lesions on the other half-face. The main exclusion criteria were more than 2 nodulocystic lesions on each side of the face, treatment with systemic (4 weeks before ran-

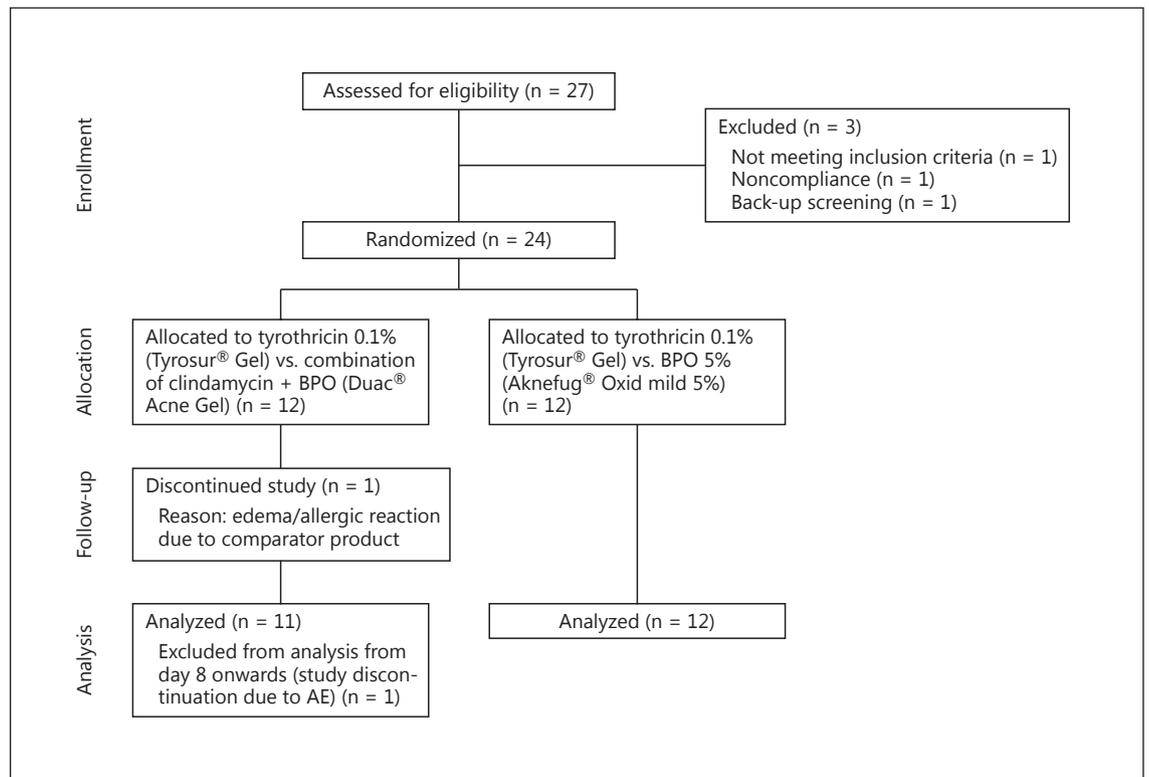


Fig. 1. Flow of participants.

domization) or topical (2 weeks before randomization) anti-inflammatory drugs, treatment with drugs that are known to exacerbate acne (e.g. high doses of certain vitamins, haloperidol, halogens, lithium) for 3 months before randomization, smoothing or ablative procedures within 3 months before randomization, known hypersensitivity against tyrothricin, BPO or clindamycin, intensive UV exposure within 4 weeks before randomization, pregnancy, and lactation.

Ethical Approval

Prior to the study start, the protocol and the patient informed consent form were approved by the independent Ethics Committee of the State Office of Health and Social Affairs Berlin. The study was registered at the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT 2013-001716-30; <https://eudract.ema.europa.eu/>). The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (1996) and Good Clinical Practice Guidelines (1996). All patients provided written informed consent.

Assessments

Treatments were applied according to product information once daily in the evening by an unblinded study nurse on the respective facial side of the patient, avoiding the median line to prevent translocation of investigational products. Further, the perimucosal skin around the eyes and lips was not treated. Patients were seen daily during the course of the study. The study products were

applied without investigator access. ISGA scoring and lesion counting were performed by trained investigators on days 1 and 25.

Study Outcomes

The study outcomes were inflammatory, noninflammatory, and total lesion counts as well as ISGA scores per half face. These were obtained at baseline, days 4, 8, 12, 15, 18, 22 and at the end of the study (day 25). Furthermore, dermal tolerability and safety were assessed by recording adverse events (AEs) throughout the study from screening until day 25.

Statistical Analysis

A sample size of 12 patients per treatment group was regarded as appropriate due to the exploratory study design. For all efficacy outcomes, comparisons between treatments were based on 95% CI for intraindividual differences or differences between treatments. Generalized estimating equations (GEE) for analysis concerning the development over the entire time course with day and site/treatment as intraindividual variables and lesion counts as the dependent variable were conducted. Interactions in terms of day and site/treatment were included into the GEE models to analyze different patterns of development over time. Tyrothricin 0.1% served as the reference parameter for the comparator treatments. All *p* values were considered to be descriptive. Analysis was done according to the originally assigned groups. IBM SPSS Statistics 22.0 was used for statistical analysis.

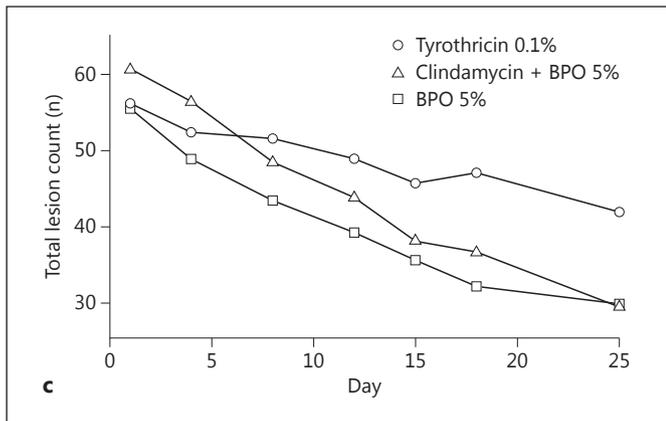
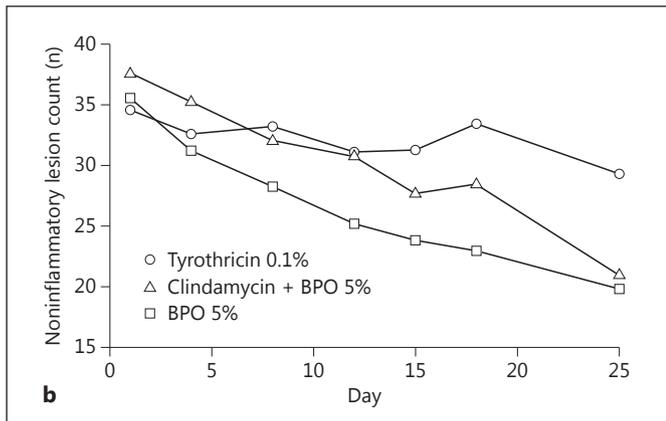
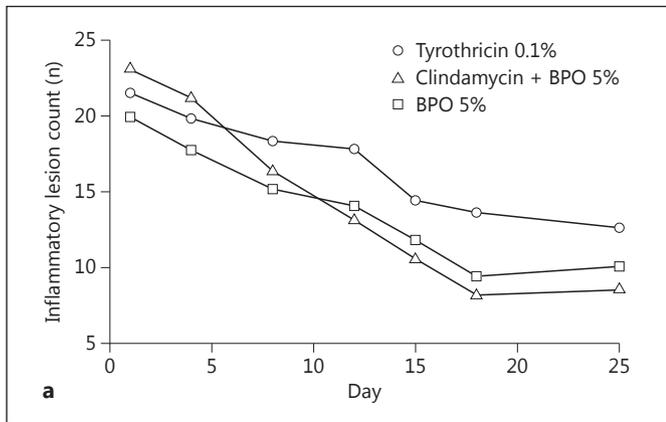


Fig. 2. Changes in inflammatory lesion counts (a), noninflammatory lesion counts (b), and total lesion counts (c).

Results

Patient Disposition

A total of 24 patients were randomly assigned to one of two treatment regimens (fig. 1). Using a split-face design, 12 of the 24 patients received tyrothricin 0.1% and BPO 5%, and 12 patients received tyrothricin 0.1% and

Table 1. Demographic and baseline characteristics

	Tyrothricin 0.1% vs. clindamycin + BPO (n = 12)	Tyrothricin 0.1% vs. BPO 5% (n = 12)	Total ^a (n = 24)
Age, years			
Mean	21.3	20.2	20.7
Range	18–25	19–23	18–25
BMI, mean (SD)	23.1 (2.5)	21.9 (3.3)	22.5 (2.9)
Female, n	7	8	15
Phototype, n			
II	9	6	15
III	3	6	9

^a Includes all patients with at least one study treatment.

combination of clindamycin + BPO on each half-face. Twenty-three patients out of 24 completed the trial. In the tyrothricin 0.1% and clindamycin + BPO group, 11 of the 12 patients were analyzed; 1 patient was excluded from the study because of a persistent treatment-related AE on day 8. In the tyrothricin 0.1% and BPO 5% group, all patients were analyzed (fig. 1). Demographic and baseline clinical characteristics were comparable in both treatment groups (table 1).

Comparison of Tyrothricin 0.1% versus Clindamycin + BPO

At baseline, mean inflammatory lesion counts were 21.5 (SD 13.2) for tyrothricin 0.1% and 23.1 (SD 15.1) for clindamycin + BPO (table 2, fig. 2). Mean differences in inflammatory lesion counts between day 25 and baseline were -7.7 (95% CI: -11.7 to -3.7) for tyrothricin 0.1% and -12.3 (95% CI: -20.5 to -4.1) for clindamycin + BPO. Mean differences in noninflammatory lesion counts between day 25 and baseline were -6.5 (95% CI: -11.6 to -1.4) for tyrothricin 0.1% and -16.1 (95% CI: -24.6 to -7.6) for clindamycin + BPO. Mean baseline total lesion counts were 56.1 (SD 22.9) for tyrothricin 0.1% and 60.6 (SD 24.6) for clindamycin + BPO (table 2, fig. 2). Mean differences in total lesion count comparing day 25 with baseline were -14.2 (95% CI: -21.1 to -7.3) in tyrothricin 0.1% and -28.4 (95% CI: -39.9 to -16.9) in clindamycin + BPO (table 2, fig. 2). The ISGA score was reduced by 0.3 in tyrothricin 0.1% and 0.5 in clindamycin + BPO (table 2, fig. 2). Comparing both treatments, we found a statistically stronger reduction in inflammatory, noninflammatory, and total lesion count over time with clindamycin + BPO.

Table 2. Results of lesion counts and ISGA scores at days 1 (baseline) and 25 (end of study)

	Tyrothricin 0.1% (n = 24) ^a		Clindamycin + BPO (n = 12) ^b		BPO 5% (n = 12)	
	mean (SD)	95% CI	mean (SD)	95% CI	mean (SD)	95% CI
Inflammatory lesion count						
Day 1	21.5 (13.2)	16.0 to 27.1	23.1 (15.1)	13.5 to 32.7	19.9 (10.4)	13.3 to 26.5
Day 25	13.8 (8.2)	10.4 to 17.3	10.8 (7.8)	5.8 to 15.7	9.8 (4.7)	6.8 to 12.7
Mean difference ^c	-7.7 (9.6)	-11.7 to -3.7	-12.3 (12.9)	-20.5 to -4.1	-10.2 (8.1)	-15.3 to -5.0
Noninflammatory lesion count						
Day 1	34.5 (15.9)	27.8 to 41.3	37.5 (18.5)	25.7 to 49.3	35.5 (17.0)	24.7 to 46.3
Day 25	28.0 (11.4)	23.2 to 32.9	21.4 (9.8)	15.2 to 27.7	18.8 (18.8)	14.1 to 23.4
Mean difference ^c	-6.5 (12.1)	-11.6 to -1.4	-16.1 (13.4)	-24.6 to -7.6	-16.8 (14.8)	-26.2 to -7.3
Total lesion count						
Day 1	56.1 (22.9)	46.4 to 65.8	60.6 (24.6)	44.9 to 76.2	55.4 (23.4)	40.6 to 70.3
Day 25	41.9 (18.2)	34.2 to 49.5	32.2 (14.9)	22.7 to 41.7	28.5 (10.6)	21.8 to 35.2
Mean difference ^c	-14.2 (16.4)	-21.1 to -7.3	-28.4 (18.1)	-39.9 to -6.9	-26.9 (20.0)	-39.6 to -14.2
ISGA						
Day 1	2.7 (0.7)	2.4 to 3.0	2.8 (0.8)	2.3 to 3.4	2.6 (0.5)	2.3 to 2.9
Day 25	2.4 (0.8)	2.1 to 2.7	2.3 (1.0)	1.6 to 2.9	2.3 (0.8)	1.8 to 2.7
Mean difference ^c	-0.3 (0.5)	-0.5 to -0.1	-0.5 (0.5)	-0.9 to -0.3	-0.3 (0.5)	-0.6 to -0.02

^a n = 23 from day 8 onwards. ^b n = 11 from day 8 onwards. ^c Mean difference = day 2 - day 1.

Table 3. Inflammatory, noninflammatory, and total lesion counts over time in the adjusted analysis

	Regression coefficient	95% CI	Wald χ^2	p
Inflammatory lesion count				
Constant	2.952	2.733 to 3.170	700.066	<0.001
Day	-0.026	-0.038 to 0.014	17.998	<0.001
BPO 5% group	-0.026	-0.355 to 0.302	0.025	0.875
Clindamycin + BPO	0.076	-0.329 to 0.481	0.134	0.714
Tyrothricin 0.1% (= reference)	0	-	-	-
BPO 5% × day	-0.010	-0.029 to 0.010	0.959	0.327
Clindamycin + BPO × day	-0.028	-0.055 to 0.002	4.306	0.038
Tyrothricin × day (= reference)	0	-	-	-
Noninflammatory lesion count				
Constant	34.084	28.134 to 40.033	126.066	<0.001
Day	-0.159	-0.352 to 0.034	2.608	0.106
BPO 5% group	0.014	-9.829 to 9.858	0.000	0.998
Clindamycin + BPO	3.863	-7.070 to 14.796	0.480	0.489
Tyrothricin 0.1% (= reference)	0	-	-	-
BPO 5% × day	-0.469	-0.857 to -0.080	5.583	0.018
Clindamycin + BPO × day	-0.482	-0.895 to -0.069	5.241	0.022
Tyrothricin × day (= reference)	0	-	-	-
Total lesion count				
Constant	55.639	47.210 to 64.069	167.352	<0.001
Day	-0.552	-0.817 to -0.288	16.746	<0.001
BPO 5% group	-2.229	-15.767 to 11.310	0.104	0.747
Clindamycin + BPO	4.898	-10.569 to 20.365	0.385	0.535
Tyrothricin 0.1% (= reference)	0	-	-	-
BPO 5% × day	-0.520	-1.029 to -0.012	4.028	0.045
Clindamycin + BPO × day	-0.775	-1.370 to -0.180	6.518	0.011
Tyrothricin × day (= reference)	0	-	-	-

cin + BPO than with tyrothricin 0.1% ($p = 0.038$ and $p = 0.022$; table 3) in the GEE analysis.

Comparison of Tyrothricin 0.1% versus BPO 5%

At baseline, mean inflammatory lesion counts were 19.9 (SD 10.4) for BPO 5% (table 2, fig. 2). Mean differences in inflammatory lesion counts between day 25 and baseline were -10.2 (95% CI: -15.3 to -5.0) for BPO 5%. Mean baseline noninflammatory lesion counts were 34.5 (SD 15.9) for tyrothricin 0.1% and 35.5 (SD 17.0) for BPO 5%. Between day 25 and baseline, mean differences in noninflammatory lesion counts were -16.8 (95% CI: -26.2 to -7.3) for BPO 5% (table 2, fig. 2). For BPO 5%, the total lesion count baseline value was 55.4 (SD 23.4) and the mean differences comparing day 25 to baseline were -26.9 (95% CI: -39.6 to -14.2 ; table 2, fig. 2). The ISGA score was reduced by 0.3 in both treatments (table 2, fig. 2). Comparing both treatments, we found a statistically stronger reduction in noninflammatory ($p = 0.018$) and total lesion count ($p = 0.045$) over time in BPO 5% compared to tyrothricin 0.1%, whereas no statistically significant differences in inflammatory lesions were observed for BPO 5% compared to tyrothricin 0.1% ($p = 0.327$; table 3).

Safety

In dermal tolerability and safety assessments it was observed that a total of 15 out of 24 (62.5%) patients with tyrothricin 0.1% treatment, 9 of 12 (75.0%) patients with clindamycin + BPO treatment, and 11 of 12 (91.7%) patients with BPO 5% treatment reported product-related AEs including local intolerances (scaling, erythema, itching, burning, and stinging). The most common product-related AE was mild scaling. The incidence of product-related AEs was lower in tyrothricin 0.1% ($n = 31$ in 24 patients) than in the comparator products ($n = 37$ in 12 BPO 5% patients, and $n = 20$ in 12 clindamycin + BPO patients). One patient with tyrothricin 0.1% and clindamycin + BPO treatment withdrew because of a persistent product-related intolerance reaction expressed in a moderate edema against clindamycin and BPO (online suppl. material 1, www.karger.com/doi/10.1159/000439439). The two most frequent nonproduct-related AEs were headache ($n = 5$) and common cold ($n = 4$).

Discussion

Acne papulopustulosa is one of the most frequent dermatological disorders worldwide [36, 37]. Using a topical AMP could possibly be one option by linking their anti-

inflammatory potential and their downregulatory capacity on defensins even in noninflammatory acne lesions [4, 17, 38].

This exploratory clinical study provides evidence that the topical AMP tyrothricin 0.1% reduces inflammatory and noninflammatory acne lesions. The main finding of this study was an overall statistically significant decline in the number of inflammatory and total lesions in all three treatments. The performance of clindamycin + BPO seems to be best. The efficacy of tyrothricin 0.1% and BPO 5% treatments seems to be similar over time in terms of inflammatory lesion count reduction.

Interestingly, the reduction of inflammatory acne lesions under the comparator treatments was comparable, suggesting that the key effect of both comparator study products might be related to BPO. The noninflammatory lesion count reductions demonstrated that even if clindamycin + BPO, followed by BPO 5%, showed the strongest effects, there seems to be a certain 'comedolytic' effect of tyrothricin 0.1% as well. This suggests that the mode of action of the applied AMP might be able to reduce follicular obstruction possibly by its immunomodulatory property [4, 22]. Referring to acne pathogenesis, hyperproliferation of the follicular epithelium leads to the development of clinically nonvisible microcomedones, which are the precursor lesions of acne vulgaris. This leads to the hypothesis that even macroscopically noninflammatory lesions carry inflammatory potential [3, 6, 10]. Hence, the antimicrobial effect of tyrothricin might also be effective in the treatment of microcomedones.

Another finding of this study was the better tolerability using tyrothricin 0.1% with a lower number of local intolerances and AEs compared to clindamycin + BPO and BPO 5%. Taking into account that mild to severe acne papulopustulosa needs a long-term treatment for nearly the entire duration of adolescence, this could be an aspect for further development of an efficient topical AMP without the risk of developing resistance phenomena, as seen in topical antibiotic preparations [25, 29].

The strengths of this study were the controlled and standardized treatment and measurement conditions as well as the active comparator design. As shown by Maruani et al. [39], missing head-to-head comparisons with active controls are major weaknesses of randomized clinical trials in acne today.

The limitations of our proof-of-concept study were the size of the investigational cohort and the short study duration of 25 days. Longer treatment periods are more appropriate to study long-term changes in acne trials.

Based on the effects showed in our results, larger-scale and longer-term confirmatory studies seem to be justified.

Although the effects of tyrothricin 0.1% treatment were not as strong as in the established comparator treatments, it can be concluded that this AMP might be an alternative approach in the management of mild to severe acne papulopustulosa. It is not known to cause resistance and it seems to be more tolerable compared to established acne therapies. More research is needed to study the mode of action, the anti-inflammatory potential of tyrothricin, longer-term effects, and the efficacy of alternative formulations (e.g. combination products).

References

- 1 Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, Lopez-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivkovic MV, Zouboulis CC, Gollnick H: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;1:1–29.
- 2 Youn SW: The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:8–11.
- 3 Rocha MA, Costa CS, Bagatin E: Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:162–167.
- 4 Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I: What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? *Exp Dermatol* 2013;22:386–391.
- 5 Jahns AC, Eilers H, Ganceviciene R, Alexeyev OA: Propionibacterium species and follicular keratinocyte activation in acne and normal skin. *Br J Dermatol* 2014;3:13436.
- 6 Harvey A, Huynh TT: Inflammation and acne: putting the pieces together. *J Drugs Dermatol* 2014;13:459–463.
- 7 Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A: Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22:367–374.
- 8 Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20–27.
- 9 Toyoda M, Morohashi M: Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001;34:29–40.
- 10 Farrar MD, Ingham E: Acne: inflammation. *Clin Dermatol* 2004;22:380–384.
- 11 Dessinoti C, Katsambas AD: The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:2–7.
- 12 Bojar RA, Holland KT: Acne and Propionibacterium acnes. *Clin Dermatol* 2004;22:375–379.
- 13 Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ: Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82:260–265.
- 14 Thiboutot D: Dermatologists do not yet fully understand the clinical significance of antibiotic use and bacterial resistance in patients with acne: comment on ‘Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization’. *Arch Dermatol* 2011;147:921–922.
- 15 Parisien A, Allain B, Zhang J, Mandeville R, Lan CQ: Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *J Appl Microbiol* 2008;104:1–13.
- 16 Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS: Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol* 2012;39:833–837.
- 17 Korting HC, Schollmann C, Stauss-Grabo M, Schafer-Korting M: Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:323–334.
- 18 Schitteck B, Paulmann M, Senyurek I, Steffen H: The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008;8:135–143.
- 19 Hancock RE, Patrzykat A: Clinical development of cationic antimicrobial peptides: from natural to novel antibiotics. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2:79–83.
- 20 Bradshaw J: Cationic antimicrobial peptides: issues for potential clinical use. *BioDrugs* 2003;17:233–240.
- 21 Bals R: Antimikrobielle Peptide und Peptidantibiotika. *Med Klin* 2000, pp 496–502.
- 22 Nakatsuji T, Gallo RL: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol* 2012;132:887–895.
- 23 Dubos RJ, Cattaneo C: Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. III. Preparation and activity of a protein-free fraction. *J Exp Med* 1939;70:249–256.
- 24 Lewis JC, Dimick KP, Feustel IC: Production of tyrothricin in cultures of *Bacillus brevis*. *Ind Eng Chem* 1945;37:996–1004.
- 25 Ehlers G: Klinische Erfahrungen mit Tyrothricin. *Med Welt* 1972:34–37.
- 26 Franklin TJ, Snow GA (eds): *Biochemistry of Antimicrobial Action*. New York, Chapman and Hall, 1988, pp 61–64.
- 27 Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O: In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1620–1622.
- 28 Wigger-Alberti W, Stauss-Grabo M, Grigo K, Atiye S, Williams R, Korting HC: Efficacy of a tyrothricin-containing wound gel in an abrasive wound model for superficial wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:52–56.
- 29 Bayerl C, Völp A: Tyrothricin powder in the treatment of cutaneous lesions (in German). *Pharmazie* 2004;59:864–868.
- 30 Noojin RO, Sewell JW: Comparative studies in the treatment of acne vulgaris utilizing in-traderm sulfur and intraderm tyrothricin. *J Invest Dermatol* 1951;16:261–265.

Acknowledgements

The authors would like to thank the whole study team at the Clinical Research Center for Hair and Skin Science for the excellent organization and conduct of this clinical trial. We thank Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Niederdorfelden, Germany, for providing the educational grant and Atiye Saynab and Christiane Staiger for very productive scientific discussions.

Disclosure Statement

Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Niederdorfelden, Germany provided an unrestricted educational grant as well as the investigational products for conducting this investigator initiated clinical trial at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany. The funds of research provided by Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG had no influence on the study design, data collection, and analysis.

- 31 Voigt HU, Ehlers G (eds): Tyrothricin. 'Der deutsche Dermatologe', Sonderdruck, 37. Berlin, Grosse, 1989.
- 32 Stauss-Grabo M, Atiye S, Le T, Kretschmar M: Decade-long use of the antimicrobial peptide combination tyrothricin does not pose a major risk of acquired resistance with Gram-positive bacteria and *Candida* spp. *Pharmazie* 2014;69:838–841.
- 33 Prüfbericht zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Tyrothricin (data on file). Niederdorfelden, Engelhard Arzneimittel, 2011.
- 34 Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alio AB: Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis* 2009;84:223–229.
- 35 Shalita AR, Myers JA, Krochmal L, Yaroshinsky A: The safety and efficacy of clindamycin phosphate foam 1% versus clindamycin phosphate topical gel 1% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2005;4:48–56.
- 36 Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al: The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527–1534.
- 37 Bhat K, Williams HC: Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013;168:474–485.
- 38 Popovic S, Urban E, Lukic M, Conlon JM: Peptides with antimicrobial and anti-inflammatory activities that have therapeutic potential for treatment of acne vulgaris. *Peptides* 2012;34:275–282.
- 39 Maruani A, Samimi M, Lorette G, le Cleach L: Comparative effectiveness of topical drugs in dermatologic priority diseases: geometry of randomized trial networks. *J Invest Dermatol* 2014;21:296.

Publikation 2:

Richter C, Trojahn C, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Follicular fluorescence quantity to characterize acne severity: a validation study*. Skin Res Technol 2016; 22:451-459. doi: 10.1111/srt.12286.

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12286>

Impact Factor: 1.776

Publikation 3:

Patwardhan SV, **Richter C**, Vogt A, Blume-Peytavi U, Canfield D, Kottner J. *Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study*. Arch Dermatol Res 2017:1-9. doi: 10.1007/s00403-017-1718-3.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00403-017-1718-3>

Impact Factor: 2.146

Publikation 4:

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Sensitivity to change in the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:169-174. doi: 10.1111/jdv.13757.

<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13757>

Impact Factor: 3.029

4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5 Vollständige Publikationsliste

Originalarbeiten

Patwardhan SV, **Richter C**, Vogt A, Blume-Peytavi U, Canfield D, Kottner J. *Measuring acne using Coproporphyrin III, Protoporphyrin IX, and lesion-specific inflammation: an exploratory study*. Arch Dermatol Res 2017;1-9. doi: 10.1007/s00403-017-1718-3.

Kottner J, Kanti V, Dobos G, Hahnel E, Lichterfeld-Kottner A, **Richter C**, Hillmann K, Vogt A, Blume-Peytavi U. *The effectiveness of using a bath oil to reduce signs of dry skin: A randomized controlled pragmatic study*. Int J Nurs Stud 2017; 65:17-24. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.10.010.

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Sensitivity to change in the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:169-174. doi: 10.1111/jdv.13757.

Richter C, Trojahn C, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Follicular fluorescence quantity to characterize acne severity: a validation study*. Skin Res Technol 2016; 22:451-459. doi: 10.1111/srt.12286.

Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Stroux A, Kottner J, Blume-Peytavi U. *Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial*. Skin Pharmacol Physiol 2016; 29:1-8. doi: 10.1159/000439439.

Wohlrab J, **Richter C**, Stauder S. *Preclinical and clinical characterization of the cutaneous bioavailability of the hydrophilic phase of a water-in-oil emulsion*. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14:698-705. doi: 10.1111/ddg.12732.

Kottner J, Dobos G, Andruck A, Trojahn C, Apelt J, Wehrmeyer H, **Richter C**, Blume-Peytavi U. *Skin response to sustained loading: A clinical explorative study*. J Tissue Viability 2015; 24:114-122. doi: 10.1016/j.jtv.2015.04.002.

Trojahn C, Dobos G, **Richter C**, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Measuring skin aging using optical coherence tomography in vivo: a validation study*. J Biomed Opt 2015; 20:045003. doi: 10.1117/1.JBO.20.4.045003.

Kottner J, Hahnel E, Trojahn C, Stroux A, Dobos G, Lichterfeld A, **Richter C**, Blume-Peytavi U. *A multi-center prevalence study and randomized controlled parallel-group pragmatic trial to compare the effectiveness of standardized skin care regimens on skin health in nursing home residents: a study protocol*. Int J Nurs Stud 2015; 52:598-604. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.11.007.

Hatje LK, **Richter C**, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol 2015; 172:323-330. doi: 10.1111/bjd.13298.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Claudia Richter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Akne vulgaris: Therapie und Quantifizierung in klinischen Studien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und den strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Claudia Richter
Doktorandin

7 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich während der gesamten Zeit begleitet und unterstützt haben.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. cur. Jan Kottner, wissenschaftlicher Leiter des Klinischen Studienzentrums für Haut- und Haarforschung (CRC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für seine umfassende Betreuung und fachliche Unterstützung beim Umsetzen dieser Arbeit. Seine langjährige wissenschaftliche Erfahrung und Bereitschaft zu konstruktiven Diskussionen, haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi, Direktorin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (komm.) und Direktorin des CRC, die mir nicht nur dieses interessante Thema überlassen hat, sondern mich auch stets mit Ihrer fachlichen Kompetenz unterstützt und mit konstruktiven Ratschlägen zu neuen Denkanstößen motiviert hat. Ich bedanke mich ebenfalls bei meinen Kollegen für die fachliche und freundschaftliche Unterstützung, sowie die motivierenden Worte und Gesten. Besonders hervorheben möchte ich Frau Tina Peters und Herrn Dr. med. Gábor Dobos, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehen, mich in all meinen Vorhaben unterstützen, mir Wege aufzeigen, immer ein offenes Ohr haben und mir gute Freunde geworden sind.

An dieser Stelle möchte ich mich noch besonders bei Frau Elisabeth Hahnel und Frau Dr. rer. medic. Carina Trojahn bedanken. Sie haben mich mit ihrer konstruktiven, motivierenden und kompetenten Art stets unterstützt und immer an mich geglaubt. Ihnen verdanke ich die Bewältigung so mancher Hürden und dass ich aus jeder Situation gestärkt hervorgehen konnte. Sie gehören mit zu den besten Menschen die ich kenne. Ich danke Euch!

Abschließend möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei meinen Eltern und meinen Geschwistern Christiane und Martin sowie ihren Familien bedanken. Ihr seid nicht nur die wichtigsten Menschen in meinem Leben, sondern auch meine größten Vorbilder. Nur mit Eurer Liebe, Unterstützung, Eurem Rat und Geduld, war es mir möglich mutig genug zu sein diesen Weg mit all seinen Höhen und Tiefen zu gehen und der Mensch zu sein, der ich heute bin. Ihr seid mein Kompass und Anker.