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

DISSERTATION

Systematischer Review über die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Greta Lisa-Marie Heinsohn geb. Starke

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt **4**

Abstract **6**

1. Einleitung **8**

1.1 Einführung und Problemstellung **8**

1.2 Akne **8**

1.2.1 Epidemiologie 8

1.2.2 Pathogenese 9

1.2.3 Klinische Varianten und Merkmale der Acne vulgaris 14

1.2.4 Klassifizierungssysteme von Acne vulgaris 15

1.3 Behandlung der Acne vulgaris **18**

1.3.1 BPO 19

1.3.2 Azelainsäure 19

1.3.3 Topische Retinoide 19

1.3.4 Topische Antibiotika 20

1.3.5 Systemische Antibiotika 20

1.4 Adherence und Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten **21**

2. Methoden **22**

2.1 Literaturrecherche **22**

2.1.1 Arbeitsschritte 24

2.2 Datenerhebung **24**

2.2.1 Engauge 24

2.3 Datenanalyse **25**

2.4 Erfassung der Ergebnisse **25**

2.4.1 Risiko für Verzerrung 25

3. Ergebnisse **27**

3.1 Identifikation der Literatur **27**

3.2 Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten **29**

3.2.1 Unterschiedliche BPO Konzentrationen 29

3.2.2 BPO vs. Topische Retinoide 30

3.2.2.1 BPO vs. Tretinoin 30

3.2.2.2 BPO vs. Isotretinoin 31

3.2.3 Topische Retinoide in unterschiedlichen Konzentrationen 32

3.2.3.1 Adapalen vs. Adapalen 32

3.2.3.2 Tretinoin vs. Tretinoin ... 33
3.2.3.3 Adapalen vs. Isotretinoin ... 36
3.2.3.4 Adapalen vs. Tretinoin ... 37
3.2.3.5 Isotretinoin vs. Tretinoin ... 41
3.2.4 Kombinationstherapien vs. Monotherapien ... 41
3.2.4.1 1%iges Clindamycin und 5%iges BPO vs. 5%iges BPO ... 42
3.2.4.2 1%iges Clindamycin und 5%iges BPO vs. 0,1%iges Adapalen ... 45
3.2.5 Kombinationstherapie vs. Kombinationstherapie ... 47
3.2.5.1 Clindamycin und BPO vs. Adapalen und BPO ... 48
3.2.5.2 Clindamycin und BPO vs. Clindamycin und BPO ... 49

4. Diskussion ... 50
4.1 Interpretation ... 50
4.2 Methodische Einschränkungen ... 53
4.3 Weiterer Forschungsbedarf ... 55
4.4 Fazit ... 56

5. Abbildungsanhang ... 58

6. Tabellenanhang ... 62

7. Abbildungsverzeichnis ... 79

8. Tabellenverzeichnis ... 80

9. Abkürzungsverzeichnis ... 81

10. Literaturverzeichnis ... 82

11. Danksagung ... 88

12. Lebenslauf ... 89

13. Eidesstattliche Versicherung ... 90

14. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen ... 91

Abstrakt

Einleitung

Akne ist die häufigste dermatologische Erkrankung und betrifft vor allem Jugendliche im Alter zwischen 14 und 17 Jahren. Für viele der Betroffenen geht diese Erkrankung mit einem hohen psychischen Leidensdruck einher. Deshalb ist eine adäquate und schnell wirksame Therapie von hoher klinischer Relevanz. Es ist doch nur wenig bekannt über den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten, auch wird dieser bisher als Endpunkt in Reviews und Leitlinien nicht berücksichtigt. Daher war das Ziel dieses systematischen Reviews, die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten zu ermitteln.

Methoden

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war die Ermittlung der Zeit, in welcher eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der inflammatorischen Läsionen (IL) bei Patienten mit Akne erreicht wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden die Zeiten ermittelt, in welcher eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der nicht inflammatorischen Läsionen (NIL) und eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL erreicht wurde. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und Embase durchgeführt. Eingeschlossen wurden direkte Vergleichsstudien über Therapeutika, die in der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Acne papulopustulosa empfohlen wurden. Es erfolgte zunächst ein Screening der Abstracts, bei Relevanz die Prüfung der Volltexte und bei Einschuss der Studie die Datenextraktion.

Ergebnisse

Bezüglich der Reduktion der inflammatorischen Läsionen zeigten unterschiedliche Konzentrationen von Benzylperoxid (BPO) oder Adapalen jeweils keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Wirkungseintritt. BPO wirkte schneller als Isotretinoin und Tretinoin. Adapalen und Tretinoin wirkten schneller als Isotretinoin. Die Vergleiche von Adapalen mit Tretinoin zeigten widersprüchliche Ergebnisse mit einer leichten Tendenz zum schnelleren Wirkungseintritt von Adapalen. Clindamycin/BPO in Kombination wirkten schneller als Adapalen. Die Vergleiche der Kombinationstherapien aus Clindamycin und BPO mit der Monotherapie mit Tretinoin zeigten widersprüchliche Ergebnisse mit einer leichten Tendenz zum schnelleren Wirkungseintritt bei Verwendung der Kombinationstherapie. Die Kombinationen aus Adapalen und BPO im Vergleich mit der

Kombination aus Clindamycin und BPO zeigten vergleichbare Zeiten bis zum Wirkungseintritt.

Diskussion

Bei der Interpretation der Daten ergaben sich aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und der meist geringen Studienqualität Einschränkungen. In weiteren Studien sollte die Zeit bis zum Wirkungseintritt als Parameter besser miterfasst werden, um künftig die Therapie mit dem schnellsten Wirkungseintritt besser identifizieren zu können. Bessere Kenntnisse über den zu erwartenden Zeitpunkt des Wirkungseintritts könnten helfen, die Adherence bei Patienten zu verbessern.

Abstract

Introduction

Acne is the most common dermatological disease and its manifestation especially exposes adolescent patients to a lot of psychological stress. While an adequate, fast acting treatment is crucial to reduce the burden of the disease, the information about when relevant improvement is achieved during the treatment is equally important. The time until onset of action (TOA) of acne medication has been neglected in reviews and studies so far. Therefore, the aim of this systematic review was to determine the TOA of acne treatment.

Methods

The primary outcome of this systematic review was to determine the time until a 25% reduction of the mean number of inflammatory lesions (IL) was achieved. The secondary outcome was to determine the time until a 25% reduction of the mean number of non-inflammatory lesions (NIL) and a 50% reduction of the mean number of IL and NIL was achieved. A systematic literature search in Medline and Embase was performed, and head-to-head comparisons of treatments of mild-to-moderate papulopustular acne that were recommended in the European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne were included. Initially, the abstracts were screened and the full text of the relevant studies was analysed. Then the data extraction for the included studies was carried out.

Results

Regarding the reduction of inflammatory lesions, different concentrations of both benzoyl peroxide (BPO) and adapalene did not seem to effect the TOA, while BPO acted faster than isotretinoin and tretinoin. Adapalene and tretinoin were faster than Isotretinoin. Comparisons of adapalene and tretinoin showed conflicting results with a tendency for adapalene to act faster. The combination of clindamycin/BPO showed a shorter TOA than adapalene alone. When comparing the combination therapy of clindamycin/BPO with tretinoin alone, conflicting results were seen with a slight indication for the combination therapy to act quicker. Combination therapies of adapalene/BPO and clindamycin/BPO showed comparable results regarding the TOA.

Discussion

Different study designs and the limited quality of the studies resulted in limitations when interpreting the available data.

Further studies are needed to determine the onset of action of acne therapy to enable physicians to identify the treatment that offers a fast improvement. Better Data regarding the onset of action of acne therapy could ultimately help to increase patients' adherence.

1. Einleitung

1.1 Einführung und Problemstellung

Akne ist weltweit die häufigste dermatologische Erkrankung und betrifft vor allem Jugendliche im Alter zwischen 14 und 17 Jahren (1, 2). Für viele dieser Menschen verursacht die Erkrankung aufgrund eines teilweise auffälligen klinischen Erscheinungsbildes einen hohen psychischen Leidensdruck (3). Deshalb ist zum einen die adäquate, jedoch auch die schnell wirksame Behandlung von großer Bedeutung für den Patienten. Über den Wirkungseintritt von Aknemedikamenten ist jedoch nur wenig bekannt bzw. in Studien veröffentlicht. Das Ziel dieser Dissertation war es daher, in einem systematischen Review Zeiten bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten, die für milde bis mäßige Acne papulopustulosa in der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) mit mittlerem bis hohem Empfehlungsgrad empfohlen sind, zusammenzufassen und auszuwerten. Die Ergebnisse könnten Einfluss auf die Leitlinien für Aknetherapie nehmen und in Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Aknemedikamenten beschäftigen, als weiterer Outcomeparameter einfließen, mit dem Ziel, die Adherence und das Wohlbefinden von Aknepatienten zu erhöhen.

1.2 Akne

1.2.1 Epidemiologie

Akne bildet mit 22 bis 32 % den größten Anteil aller dermatologischen Diagnosen (1).
70-95% aller Jugendlichen zeigen im Gesicht und am oberen Stammbereich Akneläsionen. (5) Bei Mädchen ist die höchste Prävalenz im Alter zwischen 14 und 17 Jahren zu verzeichnen und bei Jungen im Alter von 16 bis 19 Jahren (2). Die Inzidenz für beide Geschlechter weist ein Maximum im Alter von 15 bis 18 Jahren auf (6), Akne kann jedoch bei beiden Geschlechtern auch schon vor der Pubertät auftreten (7).
Jungen und Mädchen sind gleich häufig von Akne betroffen, bei männlichen Jugendlichen ist die Erkrankung jedoch meist schwerer ausgeprägt. Der Schweregrad und die Prävalenz korrelieren mit der Pubertätsentwicklung (8), wobei in dieser Lebensphase häufig die so genannte physiologische Akneform bzw. Acne minor auftritt.
Nicht alle Jugendlichen benötigen aufgrund des Schweregrades oder der psychischen Belastung durch die Erkrankung eine medikamentöse Therapie, 15-30 % der

Jugendlichen zeigen jedoch eine behandlungsbedürftige, schwere Form der Akne (Acne major) (4, 9).
Nach der Pubertät bildet sich die Akne meist spontan zurück, wobei dies bei 2-7% der jungen Erwachsenen mit einer erheblichen Narbenbildung einhergeht. Von einer Persistenz der Akne nach dem 20. Lebensjahr sind vor allem Frauen betroffen, 10% der von Akne betroffenen Patienten zeigen auch nach dem 25. Lebensjahr noch Läsionen (4).

1.2.2 Pathogenese

Akne ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Nach traditioneller Sichtweise führen im Wesentlichen vier Faktoren zur Entstehung von Akneläsionen und zum klinischen Erscheinungsbild der Akne. Diese sind zum einen eine erhöhte Talgproduktion durch die Talgdrüsen (Seborrhoe), eine gestörte follikuläre Differenzierung mit verstärkter Verhornung, mikrobielle Hyperkolonisation sowie Entzündungsreaktionen (10).
Inzwischen wurden zusätzlich zu diesen Faktoren noch weitere identifiziert, mit denen die Ätiologie der Erkrankung erklärt wird. Aus heutiger Sicht beeinflussen Faktoren wie die Genetik, die hormonelle Situation, Ernährungsfaktoren, das Klima, Medikamente, stressassoziierte Faktoren (Neuropeptide) und Rauchen ebenfalls den Verlauf der Krankheit und deren klinisches Erscheinungsbild (10). Im Folgenden werden die jeweiligen Faktoren erläutert, die nach traditioneller Sichtweise zur Akne führen, aber auch neuere wissenschaftliche Erkenntnisse zur Akneentstehung.

- Seborrhoe

Die größten Talgdrüsen finden sich im Gesicht, am Brustkorb und am oberen Rücken, also an den Orten, an denen Akne vorzugsweise entsteht. Diese Talgdrüsen sind mit Haarfollikeln assoziiert. Talg wird durch sich in den Drüsenläppchen auflösende Sebozyten gebildet (holokrine Sekretion), über einen Ausführungsgang in den Haarfollikel geleitet und gelangt von dort an die Hautoberfläche (11).
Aknepatienten zeigen eine erhöhte Talgproduktion. Die Talgdrüsen und die Sebumproduktion werden von einem komplexen hormonellen System reguliert, dass aus miteinander interagierenden hypophysären, adrenalen und gonadalen Hormonen besteht. Zu Beginn der Adrenarche steigt der Spiegel des adrenokortikotrophen Hormons (ACTH) und stimuliert so die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde, welche der wichtigste Ort für die Synthese von DHEA-S ist. DHEA-S ist ein geringer

potentes Testosteron, welches durch die Blutzirkulation in die Talgdrüse gelangt und dort von talgdrüseneigenen Enzymen weiter zu potenteren Testosteronstufen wie DHEA und Testosteron metabolisiert wird. Testosteron wird dann mit Hilfe des Enzyms 5-alpha-Reduktase zu einem noch potenteren Dihydrotestosteron umgewandelt. Testosteron und Dihydrotestosteron binden dann wiederum an den zytoplasmatischen Androgenrezeptor und bilden mit diesem einen Ligand-Rezeptor-Komplex, welcher in den Zellkern transloziert. Dort bindet er an der chromosomalen DNA an bestimmten Zielgenen mit spezifischer Erkennungssequenz. Das Resultat dieses Vorganges ist eine Größenzunahme der Talgdrüse und eine erhöhte Talgproduktion (8, 12).

Bei den meisten Patienten entwickelt sich Akne obwohl normale Serumandrogenspiegel vorliegen. Ursächlich hierfür ist in diesen Fällen eine erhöhte Talgproduktion aufgrund einer erhöhten Sensitivität der Sebozyten für Androgene. Diese entsteht durch eine erhöhte Rezeptordichte auf den Sebozyten auf der für Akne anfälligen Haut. Außerdem weist die befallene Haut eine höhere 5-Alpa-Reduktaseaktivität auf als nicht befallene Haut. Eine für Androgene unempfindliche Haut produziert somit keinen Talg und entwickelt auch keine Akne (13, 14).

Androgene als pathogenetischer Faktor der Seborrhoe beziehungsweise der Akneerkrankung spielen aber auch im Rahmen bestimmter Grunderkrankungen eine Rolle, bei denen der Androgenspiegel pathologisch erhöht ist, zum Beispiel im Falle eines polyzystischen Ovarialsyndroms oder bei bestimmten androgenproduzierenden Tumoren (15). Diese Beobachtung wird dadurch gestützt, dass Antiandrogene zu einer Reduktion der Talgproduktion führen (13).

Nicht nur Androgene stimulieren jedoch die Talgproduktion, sondern auch bestimmte Fettsäuren sowie Liganden des sogenannten Peroxisom-Proliferation-aktivierenden Rezeptor(PPAR)-γ, der sich ebenfalls auf menschlichen Talgdrüsen befindet (16, 17). Diese PPAR-α werden durch Arachidonsäure, dem Vorläufer des 5-Lipoxygenase-Produktes Leukotrien-B4 stimuliert, wodurch die sebozytäre Lipidsynthese angeregt wird. Die Hemmung der 5-Lipoxygenase führt zu einer Verringerung der Talgproduktion, da die Synthese sebozytärer Lipide unterdrückt wird, und somit zu einer Besserung der Akneläsionen (18).

- Follikuläre Hyperkeratose und Komedogenese

In gesunder, nicht von Akne befallener Haut befinden sich in den Haarfollikeln locker geschichtete Hornzellen, die sich regelmäßig ablösen und mit dem Talgfluss an die Oberfläche der Haut gelangen. Dieser Vorgang ist bei von Akne betroffener Haut gestört. In den Haarfollikeln von für Akne prädisponierten Patienten kommt es nämlich zu einer erhöhten Proliferationsrate der Keratinozyten, die dadurch kompakter geschichtet sind und nicht mehr an die Oberfläche der Haut transportiert werden können. Durch diese sogenannte Retentions-Proliferations-Hyperkeratose entstehen zunächst Mikrokomedonen, die von außen nicht sichtbar sind und auch in gesund aussehender Haut vorkommen (2, 19). Diese Mikrokomedonen können sich im Rahmen eines natürlichen zyklischen Prozesses, dem der Talgdrüsenfollikel möglicherweise unterliegt, wieder auflösen. Hierbei spielen entzündliche Prozesse eine Rolle, die zum einen durch negative Rückkopplungsprozesse, zum anderen auch durch stimulierende Faktoren beeinflusst werden. Kommt es in diesem Rahmen zu Fehlern in dem negativen Feedbackmechanismus oder zu einer Überstimulation an bestimmten Stellen des zyklischen Prozesses, können sich aus den Mikrokomedonen Komedonen und weitere Akneläsionen entwickeln (19).

Für die Mechanismen, die letztendlich zur Entstehung der follikulären Hyperkeratose führen, gibt es noch keine hinreichende Erklärung. Diskutiert werden insbesondere Veränderungen der Lipidzusammensetzung des Talgs, bakterielle Stoffwechselprodukte im Talg sowie die Rolle von Entzündungsmediatoren. Eine Theorie erklärt die Entwicklung der Hyperkeratose durch einen Mangel an Linolsäure, so dass der Bedarf bei erhöhter Talgproduktion nicht aus dem Blut gedeckt werden kann. Dies hat zur Folge, dass die Konzentration im Talg absinkt, wodurch es zu einem relativen Linolsäuremangel kommt (20, 21). Topisch über einen Monat regelmäßig angewendet führt Linolsäure zu einer 25%igen Reduktion der Mikrokomedonen (22).

Zusätzlich zum Linolsäuremangel könnten bestimmte Bestandteile des Talgs komedogen wirken wie z.B. freie Fettsäuren, Squalenperoxid sowie Peroxide (23).

Ebenso könnte das IL-1-alpha eine wichtige Rolle spielen, das in offenen Komedonen gefunden wurde und im Verdacht steht Hyperkeratosen hervorzurufen. Einige Studien weisen jedoch IL-1-alpha auch in normalen Talgdrüsen nach (21).

- Entzündung

Eine Reihe von Zytokinen wie IL-1, IL-1-α, IL-1-ß und Tumornekrosefaktor-α begünstigen vor allem in von Akne betroffener Haut die Entstehung einer Entzündung. Sie werden jedoch nachweislich auch in gesunden Talgdrüsen exprimiert (24-27).

Sowohl durch diese Mediatoren, als auch durch die bereits erwähnte Hyperseborrhoe und die Hyperkeratose manifestiert sich die Akneerkrankung dann in Form von inflammatorischen Läsionen (IL). Weitere Faktoren, die die Inflammation begünstigen bzw. verstärken können, sind follikuläre Bakterien, proinflammatorische sebozytäre Lipide und Nahrungslipide, das Rauchen sowie neuroendokrine Regulationsmechanismen (28). Bei der Regulation der Entzündung spielen Neuropeptide mit hormoneller und nichthormoneller Aktivität eine Rolle (29). So lassen sich bei an Akne erkrankten Patienten in der Haut zahlreiche immunreaktive Nervenfasern nachweisen, welche Substanz-P, einen wichtigen Modulator bei Entzündungsreaktionen, produzieren. Substanz P stimuliert unter anderem die Expression der neutralen Endopeptidase in den Talgdrüsen; auch Ektopeptidasen werden von den Talgdrüsen produziert. Sie sind mitverantwortlich für die Kontrolle der follikulären Entzündungsprozesse. Auch weitere Beispiele sprechen dafür, dass eine neurogene Induktion bzw. neurogene Regulation der follikulären Entzündung stattfindet: So beeinflusst zum Beispiel das adrenocorticotrophe Hormon (ACTH), welches unter Einfluss des Corticotropin-releasing-Hormone (CRH) im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, die Freisetzung von Dehydroepiandrosteron (DEHA), welches wiederum die follikuläre Entzündung stimuliert. CRH kann zudem die Freisetzung von IL-6 und IL-8 stimulieren und konnte vermehrt in von Akne betroffener Haut nachgewiesen werden (28, 30).

Die follikuläre Inflammation im Rahmen der Akne wird ebenfalls vom Lipidstoffwechsel beeinflusst. So führen proinflammatorische ω6-Fettsäuren wie Arachidonsäure zu einem Anstieg von IL-8 und IL-6. Wird Leukotrien-B4, welches sich aus der Arachidonsäure ableitet, gehemmt, kann die Zahl entzündlicher Akneefflorescenzen reduziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Arachidonsäuremetabolismus bei Aknepatienten auf der gesamten Haut erhöht ist. Ursächlich hierfür ist eine flächendeckend erhöhte Aktivierung der Arachidonat-5-Lipoxygenase, welche die Arachidonsäure zu Leukotrienen oxidiert (31).

- Propionibacterium acnes

Propionibacterium acnes gehört zur Standortflora der Haut (32). Es findet sich als dominierende Bakterienart in den Haarfollikeln. Seborrhö und follikuläre Hyperkeratose können eine Vermehrung dieser Bakterien auslösen bzw. begünstigen (33).
An der Oberfläche von menschlichen Monozyten und auch Keratinozyten befinden sich Rezeptoren, die durch Propionibacterium acnes aktiviert werden können. Propionibacterium acnes kann so abhängig vom Subtyp in Keratinozyten via Toll Like Rezeptor-2 die Chemokin/Zytokin-Synthese stimulieren, welche wiederum die Makrophagen zu einer Bildung von IL-12 und IL-8 anregt und so zu einer chemotaktischen Wirkung auf neutrophile Granulozyten führt. Toll-like-Rezeptor-2 und -4 sowie CD14 werden ebenfalls in Sebozyten exprimiert (34, 35).
Dort hat eine Erkennung des bakteriellen Antigenen Lipopolysaccharid die Induktion der Stearoyl-Coenzym-Desaturase zur Folge und die Synthese von Palmitoleat und Oleat sowie natürlicher antibakterieller Peptide wie zum Beispiel beta-Defensin-2, Cathelicidin und Psoriasin. Diese Stoffe besitzen eine starke antibakterielle Aktivität.
Der Aufbau eines Biofilms, nicht die Bakterien alleine, kann zu einem späteren Zeitpunkt, wenn es zu einem bedeutenden follikulären Wachstum kommt, zu einer Entzündungsreaktion beitragen (28).

- Vererbung

Akne kommt familiär gehäuft vor. Kinder deren Eltern Akne hatten, haben eine um 50% erhöhte Wahrscheinlichkeit ebenfalls an Akne zu erkranken. Vermutlich sind an der Vererbung unterschiedliche Gene beteiligt, wie die Gene zur Regulierung des Androgenhaushaltes. Als Beispiel hierfür sei die 21-Hydroxylase angeführt (8).

- Ernährung und Akne

Die Rolle der Ernährung bei der Akneentstehung ist umstritten. Eine Verwestlichung der Ernährung, gekennzeichnet durch eine geringere Aufnahme von ω3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen zu Gunsten einer höheren Aufnahme proinflammatorischer ω6-Fettsäuren scheint jedoch bei einigen Bevölkerungen wie den indigenen Völkern des nördlichen Polarkreises, Chinesen und den Einwohnern der Okinawa-Inseln zu einer Häufung der Akneerkrankten zu führen (36).

- Rauchen und Akne

Capitanio et al. (37) konnten eine postpubertäre Acne comedonica als eine Akneform bei rauchenden Frauen nachweisen und Schäfer et al. (38) wiesen eine klare Assoziation zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten und Akneschweregrad nach. Es existieren jedoch auch Studien, die keinen (39) bzw. einen negativen (40) Zusammenhang zwischen Akne und Rauchen nachweisen.

Zigarettenrauch enthält hohe Mengen an Arachidonsäure und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, welche einen Phosplipase-A2-abhängigen Signalweg initiieren und somit die proentzündliche Wirkung von Arachidonsäure verstärken können. Zusätzlich nehmen Raucher häufiger Nahrung auf, welche reich an gesättigten und arm an ungesättigten Fettsäuren ist. Dies führt zu einer niedrigeren Konzentration von Linolsäure bei Rauchern (10, 41-43).

1.2.3 Klinische Varianten und Merkmale der Acne vulgaris

Der im normalen Sprachgebrauch verwendete Begriff „Akne“ bezeichnet die Akne vulgaris. Sie betrifft zumeist das Gesicht (in 99% der Fälle), kann aber auch den Rücken (60%) und die Brust (15%) betreffen (44).

Das klinische Bild ist weitläufig und reicht von milder, komedonaler Akne bis hin zu einer aggressiven, fulminanten Erkrankung mit tiefen Entzündungen, Knoten und in manchen Fällen sogar systemischen Symptomen (4).

- Acne comedonica

Klinische, nicht inflammatorische Läsionen entwickeln sich aus subklinischen Mikrokomedonen, die nur in histologischen Proben sichtbar werden und mit dem bloßen Auge nicht erkennbar sind (2). Die Bezeichnung „nicht inflammatorische Läsionen“ umfasst offene Komedonen die schwarz erscheinen, da sie Melanin enthalten, sowie geschlossene Komedonen, die weiß erscheinen. Die Komedonen können sich entzünden und dann Pusteln, Papeln oder Knoten bilden (45).

- Acne papulopustulosa

Die Mehrzahl der Patienten zeigt eine Mischung aus nicht inflammatorischen (NIL) und inflammatorischen Läsionen (IL) (46). Inflammatorische Läsionen entstehen aus Mikrokomedonen oder geschlossenen Komedonen und können oberflächlich oder tief

sitzen (45). Papeln und Pusteln sind oberflächliche inflammatorische Läsionen (5mm oder weniger im Durchmesser). Als inflammatorische Maculae werden sich zurückentwickelnde Läsionen bezeichnet. Sie können für mehrere Wochen bestehen und tragen zum generellen inflammatorischen Erscheinungsbild der Acne papulopustulosa maßgeblich bei (46).

- Acne conglobata/nodularis

Das klinische Erscheinungsbild von Acne conglobata ist charakterisiert durch mehrere in Gruppen stehende Komedonen inmitten von inflammatorischen Papeln und Pusteln sowie schmerzempfindlichen kleinen und großen Knoten. Kleine Knoten sind harte, tief sitzende inflammatorische Läsionen über 5 mm Durchmesser, die meist schmerzhaft sind und mehrere Monate brauchen um abzuheilen. Große Knoten sind größer als 1 cm und bilden häufig schmerzhafte Läsionen mit Abszessbildung durch Gewebeeinschmelzung und Fistelöffnung und heilen nur unter Narbenbildung ab. Acne conglobata tritt selten auf, dann aber mit schwerem Verlauf, teilweise mit systemischen Symptomen. Die meisten Patienten mit Acne conglobata sind männliche Erwachsene in der 3. bis 6. Lebensdekade (4, 45).

1.2.4 Klassifizierungssysteme von Acne vulgaris

Es existieren über 25 unterschiedliche Methoden zur Klassifikation und Einteilung der Schweregrade von Akne. Da die meisten Methoden zur Beurteilung der Krankheitsaktivität nicht validiert sind, lassen sich folglich die Ergebnisse aus verschiedenen Studien nicht direkt vergleichen (47). Im Folgenden sollen lediglich die wichtigsten Einteilungen chronologisch vorgestellt werden, eine einheitliche Methode existiert nicht.

- Einteilung nach Plewig und Kligman

Bei der Einteilung nach Plewig und Kligman wird zwischen Acne comedonica, der Acne papulopustulosa und der Acne conglobata unterschieden. Maßgeblich für die Einteilung ist hier die im klinischen Bild vorherrschende, aber nicht ausschließlich auftretende Effloreszenz. So treten zum Beispiel bei der Acne papulopustulosa überwiegend Papeln und Pusteln auf. Es können jedoch auch Komedonen auftreten, welche sonst bei der Acne comedonica überwiegen. Bei der Acne comedonica und der Acne

papulopustulosa wird zudem zusätzlich eine numerische Einteilung vorgenommen, d.h. diese Akneformen werden weiter in vier Schweregrade unterteilt. Die Acne conglobata, welche sich durch tiefe Knoten, Fisteln sowie narbige Abheilungen mit Hyperpigmentierung auszeichnet, ist die schwerste Form der Akne, sie wird nicht weiter in Schweregrade aufgeteilt (48).

- Leeds-Klassifikation

Bei der Einteilung nach Leeds wird im Wesentlichen zwischen zwei Methoden unterschieden. Zum einen wird die Einteilung in einen bestimmten Schweregrad vorgenommen, zum anderen die zahlenmäßige Erfassung der Läsionen durch Auszählen ebendieser.

Die Schweregradeinteilung ordnet dem sich präsentierenden klinischen Bild der Akne einen Schweregrad von 0 bis 10 zu, diese werden weiterhin in sieben Subgruppen zwischen 0 und 2 eingeteilt. Bei der Einteilung in die einzelnen Schweregrade orientiert man sich anhand von fotografischen Abbildungen. Neben der fotografischen Auswertung erfolgt zudem die Palpation der Läsionen. Bei der Auszählung der Läsionen werden entzündliche und nicht-entzündliche Läsionen, einschließlich oberflächliche Papeln und Pusteln tiefer entzündlicher Läsionen und Makulae direkt gezählt. Die überarbeitete Einteilung nach Leeds beinhaltet zudem numerische Klassifizierungen für den Rücken und die Brust (49, 50).

- Einteilung der „Consensus Conference on Acne Classification“

Im Jahre 1990 ging aus der American Academy of Dermatology eine Gruppe von Dermatologen hervor, die später die „Acne Consensus Conference“ bildeten, um ein einheitliches, reproduzierbares System zur Klassifikation der Akne zu finden. Ziel war es, eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zu ermöglichen und die Befunddokumentation im klinischen Alltag zu vereinfachen. Nach dieser Klassifikation wird Akne in zwei Gruppen eingeteilt: Die nicht- inflammatorische Akne mit offenen und geschlossenen Komedonen, die nur dann einen schweren Verlauf nimmt, wenn besonders große Läsionen in hoher Zahl vorhanden sind, die sich zudem noch großflächig ausgebreitet haben. Unterschieden wird diese Form von der inflammatorischen Akneform mit Papeln, Pusteln und Knoten, die weiter in eine milde, mäßige und schwere Form eingeteilt wird (51).

- Das „Global Acne Grading System“

In einer 1997 veröffentlichten Arbeit von Doshi et al. wurde ein neues Klassifizierungssystem vorgestellt, welches die Vorzüge der bis dahin existierenden Schemata zur Einteilung der Schweregrade vereinen sollte. Durch die Einführung des Systems versprach man sich eine Verbesserung der Praktikabilität im klinischen Alltag durch geringeren Aufwand und Verbesserung des Zeitmanagements.

Das System benennt 6 definierte Stellen im Gesicht, am Rücken und am Brustkorb, denen Faktoren von eins bis sechs zugeordnet werden. Jede einzelne dieser Stellen wird daraufhin mit einem Gradienten von 0 bis 4 bewertet (0= keine Läsion, 1= ein oder mehr Komedone, 2= eine oder mehr Papeln, 3= eine oder mehr Pusteln, 4= einer oder mehr Knoten). Der Faktor der Stelle wird dann mit dem Gradienten multipliziert. Anschließend wird durch die Summierung aller daraus resultierenden Ergebnisse der sogenannte „Global Score“ gebildet und es kann je nach Punktzahl eine Einteilung der Akne in Schweregrade erfolgen: 0 = keine Akne; 1-18 = milde Akne; 19-30 = mäßige Akne; 31-38 = schwere Akne; über 39 = sehr schwere Akne (52).

- Klassifikation der „Global Alliance“

Eine vereinfachte Form der Klassifizierung der Akneschweregrade wurde 2003 von der „Global Alliance“ beschrieben um bessere Ergebnisse bei der Behandlung der Akne zu erzielen. (53) Diese Klassifizierung wurde für die klinische Praxisanwendung entwickelt, eine Einteilung wird mittels fotografischer Abbildungen sowie den Beschreibungen von fünf Kategorien vorgenommen, welche mit den Abbildungen einhergehen. Die Einteilung erfolgt somit nach dem klinischen Erscheinungsbild in milde Acne comedonica, milde Acne papulopustulosa, mäßige Acne papulopustulosa, mäßige Acne nodularis sowie schwere Acne nodularis/conglobata (4).

- Klassifikation der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie

2012 erschien die Europäische S3 Leitlinie für Aknetherapie (4). Die in dieser Leitlinie angewendete Klassifikation findet auch in dieser Arbeit Verwendung. Diese klinische Klassifikation verwendet vier Bezeichnungen für Akne: Acne comedonica, milde bis mäßige Acne papulopustulosa, schwere Acne papulopustulosa/moderate Acne nodularis und schwere Acne nodularis/Acne conglobata

Die Autoren der Leitlinie versuchten, bereits bestehende Klassifikationssysteme in dieser Einteilung mit abzubilden, da diese untereinander nur schwer vergleichbar sind (4).

1.3 Behandlung der Acne vulgaris

Im Folgenden sind die Medikamente aufgeführt, die gemäß der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) für die Behandlung der Acne vulgaris, welche nach genannter Klassifikation eingeteilt ist, empfohlen sind. (Tabelle 1):

Tabelle 1: Behandlung von Akne vulgaris gemäß der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4)

<table>
<tr><th></th><th>Acne comedonica</th><th>Milde bis mäßige Acne papulopustulosa</th><th>Schwere Acne papulopustulosa/Mäßige Acne nodularis</th><th>Schwere Acne nodularis/Acne conglobata</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Hoher Empfehlungsgrad</td><td rowspan="2">-</td><td>Adapalen + BPO (f.k.)</td><td rowspan="2">Isotretinoin</td><td rowspan="2">Isotretinoin</td></tr>
<tr><td>BPO + Clindamycin (f.k.)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Mäßiger Empfehlungsgrad</td><td rowspan="4">Topische Retinoide</td><td>Azelainsäure</td><td>Systemisches Antibiotikum + Adapalen</td><td rowspan="4">Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure</td></tr>
<tr><td>BPO</td><td>Systematisches Antibiotikum + Azelainsäure</td></tr>
<tr><td>Topische Retinoide</td><td rowspan="2">Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO (f.k.)</td></tr>
<tr><td>Systemisches Antibiotikum + Adapalen</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Niedriger Empfehlungsgrad</td><td>Azelainsäure</td><td>Blue light</td><td rowspan="7">Systemisches Antibiotikum + BPO</td><td>Systemisches Antibiotikum + BPO</td></tr>
<tr><td rowspan="7">BPO</td><td>Orales Zink</td><td>Systemisches Antibiotikum + Adapalen</td></tr>
<tr><td>Topisches Erythromycin + Isotretinoin (f.k.)</td><td rowspan="5">Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO (f.k.)</td></tr>
<tr><td>Topisches Erythromycin + Tretinoin (f.k.)</td></tr>
<tr><td>Systemisches Antibiotikum + BPO</td></tr>
<tr><td>Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure</td></tr>
<tr><td>Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO (f.k.)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Alternative für weibliche Patienten</td><td rowspan="2">-</td><td rowspan="2">-</td><td>Antiandrogene + topische Therapie</td><td rowspan="2">Antiandrogene + Systemische Antibiotika</td></tr>
<tr><td>Antiandrogene + Systemische Antibiotika</td></tr>
</table>

f.k.: fixe Kombination; BPO: Benzylperoxid

Da sich diese Arbeit auf die Behandlung der milden bis mäßigen Acne papulopustulosa bezieht und nur Medikamente mit hohem bis mäßigem Empfehlungsgrad untersucht wurden, werden auch nur diese Medikamente im Folgenden näher vorgestellt.

1.3.1 BPO

BPO ist ein topisches Aknetherapeutikum, welches einen hohen Empfehlungsgrad für die Behandlung der milden bis mäßigen Acne papulopustulosa in Kombination mit Adapalen oder Clindamycin aufweist und einen mäßigen Empfehlungsgrad für die Verwendung als topisches Monotherapeutikum (4).

BPO ist eine oxidierende Substanz und bewirkt die Entwicklung freier Radikale. Es wirkt bakterizid auf Propionibakterium und Staphylococcus epidermidis und führt so zur Verminderung der Bakterienzahl und zur Besserung der entzündlichen Akneläsionen (54). Es wird vorzugsweise im Zusammenhang mit topischen Antibiotika eingesetzt, da es die Resistenzinduktion von P. acnes unter länger andauernder Antibiotikatherapie verhindert und selbst keine Resistenzen verursacht (55).

BPO ist erhältlich als Gel, Lotion, Creme, und in Seifenform sowie als Waschlösung. Nebenwirkungen wie Irritation und Schuppung, Stechen, Brennen, Trockenheit und Juckreiz können auftreten, ferner wird ein Ausbleichen der Haare und der Kleidung unter BPO Therapie beschrieben (54).

1.3.2 Azelainsäure

Azelainsäure wird mit mäßigem Empfehlungsgrad für milde bis mäßige Acne papulopustulosa empfohlen. Es wird als Monotherapeutikum angewendet (4).

Azelainsäure ist eine Dicarbonsäure die antimikrobiell und antiinflammatorisch wirkt. Durch seine antikeratinisierenden Effekte in der Spätphase der Keratinisation wirkt es ebenfalls komedolytisch und antikomedogen (10, 54).

Als Nebenwirkung bei der Behandlung mit Azelainsäure kann es zur Abschuppung der Haut kommen (54).

1.3.3 Topische Retinoide

Im Wesentlichen sind es drei Substanzklassen, die zu den topischen Retinoiden gezählt werden: Tretinoin, Isotretinoin und Adapalen.

Topische Retinoide werden als Monotherapie mit mäßigem Empfehlungsgrad für die Behandlung der milden bis mäßigen Acne papulopustulosa empfohlen. Als Kombinationstherapie wird Adapalen zusammen mit BPO mit hohem Empfehlungsgrad

und Adapalen in Kombination mit einem systemischen Antibiotikum mit mäßigem Empfehlungsgrad empfohlen (4).

Topische Retinoide wirken komedolytisch, antikomedogen und antiinflammatorisch. Durch die Normalisierung der Abschuppung des follikulären Epithels fördern sie den Abfluss der bereits existierenden Komedonen und verhindern die Bildung neuer Mikrokomedonen. Dadurch wird das follikuläre Mikromileu wiederhergestellt und somit das Wachstum der Propionibakterien und die Ruptur der Komedonen in das Umgebungsgewebe verhindert (54).

Tretinoin, die Referenzsubstanz der unterschiedlichen Retinoide, ist in verschiedenen Grundlagen wie Creme, Lotion oder Lösung erhältlich. Die Konzentration variiert zwischen 0,01% und 0,1%. Als Nebenwirkung, insbesondere bei mehrmaliger Anwendung am Tag, können lokale Irritationen mit Erythem, Schuppung und Brennen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung nach 8-14 Tagen zunächst zu einer Befundverschlechterung der Akne führen kann, die sich im Verlauf aber wieder zurückbildet. Tretinoin hat eine phototoxische Wirkung, sodass der Einsatz von Sonnenschutzmitteln notwendig ist (54).

1.3.4 Topische Antibiotika

Topische Monotherapien mit Antibiotika werden für milde bis mäßige Acne papulopustulosa nicht empfohlen. Für die Kombination von Clindamycin mit BPO besteht jedoch ein hoher Empfehlungsgrad. Dabei wirkt Clindamycin bakteriostatisch und bakteriozid durch die Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Es führt zur Elimination sensibler Bakterien wie P. acnes. Da Clindamycin gut gewebegängig ist, penetriert es in den Komedo und wirkt dort antiinflammatorisch und leicht antikomedogen. Clindamycin sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Es wird empfohlen, Clindamycin solange ein- bis zweimal täglich aufzutragen, bis das pustulöse Stadium sicher aufgehört hat (10).

1.3.5 Systemische Antibiotika

Zum Einsatz kommen Tetrazykline (Tetracyclin, Doxycyclin und Lymecyclin). Systemische Antibiotika werden nur in Verbindung mit Adapalen für milde bis mäßige Acne Papulopustulosa mit mäßigem Empfehlungsgrad empfohlen (4).

Sie erzielen durch die Wachstumshemmung von Propionibakterien eine gute Wirkung bei entzündlichen Akneläsionen. Unter der Behandlung mit diesen Antibiotika können

zahlreiche Nebenwirkungen auftreten, unter anderem gastrointestinale Beschwerden, vaginale Kandidose und bakterielle Resistenzen (54).

1.4 Adherence und Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten

Akne ist eine Erkrankung, die häufig in einer Lebensphase auftritt, die für die Persönlichkeitsentwicklung eines Menschen eine wichtige Rolle spielt (3). Die Erkrankung geht oft mit Ängsten, Depressionen und anderen schwerwiegenden psychischen Problemen einher, korreliert dabei jedoch nicht immer mit der eigentlichen klinischen Ausprägung. Sie kann die Lebensqualität der Betroffenen ähnlich stark wie eine lebensbedrohliche oder entstellende Erkrankung beeinträchtigen (56).

Einerseits ist die Adherence bei der Behandlung von Akne ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg andererseits ist die Adherence bei der Behandlung der Akne bei Jugendlichen oft schlecht und unzureichend (57). Eine geringe Adherence stellt den wichtigsten Faktor für ein Therapieversagen dar (58).

Bei der Behandlung von Akne ist eine gute Arzt-Patienten-Beziehung eine wichtige Voraussetzung, um die individuelle psychische Situation des Patienten besser zu verstehen. Das subjektive Empfinden der Erkrankung und die Erwartungen an eine Therapie sollten dabei berücksichtigt werden. Dadurch kann letzten Endes die Patientenbindung und somit die Adherence erhöht werden (56). In einem ausführlichen Gespräch zwischen Arzt und Patient sollten die Therapieziele festgelegt bzw. die Kriterien eruiert werden, nach denen für den Patienten ein subjektiver Behandlungserfolg eintritt. Hierbei kann neben der Wirksamkeit und der Tolerabilität der einzelnen Therapeutika in Zukunft auch die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Medikamente eine wichtige Rolle spielen. Leider wird jedoch diese in Reviews und Leitlinien zur Aknetherapie bisher nicht als Endpunkt berücksichtigt.

2. Methoden

Dieser systematische Review beschäftigt sich mit der Zusammenfassung von Daten über die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten. Die dabei in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus direkten Vergleichsstudien zu Therapien, die in der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) mit mittlerem bis hohem Empfehlungsgrad für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Acne papulopustulosa empfohlen werden.

Der Primäre Endpunkt dieser Arbeit war die Erhebung von Daten über die Zeit bis zum Wirkungseintritt (ZW) von Aknemedikamenten. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt wurde definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zu einer 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der inflammatorischen Läsionen (ZW-IL25).

Des weiteren wurden sekundäre Endpunkte festgelegt wie die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur 25%igen Reduktion der nicht inflammatorischen Läsionen (ZW-NIL25) sowie die Zeit von Behandlungsbeginn bis zu einer 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl von inflammatorischen (ZW-IL50) und nicht-inflammatorischen Läsionen (ZW-NIL50).

2.1 Literaturrecherche

Zunächst wurden alle relevanten Studien zum Thema Aknetherapie, welche bis März 2010 erschienen waren, anhand der systematischen Literaturrecherche, die bereits für die Europäische S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) durchgeführt wurde, identifiziert. Für den Zeitraum vom 1. April 2010 bis 12. Juni 2013 wurde eine Update-Recherche durchgeführt, bei der systematisch Medline und Embase unter Benutzung von OvidSP durchsucht wurden. Die Suchworte waren „Acne“ und alle Medikamente, die für dieses Review relevant waren (Tabelle 2). Dazugehörige MeSH und Emtree-terms wurden ebenfalls gesucht.

Tabelle 2: Therapieempfehlungen mit hohem und mittlerem Empfehlungsgrad für leichte bis mittelschwere Acne papulopustulosa

	Leichte bis mittelschwere Acne papulopustulosa
Hoher Empfehlungsgrad	Adapalen + BPO (f.k.)
	BPO + Clindamycin (f.k.)
Mittlerer Empfehlungsgrad	Azelainsäure
	BPO
	Topisches Retinoid
	Systemisches Antibiotikum + Adapalen

BPO: Benzylperoxid; f.k.: fixe Kombination; systemische Antibiotika: Tetracyclin, Doxycyclin, Lymecyclin; Topische Retinoide: Tretinoin, Isotretinoin, Adapalen, Tazarotene

Folgende Kriterien, die zum Ausschluss von Studien führten, wurden analog zu den Ausschlusskriterien der Europäischen Leitlinie für Aknetherapie (4) festgelegt:

- Die Studien befassen sich nicht mit dem Management aktiver Akne
- Mehr als 20% der Patienten haben Chlorakne, Acne veneta, Acne fulminans, Acne necroticans, Acne agminata oder Rosacea
- Patienten wichen von der Baseline ab (weisen keine Acne papulopustulosa au)
- Kein originales bzw. ursprüngliches Datenmaterial
- Artikel nicht auf Englisch oder Deutsch
- Weniger als 10 Patienten pro Studienarm

Außerdem mussten folgende Kriterien als Voraussetzung zur Verwendung in diesem Review erfüllt sein:

- Randomisierte, direkte Vergleiche von Aknemedikamenten bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Acne papulopustulosa, keine Placebo-kontrollierten Studien
- Die initiale mittlere Anzahl von IL und/oder NIL musste für jeden Studienarm angegeben werden
- Die Ergebnisse mussten für die mittlere Anzahl von IL und/oder NIL zu mindestens zwei Zeitpunkten angegeben werden mit einem Zeitintervall, das 4 Wochen nicht überschreiten durfte

2.1.1 Arbeitsschritte

In einem ersten Schritt wurden die schon für die europäische S3 Leitlinie für Aknetherapie verwendeten Studien auf die für dieses Review relevanten Medikamente durchsucht und die entsprechenden Studien ausgewählt. Für die Update-Recherche wurden zunächst die Abstracts gescreent und überprüft, ob diese bezüglich der in den Arbeiten eingeschlossenen Medikamente und der Akneform (Acne papulopustulosa) für dieses Review relevant waren.

Anschließend wurden für die ausgewählten Studien die Volltexte aufgesucht und mit den Ein- und Ausschlusskriterien verglichen. Daraufhin wurde bei relevanten Studien mit der Datenextraktion begonnen. Diese Schritte wurden jeweils von zwei Untersuchern unabhängig durchgeführt (Greta Starke und Anja Jacobs). Jeder Teilschritt wurde abgeglichen und etwaige Unterschiede durch Diskussion oder durch einen dritten Untersucher (Stefanie Rosumeck) überprüft und gegebenenfalls vervollständigt.

2.2 Datenerhebung

Bei einigen wenigen Studien konnten die benötigten Daten (Anzahl der IL und NIL zu unterschiedlichen Zeitpunkten) direkt aus dem Text oder aus Tabellen im Text entnommen werden.

In der Mehrzahl der Fälle wurde die Anzahl der IL und NIL zu unterschiedlichen Zeitpunkten jedoch in Form von Graphen angegeben und musste abgelesen werden. In diesen Fällen wurde die Engauge Digitizer Software, Version 4.1 zum Auslesen der Graphen genutzt.

2.2.1 Engauge

Die Engauge-Software wird dazu verwendet, Werte aus einem Graphen abzulesen. Dafür wird das Bild des auszulesenden Graphen im jpeg-Dateiformat in dem Programm geöffnet. Engauge bietet nun die Möglichkeit, die Achsen zu skalieren und jeden Punkt des Graphen bzw. des Diagrammes abzulesen. Die Engauge-Software wurde erstmals in einem ähnlichen Forschungsprojekt über Psoriasis verwendet. Die mittlere Abweichung der ausgelesenen Daten gegenüber Daten im Text und in Tabellen zeigte sich dort als so geringfügig, dass sie vernachlässigbar war (0,24%) (59).

2.3 Datenanalyse

Um Daten zu erhalten, aus denen die Zeit bis zur 25%igen bzw. 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL hervorging, waren folgende Schritte nötig:

a) Die Anzahl der IL bzw. der NIL zu Studienbeginn und zu mindestens zwei anderen Zeitpunkten im Verlauf mussten bekannt sein. Die Zahlen wurden entweder aus dem Text oder der Tabelle ausgelesen oder mittels der Engauge-Software erfasst.
b) Anschließend wurde daraus die prozentuale Reduktion zu den angegeben Zeitpunkten errechnet.

Um die Zeit bis zur 25%igen bzw. 50%igen Reduktion zu erfassen, wurde von einer linearen Gleichung ausgegangen. Mit zwei Werten, zwischen denen die 25%ige bzw. 50%ige Reduktion liegen musste, und den dazugehörigen Zeitwerten konnte in einer linearen Gleichung die Zeit berechnet werden, in der die 25%ige bzw. 50%ige Reduktion stattgefunden haben musste.

2.4 Erfassung der Ergebnisse

Die so gewonnen Daten stammten aus Studien mit direkten Medikamentenvergleichen. Die Daten über die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Aknemedikamente aus den unterschiedlichen Vergleichen der eingeschlossenen Studien konnte gepoolt werden, wenn die Studienhomogenität es zuließ.

Als für den Patienten relevanten Zeitunterschied im Wirkungsbeginn der Aknemedikamente wurden von der Arbeitsgruppe, basierend auf klinischer Erfahrung und Expertenmeinung, vier Tage als ein Unterschied im Wirkungseintritt definiert.

2.4.1 Risiko für Verzerrung

Verzerrung ist ein systematischer Fehler im Design oder bei der Durchführung von Studien. Durch Verzerrung kann es zur Verfälschung von Studienergebnissen kommen. Daher wurde die Qualität jeder eingeschlossenen Studie mittels des Cochrane Risk of Bias Tool (60) erfasst und jede Studie bezüglich folgender Punkte untersucht:

a) Die Erstellung der Randomisierungs-Sequenz (Sequence generation)
b) Geheimhaltung der Behandlungsfolge, verdeckte Zuteilung (Allocation concealment)
c) Verblindung von TeilnehmerInnen und Personal, Verblindung bei der Endpunktbeurteilung (Blinding of participants, personnel and outcome assessors

d) Unvollständige Daten für Endpunkte (Incomplete outcome data)
e) Selektive Berichterstattung (Selective outcome reporting)
f) Andere Formen von Verzerrung (Other source of bias)

Für jeden dieser Punkte wurde das Risiko für die Verzerrung der Studienergebnisse eingeschätzt (geringes, unklares oder hohes Risiko).

3. Ergebnisse

3.1 Identifikation der Literatur

- **Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche, die im Rahmen der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) durchgeführt worden war, hatte Studien mit einem Erscheinungsdatum bis einschließlich März 2010 berücksichtigt. Für die vorliegende Arbeit wurden Titel und Abstracts der 283 für die Europäische S3 Leitlinie identifizierten Studien im Hinblick auf direkte Vergleiche von Medikamenten durchgesehen, hieraus ergab sich, dass 56 Studien im Volltext auf die zuvor definierten Einschlusskriterien geprüft und letztendlich 23 Studien eingeschlossen wurden.

Die daraufhin durchgeführte Updaterecherche für den Zeitraum von April 2010 bis Juni 2013 ergab 314 weitere Treffer. Nachdem auch hier alle Abstracts durchgesehen waren, wurde eine weitere Publikation identifiziert und somit insgesamt 24 Studien eingeschlossen (Abbildung 1: Literaturrecherche).

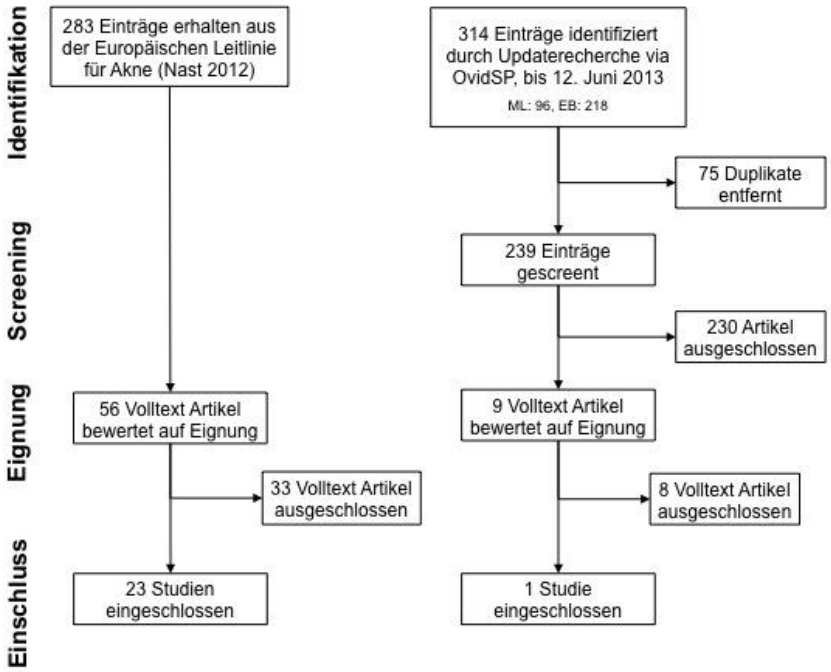


Abbildung 1: Literaturrecherche

ML: Medline; EB: Embase

- **Kontaktierung von Autoren**

In fünf Studien ergaben sich während der Volltextanalyse Unklarheiten bezüglich der Verwendung des Mean bzw. des Median sowie von Baseline-Daten und der Nummerierung von Graphen, woraufhin die Autoren kontaktiert wurden. In zwei Fällen führte eine fehlende Rückmeldung der Autoren zum Ausschluss der Studie. Eine Studie enthielt keine Kontaktinformation und auch die Kontaktierung des Journals, in der die Studie veröffentlicht wurde, führte zu keinem Ergebnis. Bei zwei Studien führte die Kontaktaufnahme zu einer Antwort und nach Ergänzung der fehlenden Angaben, welche den Einschlusskriterien entsprachen, zum Einschluss der Studien (siehe Tabellenanhang 1)

- **Gründe für den Ausschluss von Studien**

Hauptgrund für den Ausschluss von Studien waren a) Therapeutika, die nicht wie in den Einschlusskriterien definiert, in der Europäischen Akne Leitlinie mit starker oder mittelstarker Empfehlung empfohlen wurden und b) der Vergleich von Therapeutika gegen Plazebos, ohne Verum-Vergleichtherapie (keine „head-to-head“ Studien). In der Volltextanalyse wurden insgesamt 41 Studien ausgeschlossen, Detailübersicht für alle Ausschlussgründe siehe Tabellenanhang 2.

- **Eingeschlossene Studien**

Die eingeschlossenen Studien enthielten Daten zum direkten Vergleich folgender Medikamente:

Adapalen, Tretinoin, Isotretinoin, Benzylperoxid (BPO), Adapalen in Kombination mit BPO sowie Clindamycin in Kombination mit BPO. Siehe hierzu Tabelle 3.

Tabelle 3: Identifizierte Vergleiche

	Adapalen	Tretinoin	Isotretinoin	BPO	Adapalen/BPO	Clindamycin/BPO
Adapalen	x	x	x			x
Tretinoin	x	x	x	x		
Isotretinoin	x	x		x		x
BPO		x	x	x		x
Adapalen/BPO				x		x
Clindamycin/BPO	x			x	x	x

BPO: Benzylperoxid

Studien zu direkten Vergleichen von systemischen Antibiotika in Kombination mit topischem Adapalen und von Azelainsäure mit anderen eingeschlossenen Medikamenten hielten den Einschlusskriterien nicht stand und konnten daher in diesem systematischen Review nicht berücksichtigt werden.

Die Studiencharakteristika werden im Anhang dieser Arbeit in tabellarischer Form für jede der eingeschlossenen Studien aufgeführt. Siehe hierzu Tabellenanhang 3.

3.2 Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten

Im Folgenden soll nun jede der eingeschlossenen Studien vorgestellt und die Ergebnisse dargestellt werden. Für jeden Vergleich werden zunächst die ermittelten Zeiten, bis eine 25%ige und 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL erreicht wird, beschrieben. Weiterhin wird die Aussagekraft jeder Studie mittels des Cochrane Risk of Bias Tools (60) beurteilt. Die Ergebnisse mitsamt der Einschätzung des Bias werden außerdem im Anhang veranschaulicht dargestellt. Siehe hierzu Tabellenanhang 4.

In Abbildungsanhang 1, Abbildungsanhang 2 und Abbildungsanhang 3 werden die Ergebnisse zusätzlich Endpunktspezifisch angegeben jeweils für die ZW-IL25, ZW-NIL25, ZW-IL50/ZW-NIL50.

3.2.1 Unterschiedliche BPO Konzentrationen

Tabelle 4: Vergleich unterschiedlicher BPO Konzentrationen

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N ran-domised per group	TOA NIL		TOA IL		Com-ments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
BPO vs. BPO								
Mills 1986	(a) BPO 2.5% gel BID	8	26	no data	no data	1,6	5,4	-
	(b) BPO 5% gel BID		27	no data	no data	1,6	6,5	
	(c) BPO 2.5% gel BID		25	no data	no data	2,8	not achieved within 8 w	
	(d) BPO 10% gel BID		25	no data	no data	2,6	not achieved within 8 w	

Red, reduction; w, weeks; BID, twice daily

Mills et al. (61) vergleichen 2,5%iges mit 5%igem BPO und 2,5%iges BPO mit 10%igem BPO (siehe Tabelle 4). Die Studiendauer beträgt 8 Wochen. Insgesamt werden 103 Personen in 4 Gruppen randomisiert: Gruppe a (BPO 2,5%) = 26 Personen, Gruppe b (BPO 5%) = 27 Personen; für den zweiten Vergleich sind in Gruppe c (BPO 2,5%) = 25 Personen, in Gruppe d (BPO 10%) = 25 Personen. Die Studie liefert Daten über den Wirkungseintritt für die Zeit bis eine 25%ige bzw. 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist. NIL werden in dieser Studie nicht untersucht.

Die ZW-IL25 beträgt sowohl bei 2,5%igem BPO als auch bei 5%igem BPO jeweils 1,6 Wochen. Bezüglich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ergibt sich für diesen Vergleich eine geringere Zeitspanne mit 2,5%igem BPO als mit 5%igem BPO (5,4 vs. 6,5 Wochen).

Keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die ZW-IL25 zeigt der Vergleich von 2,5%igem BPO mit 10%igem BPO (2,8 und 2,6 Wochen). Innerhalb des achtwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL für den Vergleich von 2,5%igem mit 10%igem BPO nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information über das Vorgehen bei der Randomisierung, das Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung der Patienten als sehr gering eingeschätzt.

3.2.2 BPO vs. Topische Retinoide

Zwei Studien liefern Daten über den Vergleich von BPO mit topischen Retinoiden wie Tretinoin und Isotretinoin.

3.2.2.1 BPO vs. Tretinoin

Tabelle 5: Vergleich von BPO mit Tretinoin

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N ran-domised per group	TOA NIL		TOA IL		Com-ments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Tretinoin vs. BPO								
Lyons 1978	(a) Tretinoin 0.1% cream (QD or BID)	8	62	2,0	5,4	4,3	not achieved within 8 w	-
	(b) BPO 5% acetone gel (QD or BID)		59	1,9	4,9	1,1	3,2	
	(c) BPO 5% alcohol gel (QD or BID)		38	no data	no data	no data	no data	

Red, reduction; w, weeks; BID, twice daily; QD, every day

Lyons et al. (62) vergleichen 0,1%iges Tretinoin mit 5%igem BPO-Gel als Aceton-Formulierung sowie als Alkohol-Formulierung (siehe Tabelle 5). Die Studiendauer beträgt 8 Wochen. 159 Personen sind in drei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Tretinoin 0,1%) = 62 Personen, Gruppe b (BPO als 5%ige Aceton-Formulierung) = 59 Personen und Gruppe c (BPO als 5%ige Alkohol-Formulierung) = 38 Personen.

Die ZW-IL25 ist in dieser Vergleichsstudie mit BPO 5% (Aceton-Formulierung) kürzer als mit Tretinoin 0,1% (1,1 vs. 4,3 Wochen). Innerhalb des achtwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL mit dem 0,1%igem Tretinoin nicht erreicht, mit 5%igem BPO (Aceton-Formulierung) beträgt sie 3,2 Wochen.

Keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL zeigt der Vergleich von 0,1%igem Tretinoin mit 5%igem BPO als Aceton-Formulierung (2,0 und 1,9 Wochen). Die ZW-NIL50 beträgt für 0,1%iges Tretinoin 5,4 Wochen und für 5%iges BPO 4,9 Wochen. Für die 5%ige BPO-Alkohol-Formulierung sind keine Daten zur Reduktion der IL und NIL verfügbar.

Insgesamt wird die Studienqualität aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Erstellung der Randomisierungssequenz, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung der Patienten als sehr gering eingeschätzt. Die Validität der Studie wird zudem beeinträchtigt durch hohe Drop-Out-Raten (11,3% in Gruppe a (Tretinoin 0,1%)) ohne dass für diese eine adäquate Analyse (ITT) durchgeführt wurde und durch selektive Berichterstattung, da über Daten für die Reduktion der BPO 5% Alkohol-Formulierung nicht berichtet wird.

3.2.2.2 BPO vs. Isotretinoin

Tabelle 6: Vergleich von BPO mit Isotretinoin

First author/ year	Interventions	Study duration [weeks]	N ran-domised per group	TOA NIL		TOA IL		Com-ments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
BPO vs. isotretinoin								
Hughes 1992	(a) Isotretinoin 0.05% gel BID	12	25	5,2	not achieved within 12 w	9,8	not achieved within 12 w	-
	(b)BPO 5% gel BID		26	4,4	11,5	2,3	7,8	
	(c) Vehicle BID		26	not evaluated				

Red, reduction; w, weeks; BID, twice daily

Hughes et al. (63) vergleichen 0,05%iges Isotretinoin mit 5%igem BPO (siehe Tabelle 6). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 77 Personen in drei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Isotretinoin 0,05%) = 25 Personen, Gruppe b (BPO 5%) = 26 Personen, Gruppe c (Vehikel) = 26 Personen.

Bezüglich der ZW-IL25 ergibt sich für das 5%ige BPO eine geringere Zeitspanne als für das 0,05%ige Isotretinoin (2,3 vs. 9,8 Wochen). Die ZW-IL50 wird bei 0,05%igem Isotretinoin innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraums nicht erreicht, für das 5%ige BPO beträgt sie 7,8 Wochen.

Bezüglich der mittleren Anzahl der NIL wird bei 5%igem BPO weniger Zeit benötigt bis eine 25%ige Reduktion erreicht ist als bei der Behandlung mit 0,05%igen Isotretinoin (4,4 vs. 5,2 Wochen). Eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraums mit 0,05%igem Isotretinoin nicht erreicht, für das 5%ige BPO beträgt die Zeitspanne 11,5 Wochen.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Verblindung als mäßig bis gering eingeschätzt.

3.2.3 Topische Retinoide in unterschiedlichen Konzentrationen

Insgesamt wurden 11 Studien identifiziert die verschiedene topische Retinoide in unterschiedlichen Konzentrationen vergleichen.

3.2.3.1 Adapalen vs. Adapalen

Tabelle 7: Vergleich von Adapalen in unterschiedlichen Konzentrationen

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Adapalene vs. adapalene								
Pariser 2005	(a) Adapalene 0.3% gel QD	12	70	2,2	not achieved within 12 w	2,8	7,7	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		70	8,2	not achieved within 12 w	3,3	not achieved within 12 w	
	(c) Vehicle gel QD		74	not evaluated				

Red: Reduction; w: weeks; QD: Every day

Pariser et al. (64) vergleichen 0,3%iges Adapalen mit 0,1%igem Adapalen (siehe Tabelle 7). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 174 Personen in 3

Gruppen randomisiert: Gruppe a (Adapalen 0,3%) = 70 Personen, Gruppe b (Adapalen 0,1%) = 70 Personen, Gruppe c (Vehikel) = 74 Personen.

Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit 0,1%igem Adapalen nach 3,3 Wochen und mit 0,3%igem Adapalen nach 2,8 Wochen erreicht. Bezüglich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ergibt sich bei diesem Vergleich eine Zeitspanne von 7,7 Wochen bei 0,3%igem Adapalen. Mit 0,1%igem Adapalen wird eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraums nicht erreicht.

Die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht ist, ist geringer mit 0,3%igem Adapalen als mit 0,1%igem Adapalen (2,2 vs. 8,2 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird in dem zwölfwöchigen Untersuchungsintervall bei beiden Konzentrationen nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung als mäßig bis gering eingeschätzt. Zudem wird hinsichtlich fehlender Informationen zum Umgang mit den teilweise hohen Drop-out-Raten (21% in Gruppe a (Adapalen 0,3%) und 16% in Gruppe c (Vehikel) die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

3.2.3.2 Tretinoin vs. Tretinoin

Drei Studien vergleichen unterschiedliche Konzentrationen und Formulierungen von Tretinoin miteinander.

Tabelle 8: Vergleiche von Tretinoin in unterschiedlichen Konzentrationen

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Tretinoin vs. tretinoin								
Schäfer-Korting 1994	(a) Liposomal tretinoin 0.01% QD	10	10	1,5	3,4	2,4	not achieved within 10 w	split-face, baseline IL/NIL only for 4-cm quadrants on the cheeks
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		10	2,0	3,5	1,3	7,9	
	(c) Liposomal tretinoin 0.01% QD		10	2,0	4,0	1,9	3,8	
	(d) Tretinoin 0.05% gel QD		10	4,1	8,1	1,4	3,5	

Berger 2007	(a) Tretinoin microsphere gel 0.04% QD	12	78	5,5	not achieved within 12 w	5,6	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		78	7,9	not achieved within 12 w	5,3	not achieved within 12 w	
Webster 2009	(a) Tretinoin 0.05% gel QD	12	674	3,0	not achieved within 12 w	2,3	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		376	1,8	9,9	1,6	11,7	
	(c) Vehicle QD		487	not evaluated				

Red, reduction; w, weeks; QD, Every day

Schäfer-Korting et al. (65) vergleichen in einer Halbseitenvergleichsstudie 0,01%iges liposomales Tretinoin mit 0,025%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung sowie 0,01%iges liposomales Tretinoin mit 0,05%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung (siehe Tabelle 8). Die Studiendauer beträgt 10 Wochen. Insgesamt nehmen 20 Personen an diesem Halbseitenvergleich teil. 10 Personen tragen auf eine Gesichtshälfte 0,1%iges liposomales Tretinoin und auf die andere Gesichtshälfte 0,025%iges Tretinoin auf. Weitere 10 Personen tragen auf eine Gesichtshälfte 0,01%iges liposomales Tretinoin auf und auf die andere Gesichtshälfte 0,05%iges Tretinoin.

Der Vergleich von 0,1%igem liposomalen Tretinoin mit 0,025%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung ergibt eine geringere Zeitspanne bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL für das 0,025%ige Tretinoin in herkömmlicher Formulierung (2,4 vs. 1,3 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit dem 0,025%igen Tretinoin in herkömmlicher Formulierung nach 7,9 Wochen erreicht. Mit dem 0,1%igen liposomalen Tretinoin wird die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.

Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit dem 0,01%igen liposomalen Tretinoin nach 1,5 Wochen und mit dem 0,025%igen Tretinoin in herkömmlicher Formulierung nach 2 Wochen erreicht. Keine relevanten Unterschiede bezüglich der Zeit, bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird ergibt der Vergleich von 0,01%igem liposomalen Tretinoin mit 0,025%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung (3,4 vs. 3,5 Wochen).

Bei der anderen Patientengruppe in dieser Studie wird mit 0,01%igem liposomalen Tretinoin nach 1,9 Wochen und mit 0,05%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung nach 1,4 Wochen eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht. Bezüglich der Zeitspanne, bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, ergeben sich für diesen Vergleich keine relevanten Unterschiede (3,8 Wochen bei 0,01%igem liposomalen Tretinoin und 3,5 Wochen bei 0,05%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung).
Bezüglich der 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ergibt sich eine geringere Zeitspanne mit 0,01%igem liposomalen Tretinoin als mit 0,05%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung (2,0 vs. 4,1 Wochen). Ebenfalls weniger Zeit bis zu einer 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird bei der Behandlung mit 0,1%igem liposomalen Tretinoin im Vergleich mit 0,05%igem Tretinoin in herkömmlicher Formulierung benötigt (4,0 vs. 8,1 Wochen).
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Verblindung als mäßig bis gering eingeschätzt.

Berger et al. (66) vergleichen in ihrer Studie 0,04%iges Tretinoin mit 0,1%igem Tretinoin jeweils als Mikrosphären-Gel-Formulierung (siehe Tabelle 8). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 156 Personen 1:1 in zwei Gruppen mit jeweils 78 Personen randomisiert.
Die Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL zeigt für den Vergleich von 0,04%igem Tretinoin mit 0,1%igem Tretinoin keine relevanten Unterschiede (5,6 und 5,3 Wochen). Innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL mit beiden Medikamenten nicht erreicht.
Bei diesem Vergleich ergibt sich bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL eine geringere Zeitspanne mit 0,04%igem Tretinoin als mit 0,1%igem Tretinoin (5,5 vs. 7,9 Wochen). Innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL für beide Medikamente nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und zum Vorgehen bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt.

Webster et al. (67) vergleichen 0,05%iges Tretinoin in herkömmlicher Formulierung mit 0,1%igem Tretinoin als Microsphären-Gel-Formulierung (siehe Tabelle 8). Die

Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 1537 Personen in drei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Tretinoin 0,05%) = 674 Personen, Gruppe b (Tretinoin-Microsphären-Gel 0,1%) = 376 Personen, Gruppe c (Vehikel) = 487 Personen.

Die Zeitspanne bis zu einer 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ist bei Verwendung von 0,1%igem Tretinoin kleiner als bei 0,05%igem Tretinoin (1,6 vs. 2,3 Wochen). Die Zeit, in welcher eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, beträgt mit 0,1%igem Tretinoin 11,7 Wochen, mit 0,05%igem Tretinoin wird sie innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.

Bezüglich der 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ergibt sich im Vergleich eine geringere Zeitspanne mit 0,1%igem Tretinoin als mit 0,05%igem Tretinoin (1,8 vs. 3,0 Wochen). Die Zeit, in welcher eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird, beträgt mit 0,1%igem Tretinoin 9,9 Wochen und wird mit 0,05%igem Tretinoin innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen über das Vorgehen bei der Randomisierung sowie über das Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge als mäßig eingeschätzt.

3.2.3.3 Adapalen vs. Isotretinoin

Tabelle 9: Vergleich von Adapalen mit Isotretinoin

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Adapalene vs. isotretinoin								
Ioannides 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	40	2,1	3,8	2,1	6,5	-
	(b) Isotretinoin 0.05% gel QD		40	3,0	6,6	3,1	7,8	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Ioannides et al. (68) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,05%igem Isotretinoin (siehe Tabelle 9). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 80 Personen 1:1 in zwei Gruppen randomisiert.

Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit 0,1%igem Adapalen schneller erreicht als mit 0,05%igem Isotretinoin (2,1 vs. 3,1 Wochen). Auch die Zeitspanne, in der eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, ist bei Adapalen kürzer (6,5 vs. 7,8 Wochen).

Ebenfalls im Hinblick auf die Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ist Adapalen schneller (2,1 vs. 3,0 Wochen). Für die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ergibt sich ein ähnliches Resultat (3,8 vs. 6,6 Wochen). Insgesamt wird die Qualität dieser Studie aufgrund der fehlenden Verblindung und hoher Drop-out-Raten (10% in der Adapalen-Gruppe und 22,5% in der Isotretinoin Gruppe) bei nicht adäquater Per-Protocol-Analyse als mäßig eingeschätzt.

3.2.3.4 Adapalen vs. Tretinoin

Fünf Studien vergleichen 0,1%iges Adapalen mit Tretinoin in unterschiedlichen Konzentrationen und Formulierungen.

Tabelle 10: Vergleiche von Adapalen mit Tretinoin

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Adapalene vs. Tretinoin								
Nyirady 2001	(a) TMG 0.1% QD	12	94	11,8	not achieved within 12 w	3,4	not achieved within 12 w	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		92	10,5	not achieved within 12 w	3,7	not achieved within 12 w	
Ellis1998	(a) Adapalene 0.1% solution QD	12	149	2,7	8,3	4,9	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		146	3,9	9,6	5,1	not achieved within 12 w	
Grosshans 1998	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	52	0,9	no data	0,8	no data	-
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		53	1,0	no data	2,3	no data	
Cunliffe 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	10	204	5,2	not achieved within 10 w	8,4	not achieved within 10 w	-
	(b) Tretinoin 0.05% cream QD		205	2,4	9,9	7,6	not achieved within 10 w	
Cunliffe 1997	(a) Adapalene 0.1% QD	12	134	1,8	5,7	2,6	9,0	-
	(b) Tretinoin 0.025% QD		134	2,6	7,4	3,9	9,2	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Nyirady et al. (69) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,1%igem Tretinoin als Microsphären-Gel (siehe Tabelle 10). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt

werden 186 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Tretinoin-Microsphären-Gel 0,1%) = 94 Personen, Gruppe b (Adapalen 0,1%) = 92 Personen.
Im Hinblick auf die Zeit bis zu einer 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL zeigen sich im Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,1%igem Tretinoin als Microsphären-Gel keine relevanten Unterschiede (3,7 und 3,4 Wochen). Innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL nicht erreicht.
Beim Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,1%igem Tretinoin als Microsphären-Gel ergibt sich eine geringere Zeitspanne bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL bei Adapalen (10,5 vs. 11,8 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird bei diesem Vergleich innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes ebenfalls nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität dieser Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Aufgrund hoher Drop-out-Raten in der Tretinoin-Microsphären-Gel Gruppe (12,8%) und der Per-Protocol-Analyse ebendieser wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

Ellis et al. (70) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin (siehe Tabelle 10). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 295 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Adapalen 0,1%) = 149 Personen, Gruppe b (Tretinoin 0,025%) = 146 Personen.
Der Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin zeigt bezüglich der Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL keine relevanten Unterschiede (4,9 und 5,1 Wochen). Innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL nicht erreicht.
Beim Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin ergibt sich bezüglich der 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL eine geringere Zeitspanne bei Adapalen (2,7 vs. 3,9 Wochen). Auch tritt die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL bei 0,1%igem Adapalen schneller ein als bei der Behandlung mit 0,025%igem Tretinoin (8,3 vs. 9,6 Wochen).

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Angesichts hoher Drop-out-Raten (23,5% in der Adapalen-Gruppe und 15,1 % in der Tretinoin-Gruppe) bei nicht adäquater Per-Protocol-Analyse wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

Grosshans et al. (71) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin (siehe Tabelle 10). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 105 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Adapalen 0,1%) = 52 Personen, Gruppe b (Tretinoin 0,025%) = 53 Personen. Die Studie enthält Daten zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL. Da die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL im Intervall von Woche 4 bis Woche 12 liegt, welches größer ist als vier Wochen und daher nicht mehr den von uns festgelegten Einschlusskriterien entspricht, konnte die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL und der NIL für diesen Vergleich nicht ermittelt werden.
Die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, beträgt für den Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin 0,8 bzw. 2,3 Wochen. Bezüglich der Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht ist, ergeben sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin (0,9 und 1,0 Wochen).
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und hoher Drop-out-Raten (11,5% in der Adapalen-Gruppe und 11,3% in der Tretinoin-Gruppe) mit Per-Protocol-Analyse als mäßig eingeschätzt.

Cunliffe et al. (72) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,05%igem Tretinoin (siehe Tabelle 10). Die Studiendauer beträgt 10 Wochen. Insgesamt werden 409 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Adapalen 0,1%) = 204 Personen, Gruppe b (Tretinoin 0,05%) = 205 Personen.
Bis die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, vergeht weniger Zeit bei einer Behandlung mit 0,05%igem Tretinoin als mit 0,1%igem Adapalen (7,6 vs. 8,4 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes für diesen Vergleich nicht erreicht.

Auch bezüglich der mittleren Anzahl der NIL und der Zeit bis zur 25%igen Reduktion dieser zeigt sich in diesem Vergleich eine geringere Zeitspanne bei der Behandlung mit 0,05%igem Tretinoin als mit 0,1%igem Adapalen (2,4 vs. 5,2 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit beiden Substanzen innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie als gut eingeschätzt. Abzüge bezüglich der Validität sind jedoch wegen fehlender Informationen über den Prozess der Geheimhaltung der Behandlungsfolge zu machen.

Cunliffe et al. (73) vergleichen 0,1%iges Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin (siehe Tabelle 10). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 168 Personen 1:1 in zwei Gruppen randomisiert.
Die Zeitspanne bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ist bei 0,1%igem Adapalen kürzer als bei 0,025%igem Tretinoin (2,6 vs. 3,9 Wochen). Bezüglich der Zeitspanne bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL eingetreten ist ergeben sich im Vergleich von 0,1%igem Adapalen mit 0,025%igem Tretinoin keine relevanten Unterschiede (9,0 und 9,2 Wochen).
Die Zeitspanne bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ist bei 0,1%igem Adapalen kürzer als bei 0,025%igen Tretinoin (1,8 vs. 2,6 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit 0,1%igem Adapalen ebenfalls schneller erreicht als mit 0,025%igem Tretinoin (5,7 vs. 7,4 Wochen).
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung sowie bei der Geheimhaltung der Allokationsreihenfolge als mäßig eingeschätzt. Aufgrund hoher Drop-out-Raten in der Tretinoin-Gruppe (13,4%) und der Adapalen-Gruppe (9,7%) nach Per-Protocol-Analyse wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

3.2.3.5 Isotretinoin vs. Tretinoin

Tabelle 11: Vergleich von Isotretinoin mit Tretinoin

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Isotretinoin vs. tretinoin								
Dominguez 1998	(a) Isotretinoin 0.05% gel QD	12	15	1,3	3,7	2,2	3,8	
	(b) Retinoic acid 0.05% cream (tretinoin) QD		15	1,5	6,4	1,1	2,6	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Dominguez et al. (74) vergleichen 0,05%iges Isotretinoin mit 0,05%igem Tretinoin (siehe Tabelle 11). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 30 Personen 1:1 in zwei Gruppen randomisiert.

Bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, vergeht weniger Zeit bei der Behandlung mit 0,05%igem Tretinoin als bei 0,05%igem Isotretinoin (1,1 vs. 2,2 Wochen). Auch die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit 0,05%igem Tretinoin schneller erreicht als mit 0,05%igem Isotretinoin (2,6 vs. 3,8 Wochen).

Keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL zeigt der Vergleich von 0,05%igem Tretinoin mit 0,05%igem Isotretinoin (1,5 und 1,3 Wochen). Bezüglich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ergibt sich für diesen Vergleich eine geringere Zeitspanne mit 0,05%igem Isotretinoin als mit 0,05%igem Tretinoin (3,7 vs. 6,4 Wochen).

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, bei der Geheimhaltung der Allokationsreihenfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Aufgrund fehlender Information zur Anzahl der Drop-outs und zum Umgang mit diesen wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

3.2.4 Kombinationstherapien vs. Monotherapien

Sieben Studien vergleichen unterschiedliche Kombinationstherapien mit Monotherapien.

3.2.4.1 1%iges Clindamycin und 5%iges BPO vs. 5%iges BPO

Vier Studien vergleichen eine Kombinationstherapie, bestehend aus 1%igem Clindamycin und 5%igem BPO, mit 5%igem BPO als Monotherapie.

Tabelle 12: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit 5%igem BPO (Monotherapie)

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Com-ments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Clindamycin + BPO vs. BPO								
Lookingbill 1997	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	11	95	5,8	not achieved within 11 w	1,6	6,9	-
	(b) Clindamycin 1% gel QD		89	not evaluated				
	(c) BPO 5% gel QD		92	7,6	not achieved within 11 w	3,8	not achieved within 11 w	
	(d) Vehicle gel QD for 11 w		58	not evaluated				
Tucker 1984	(a) Clindamycin 1% solution QD/ BPO 5% gel QD	10	24	3,7	not achieved within 10 w	no data	no data	-
	(b) Clindamycin 1% solution BID		29	not evaluated				
	(c) BPO 5% gel BID for 10 w		26	not achieved within 10 w	not achieved within 10 w	no data	no data	
Tanghetti 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	4	23	3,8	not achieved within 4 w	0,7	2,2	split-face
	(b) Solubilized BPO 5% gel BID			1,0	not achieved within 4 w	0,7	1,8	
Leyden 2001(b)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	165	4,9	not achieved within 10 w	1,3	5,5	-
	(b) BPO 5% gel BID		164	6,8	not achieved within 10 w	1,5	8,0	
	(c) BPO 5% + erythromycin 3% gel BID		163	not evaluated				
Leyden 2001(a)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	120	no data	no data	2,6	not achieved within 10 w	-
	(b) BPO 5% gel BID		120	no data	no data	6,5	not achieved within 10 w	
	(c) Clindamycin 1% gel BID		120	not evaluated				
	(d) Vehicle		120	not evaluated				

Red, reduction; w, weeks; BID, twice daily; QD, every day

Lookingbill et al. (75) vergleichen die Kombinationstherapie aus 1%igem Clindamycin und 5%igem BPO mit 5%igem BPO als Monotherapie (siehe Tabelle 12). Die Studiendauer beträgt 11 Wochen. Insgesamt werden 334 Personen in vier Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1%/BPO 5%) = 95 Personen, Gruppe b (Clindamycin 1%) = 89 Personen, Gruppe c (BPO 5%) = 92 Personen, Gruppe d (Vehikel) = 58 Personen.

Für diesen Vergleich ergibt sich mit der Kombinationstherapie eine kürzere Zeitspanne bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL als mit der Monotherapie (1,6 vs. 3,8 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit der Kombinationstherapie nach 6,9 Wochen erreicht. Mit 5%igem BPO wird sie innerhalb des elfwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.

Bezüglich der 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL ergibt der Vergleich ebenfalls eine geringere Zeitspanne bei der Kombinationstherapie als bei der Monotherapie (5,8 vs. 7,6 Wochen). Innerhalb des elfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die 50%ige Reduktion der NIL mit beiden Therapien nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Aufgrund hoher Drop-out-Raten in der Clindamycin 1%/BPO 5% - Gruppe von 12% und in der BPO 5% - Gruppe von 18% und der Per-Protocol-Analyse wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

Tucker et al. (76) vergleichen die Kombinationstherapie mit der Monotherapie in einer zehnwöchigen Studie (siehe Tabelle 12). Insgesamt werden 79 Personen in drei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1%/BPO 5%) = 24 Personen, Gruppe b (Clindamycin 1%) = 29 Personen, Gruppe c (BPO 5%) = 26 Personen. Da die Reduktion von Papeln und Pusteln in dieser Studie jeweils in getrennten Graphen angegeben wurde, konnte die Reduktion der IL nicht berechnet werden.

Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit der Kombinationstherapie nach 3,7 Wochen erreicht, mit der Monotherapie wird innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL nicht erreicht. Auch die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes sowohl mit der Kombinationstherapie als auch mit der Monotherapie nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Zudem wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt; zum einen aufgrund fehlender Angaben zu den genauen Drop-out-Raten in den unterschiedlichen Gruppen und der Per-Protocol-Analyse dieser, zum anderen aufgrund der Aussage, dass in der BPO-Gruppe drei Personen die Studie wegen mangelndem Behandlungserfolg verließen.

Tanghetti et al. (77) vergleichen die Kombinationstherapie mit der Monotherapie in einer vierwöchigen Studie (siehe Tabelle 12). In dieser Halbseitenvergleichsstudie werden 23 Patienten untersucht.
Die Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL beträgt für den Vergleich der Kombinationstherapie Clindamycin 1%/BPO 5% mit 5%igem BPO jeweils 0,7 Wochen. Bezüglich der Zeit bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, ergeben sich keine relevanten Unterschiede beim Vergleich der Kombinationstherapie mit der Monotherapie (2,2 und 1,8 Wochen).
Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit der Monotherapie schneller erreicht als mit der Kombinationstherapie (1,0 vs. 3,8 Wochen). Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird in dem vierwöchigen Untersuchungszeitraum mit beiden Therapien nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt.

Leyden et al. (78) vergleichen in einer zehnwöchigen Studie die Kombinationstherapie mit der Monotherapie (siehe Tabelle 12). Insgesamt werden 480 Personen in 4 Gruppen mit jeweils 120 Personen randomisiert.
Die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, ist kürzer mit der Kombinationstherapie als mit der Monotherapie (2,6 vs. 6,5). Innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes wird die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL für beide Therapien nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung des Untersuchers als mäßig eingeschätzt. Die Validität der Studie wird

wegen fehlender Angaben zur Reduktion der NIL weiter eingeschränkt; die Auswertung dieser war als eines der Studienziele festgelegt worden, letztendlich wurde jedoch nur die absolute Anzahl der Läsionen angegeben.

Leyden et al. (79) vergleichen in einer weiteren zehnwöchigen Studie die Kombinationstherapie mit der Monotherapie (siehe Tabelle 12). Insgesamt werden 492 Personen in drei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1% / BPO 5%) = 165 Personen, Gruppe b (BPO 5%) = 164 Personen, Gruppe c (BPO 5% + Erythromycin 3%) = 163 Personen.

Bezüglich der Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL eingetreten ist, ergibt der Vergleich der Kombinationstherapie mit der Monotherapie keine relevanten Unterschiede (1,3 und 1,5 Wochen). Bezüglich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ergibt sich eine geringere Zeitspanne bei Behandlung mit der Kombinationstherapie als mit der Monotherapie (5,5 vs. 8,0 Wochen).

Die Zeit bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL eingetreten ist, ist kürzer mit der Kombinationstherapie als mit der Monotherapie (4,9 vs. 6,8 Wochen). Innerhalb des zehnwöchigen Untersuchungszeitraumes wird eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL für beide Therapien nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge als mäßig eingeschätzt.

3.2.4.2 1%iges Clindamycin und 5%iges BPO vs. 0,1%iges Adapalen

Drei Studien vergleichen die Kombinationstherapie aus 1%igem Clindamycin und 5%igem BPO mit 0,1%igem Adapalen als Monotherapie.

Tabelle 13: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit Adapalen als Monotherapie

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Clindamycin + BPO vs. adapalene								
Ko 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	31	0,7	1,8	0,5	0,9	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		38	0,9	1,7	0,6	1,9	

Langner 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	65	2,9	not achieved within 12 w	1,1	3,9	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		65	4,0	not achieved within 12 w	4,6	not achieved within 12 w	
Guerra-Tapia 2012	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	83	1,0	5,2	0,8	2,4	-
	(b) Adaplane 0.1% gel QD		85	2,6	not achieved within 12 w	1,6	not achieved within 12 w	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Ko et al. (80) vergleichen in einer zwölfwöchigen Studie eine Kombinationstherapie mit 1%igem Clindamycin und 5%igem BPO mit 0,1%igem Adapalen (siehe Tabelle 13). Insgesamt werden 69 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1%/BPO 5%) = 31 Personen, Gruppe b (Adapalen 0,1%) = 38 Personen.

Im Hinblick auf die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, ergeben sich keine relevanten Unterschiede für den Vergleich von Kombinationstherapie mit Monotherapie (0,5 und 0,6 Wochen). Bezüglich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL ergibt sich für diesen Vergleich eine geringere Zeitspanne mit der Kombinationstherapie als mit der Monotherapie (0,9 vs. 1,9 Wochen).

Ebenfalls keine relevanten Unterschiede ergeben sich für den Vergleich von Kombinationstherapie mit Monotherapie im Hinblick auf die Zeit, bis eine 25%ige bzw. 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird (0,7 und 0,9 Wochen bzw. 1,8 und 1,7 Wochen).

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und der fehlenden Verblindung als gering eingeschätzt. Angesichts fehlender Information zur Anzahl der Drop-outs und zur Analyse dieser wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

Langner et al. (81) vergleichen in einer zwölfwöchigen Studie die Kombinationstherapie mit der Monotherapie (siehe Tabelle 13). Insgesamt werden 130 Personen 1:1 in zwei Gruppen á 65 Personen randomisiert.

Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wird mit der Kombinationstherapie aus Clindamycin 1%/BPO 5% schneller erreicht als mit 0,1%igem Adapalen (1,1 vs.

4,6 Wochen). Die Zeit, bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht ist, beträgt für die Kombinationstherapie 3,9 Wochen und wird mit der Monotherapie innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.
Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit der Kombinationstherapie schneller erreicht als mit der Monotherapie (2,9 vs. 4,0 Wochen). Innerhalb des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes wird eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie als gut eingeschätzt, obwohl die fehlende Information zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge die Validität der Studienergebnisse etwas vermindert.

Guerra-Tapia et al. (82) vergleichen die Kombinationstherapie aus 1%igem Clindamycin und 5%igem BPO mit 0,1%igem Adapalen (siehe Tabelle 13). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 168 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1%/BPO 5%) = 83 Personen, Gruppe b (Adapalen 0,1%) = 85 Personen.
Die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, ist kürzer mit der Kombinationstherapie als mit der Monotherapie (0,8 vs. 1,6 Wochen). Die Zeit, bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht ist, beträgt für Clindamycin 1%/BPO 5% 2,4 Wochen und wird mit 0,1%igem Adapalen während des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.
Die 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wird mit der Kombinationstherapie schneller erreicht als mit der Monotherapie (1,0 vs. 2,6 Wochen). Die Zeit, in der eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird, beträgt für Clindamycin 1%/BPO 5% 5,2 Wochen und wird in dem zwölfwöchigen Untersuchungszeitraum mit der Monotherapie nicht erreicht.
Insgesamt wird die Qualität der Studie als gut eingeschätzt. Es gibt keinen Anhalt für Verzerrung.

3.2.5 Kombinationstherapie vs. Kombinationstherapie

Zwei Studien vergleichen verschiedene Kombinationstherapien miteinander.

3.2.5.1 Clindamycin und BPO vs. Adapalen und BPO

Tabelle 14: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit der Kombinationstherapie aus Adapalen und BPO

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Clindamycin + BPO vs. adapalene + BPO								
Zouboulis 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / hydrating excipients gel QD	12	190	no data	no data	1,6	3,1	-
	(b) Adapalene 0.1% / BPO 2.5% gel QD		192	no data	no data	1,7	3,4	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Zouboulis et al. (83) vergleichen die Kombinationstherapien aus 1%igem Clindamycin kombiniert mit 5%igem BPO und 0,1%igem Adapalen kombiniert mit 2,5%igem BPO (siehe Tabelle 14). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 382 Personen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe a (Clindamycin 1%/BPO 5%) = 190 Personen, Gruppe b (Adapalen 0,1%/BPO 2,5%) = 192 Personen. Die Studie Untersucht nur IL.

Keine relevanten Unterschiede zur Zeit, bis eine 25%ige und 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, liefert der Vergleich von Clindamycin 1% / BPO 5% mit Adapalen 0,1% /BPO 2,5% (1,6 und 1,7 Wochen bzw. 3,1 und 3,4 Wochen).

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Information zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und bei der Verblindung als mäßig eingeschätzt. Aufgrund des zu großen Zeitintervalls in dem die NIL untersucht wurden (12 Wochen), konnten keine Ergebnisse für die 25%ige und 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL errechnet werden. Ob dies als selektive Berichterstattung gewertet werden kann (IL wurden in Woche 0, 4 und 12 untersucht), bleibt unklar. Zusätzlich wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt, da Unklarheiten zum Umgang mit Drop-outs bestehen. Einerseits werden die Drop-outs durch eine geeignete Methode (ITT) analysiert, andererseits verlassen jedoch 8 Personen der Clindamycin 1%/BPO 5% Gruppe und 6 Personen der Adapalen 0,1%/BPO 2,5 % Gruppe die Studie, indem sie ihre Einverständniserklärung zurückziehen.

3.2.5.2 Clindamycin und BPO vs. Clindamycin und BPO

Tabelle 15: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO in unterschiedlichen Formulierungen

First author / year	Interventions	Study duration [weeks]	N randomised per group	TOA NIL		TOA IL		Comments
				25% red	50% red	25% red	50% red	
Clindaymcin + BPO vs. clindamycin + BPO								
Dhawan 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / dimethicone gel + glycerin QD	12	10	4,7	11,1	1,6	3,3	-
	(b) Clindamycin 1% + BPO 5% gel QD		10	5,1	not achieved within 12 w	1,6	3,3	

Red, reduction; w, weeks; QD, every day

Dhawan et al. (84) vergleichen 1%iges Clindamycin in Kombination mit 5%igem BPO, Dimethicone-Gel und Glycerin mit 1%igem Clindamycin in Kombination mit 5%igem BPO-Gel (siehe Tabelle 15). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen. Insgesamt werden 20 Personen in zwei Gruppen mit jeweils 10 Personen randomisiert.

Beim Vergleich der beiden Kombinationen in Bezug auf die Zeit, bis eine 25%ige und 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wird, zeigen sich keine Unterschiede (ZW-IL25 je 1,6 Wochen; ZW-IL50 je 3,3 Wochen).

Keine relevanten Unterschiede für die Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird, zeigt der Vergleich der Kombinationstherapien einmal mit und einmal ohne Dimethicone (4,7 und 5,1 Wochen). Die Zeit bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wird, beträgt für die Kombination mit Dimethicone 11,1 Wochen und wird für die Kombination ohne Dimethicone im zwölfwöchigen Untersuchungszeitraum nicht erreicht.

Insgesamt wird die Qualität der Studie aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen bei der Randomisierung, zum Vorgehen bei der Geheimhaltung der Behandlungsfolge und aufgrund der fehlenden Verblindung als gering eingeschätzt. Angesichts hoher Drop-out Raten in der Clindamycin 1%/BPO 5%/Dimethicone-Gel und Glycerin-Gruppe von 20% und der Per-Protocol-Analyse dieser wird die Validität der Studienergebnisse weiter eingeschränkt.

4. Diskussion

Die Akneerkrankung stellt häufig eine große psychische Belastung für die betroffenen Patienten dar. Somit ist die Kenntnis über die Dauer bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten für den behandelnden Arzt von großer Bedeutung, um gemeinsam mit dem/der Patient/in die richtige Therapieform wählen zu können. Dieser Aspekt wurde bisher vernachlässigt und sollte daher in klinischen Studien und Empfehlungen zur Aknetherapie künftig stärker berücksichtigt werden.

4.1 Interpretation

- **Zeit bis zur 25%igen Reduktion von IL**

Die Zusammenfassung des primären Endpunktes, also der Zeit bis zu einer 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL, lässt folgende Schlussfolgerungen zu:
Unterschiedliche Konzentrationen von BPO (2,5%ig, 5%ig und 10%ig) und von Adapalen (0,3%ig und 0,1%ig) zeigen bei der Behandlung der Acne papulopustulosa keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Zeit bis zu einer 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL. BPO wirkt schneller als Tretinoin und Isotretinoin. Tretinoin und Adapalen wirken schneller als Isotretinoin. Die Vergleiche von Adapalen mit Tretinoin zeigten widersprüchliche Ergebnisse mit einer leichten Tendenz zum schnelleren Wirkungseintritt von Adapalen - zwei Studien zeigten mit Adapalen einen schnelleren Wirkungseintritt, zwei Studien zeigten keine Unterschiede und eine Studie zeigte einen schnelleren Wirkungseintritt mit Tretinoin.
Bezüglich der Vergleiche unterschiedlicher Konzentrationen von Tretinoin zeigten höher dosierte Tretinoin-Formulierungen tendenziell einen schnelleren Wirkungseintritt - in zwei Studien ergab sich mit 0,025%igem und 0,05%igem Tretinoin ein schnellerer Behandlungserfolg als mit 0,01%igem Tretinoin, in einer Studie war der Wirkungseintritt bei 0,1%igem Tretinoin schneller als mit 0,05%igem und in einer weiteren Studie ergaben sich keine Unterschiede für 0,1%iges und 0,04%iges Tretinoin. Aufgrund der sich unterscheidenden Formulierungen der Tretinoin-Präparate verschiedener Konzentrationen ist es jedoch fraglich, ob die Ergebnisse miteinander vergleichbar sind.
Die Kombination aus Clindamycin und BPO wirkt schneller als die Monotherapie mit Adapalen.

Die Vergleiche der Kombinationstherapien aus Clindamycin und BPO mit der Monotherapie mit Tretinoin zeigten widersprüchliche Ergebnisse mit einer leichten Tendenz zum schnelleren Wirkungseintritt bei Verwendung der Kombinationstherapie.
Der Vergleich der Kombinationstherapien, BPO und Clindamycin vs. Adapalen und BPO, zeigte keine relevanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zum Wirkungseintritt.
Der Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin mit BPO in jeweils zwei unterschiedlichen Formulierungen zeigte ebenfalls keine relevanten Unterschiede bezüglich des Wirkungseintritts.
Eine Gesamtaussage bezüglich der Frage, in welcher Zeit durch eine der Therapien eine klinisch relevante Verbesserung erzielt wird und welche Therapie den schnellsten Wirkungseintritt in Bezug auf die 25%ige Reduktion der IL zeigt, kann anhand der aktuellen Studienlage nicht sicher getroffen werden – (Schwankungen zwischen 0,5 und 9,8 Wochen).

- **Vergleich der Zeit bis zur 25%igen Reduktion von IL und NIL**

Beim Vergleich der Ergebnisse zur Zeit, bis eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wurde mit der Zeit, in welcher eine 25%ige Reduktion der NIL erreicht wurde, fallen keine systematischen Unterschiede auf. Wenn ein Medikament bezüglich der Reduktion der IL einen schnelleren Wirkungseintritt zeigte als ein anderes, so war dies in den meisten Studien auch für den sekundären Endpunkt, also den Zeitraum, in welcher eine 25%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wurde, der Fall. Dies ergibt sich aus dem Vergleich von Isotretinoin mit Tretinoin in Hughes et al. (63), dem Vergleich von Adapalen mit Isotretinoin in Ioannides et al. (68), den Vergleichen von Adapalen mit Tretinoin in Nyirady et al. (69), Ellis et al. (70), Grosshans et al. (71), Cunliffe et al. (72), den Vergleichen der Kombinationstherapie mit BPO in Lookingbill et al. (75), Tucker et al. (76), Thanghetti et al. (77), Leyden et al. (79), den Vergleichen der Kombinationstherapie mit Adapalen in Ko et al. (80), Langner et al. (81), Guerra-Tapia et al. (82) und dem Vergleich der verschiedenen Kombinationstherapien in Dahwan et al. (84).
Einige Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL und der NIL, jedoch widersprachen diese sich nicht, sondern unterschieden sich lediglich darin, dass ein Medikament welches bei der Untersuchung der IL schneller zu einer 25%igen Reduktion führte als ein anderes, bei

der Untersuchung der Reduktion der NIL ebenfalls vergleichbar war mit dem anderen Medikament, oder vice versa.
Dies zeigte sich beim Vergleich von Tretinoin mit BPO in Lyons et al. (62), dem Vergleich unterschiedlicher Konzentrationen von Adapalen in Pariser et al. (64), bei den Vergleichen unterschiedlicher Konzentrationen von Tretinoin in Schäfer-Korting et al. (65), Berger et al. (66), Webster et al. (67) und dem Vergleich von Isotretinoin mit Tretinoin in Dominguez et al. (74).
Auch die Frage, welche Therapie am besten geeignet bzw. am schnellsten zu einer 25%igen Reduktion der NIL führt, kann aus den vorliegenden Daten nicht geklärt werden – (Schwankungen zwischen 0,7 und 11,8 Wochen).

- **50%ige Reduktion der IL**

Niedrig dosiertes BPO scheint schneller eine 50%ige Reduktion der durchschnittlichen Anzahl der IL zu bewirken als höher dosiertes BPO. BPO scheint schneller zu einer 50%igen Reduktion der IL zu führen als Tretinoin und Isotretinoin. Mit Tretinoin wird die 50%ige Reduktion schneller erreicht als mit topischem Isotretinoin. Höher dosiertes Adapalen führt schneller einen Behandlungserfolg herbei als niedrig dosiertes. Höher dosiertes Tretinoin führt schneller zu einer 50%igen Reduktion der IL als niedrig dosiertes. Adapalen führt im Vergleich zu Isotretinoin schneller zu einer 50%igen Reduktion. Für die Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO lässt sich, verglichen mit BPO als Monotherapie, kein eindeutiges Ergebnis feststellen. Es besteht jedoch eine Tendenz zur schnelleren Wirksamkeit der Kombinationstherapie, so zeigen zwei Studien eine schnellere Reduktion bei Verwendung der Kombinationstherapie, eine Studie zeigt keinen Unterschied zwischen Kombinations- und Monotherapie und zwei Studien erreichen während des Untersuchungszeitraumes weder für die Mono- noch für die Kombinationstherapie die 50%ige Reduktion. Der Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit Adapalen als Monotherapie zeigte in allen drei Vergleichen, dass die Kombinationstherapie schneller wirkte als die Monotherapie. Beim Vergleich der unterschiedlichen Kombinationstherapien miteinander, d.h. der Kombination von Clindamycin und BPO im Vergleich mit der Kombinationstherapie bestehend aus Adapalen und BPO und der Kombination aus Clindamycin und BPO in zwei unterschiedlichen Formulierungen, führte zu keinen relevanten Unterschieden in der Zeit bis zum Erreichen der 50%igen Reduktion.

- **Vergleich der 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL**

Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL und NIL wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Dabei fiel auf, dass innerhalb des Untersuchungszeitraumes die 50%ige Reduktion oftmals nicht erreicht wurde. Von 23 Studien, die Daten enthielten, aus denen die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der IL ermittelt werden konnte, zeigten nur 10 Studien für beide Medikamente Ergebnisse zu dem untersuchten Zeitraum. In acht Studien wurde wenigstens für ein Medikament die 50%ige Reduktion erreicht; in sechs Studien erreichte keines der Medikamente die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL. 21 Studien enthielten Daten, aus denen die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der NIL ermittelt werden konnte. Hinsichtlich der Untersuchung der NIL zeigten acht Studien für beide Medikamente Ergebnisse zur Zeit bis eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL erreicht wurde, in fünf Studien wurde wenigstens für ein Medikament die 50%ige Reduktion erreicht, in acht Studien erreichte keines der Medikamente die 50%ige Reduktion. Fünf Studien lieferten Daten bezüglich der 50%igen Reduktion der IL und der NIL für beide der untersuchten Medikamente.

Widersprüche hinsichtlich der Zeit bis zur 50%igen Reduktion zeigte eine Studie von Dominguez et al. (74) beim Vergleich von Isotretinoin mit Tretinoin. Die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der NIL wurde mit Isotretinoin schneller erreicht, die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL wurde im Gegensatz dazu mit Tretinoin schneller erreicht.

Die Ergebnisse zur 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL und der NIL zeigten abgesehen von der genannten Studie keine weiteren Widersprüche. Wenn mit einem Medikament schneller als mit einem anderen die 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der IL erreicht wurde, so war dies auch für die NIL der Fall oder es ergaben sich diesbezüglich zumindest keine relevanten Unterschiede.

4.2 Methodische Einschränkungen

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden nur direkte Vergleichsstudien aktiver Therapien eingeschlossen. Die Zahl der als relevant identifizierten Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, war gering in Hinblick auf die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Therapien und deren Vergleichsmöglichkeiten miteinander (24 Studien).

Indirekte Vergleichsstudien, in denen eine aktive Therapie mit einem Placebo verglichen wurde, wurden nicht eingeschlossen. Indirekte Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Studienarmen und eine gepoolte Analyse wurden nicht durchgeführt, da die große Heterogenität der Studienpopulationen dies nicht zuließ. Aus demselben Grund konnte eine Metaanalyse der Daten ebenfalls nicht durchgeführt werden. Zudem extrahierten wir aus den Studien Zeitpunkte, die aus Primärdaten der Studien (Reduktion der mittleren Anzahl der inflammatorischen und nicht inflammatorischen Läsionen) errechnet wurden. Dadurch konnten keine Angaben zur Standardabweichung und zum Konfidenzintervall getroffen werden und es standen daher zu wenige Informationen für eine Metaanalyse zur Verfügung.

Die Qualität jeder einzelnen Studie wurde mittels des Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Die überwiegend schlechte Qualität der Studien war ein weiterer Grund für die Beschränkung des Reviews auf direkte Vergleichsstudien; so konnte zumindest die Verzerrung von indirekten Vergleichen vermieden werden. Da die Studienqualität generell schlecht war, entschieden wir uns dagegen, Studien aufgrund geringer Qualität auszuschließen, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Bei der Bewertung der Ergebnisse fiel die große Heterogenität dieser auf, die sich durch eine Vielzahl von Faktoren ergeben haben kann. Diese umfassen unter anderem eine oftmals geringe Anzahl an Patienten, die unterschiedlichen Kriterien, die zum Einschluss von Patienten führten (z.B. unterschiedliche Anzahl von Läsionen, die bei Patienten vorhanden sein mussten, um in der Studie eingeschlossen zu werden), die unspezifischen Definitionen des Aknetyps, die Unterschiede in der Anzahl der Läsionen zu Beginn der Studie, die verschiedenen Varianten der Läsionszählung, (Faktoren wie der Lichteinfluss und das Palpieren), der zusätzliche Gebrauch von „Cleansern“ oder anderen Produkten auf der Haut und die verschiedenen Formulierungen der Trägersubstanzen).

Unsere Datenextraktionsmethode ging von einer linearen Progression zwischen zwei Zeitpunkten aus, dabei galten 4 Wochen als maximales Zeitintervall zwischen zwei Untersuchungen, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in dieser Zeitspanne Schwankungen auftraten, die bei einem kleineren Zeitintervall hätten detektiert werden können. Die Wahrscheinlichkeit für Abweichungen vom linearen Modell ist gering, sie muss bei der Auswertung der Daten dennoch berücksichtigt werden und mindert möglicherweise deren Exaktheit.

Aufgrund des linearen Modells könnten die Ergebnisse zum Wirkungseintritt eines Medikamentes durch die Gesamtwirksamkeit dieses Medikamentes beeinflusst werden: Eine höhere Gesamtwirksamkeit könnte aufgrund der linearen Progression zu Daten führen, die ein schnelleres Erreichen der Zeit bis zum Wirkungseintritt suggerieren.
Untersuchungen zur Frage, was für den Patienten als eine klinisch relevante Verbesserung der Akne gilt, sind kaum zu finden. Eine Studie identifizierte Änderungen von 10-15% als relevant für den Patienten (85). Aufgrund der praktikabler zu realisierenden Datenextraktion und der Möglichkeit der leichteren Veranschaulichung der Daten wurden für unser Review die 25%ige Reduktion und die 50%ige Reduktion der Akneläsionen als Endpunkte gewählt. Unserer Einschätzung nach ist eine 25%ige Reduktion klinisch relevanter für das Befinden des Patienten als etwa eine 15%ige Reduktion. Ob eine 50%ige Reduktion der mittleren Anzahl der Läsionen noch als Wirkungseintritt bezeichnet werden kann, ist zu diskutieren, da in vielen Studien die 50%ige Reduktion bereits die maximale Reduktion der Akneläsionen war, die während der gesamten Studiendauer überhaupt erreicht werden konnte.

4.3 Weiterer Forschungsbedarf

Zurzeit sind die vorhandenen Daten unzureichend und zu heterogen, um die Aknetherapie mit dem schnellsten Wirkungseintritt zu identifizieren, es sind hierzu weitere Untersuchungen notwendig.
Wie groß der Leidensdruck und wie wichtig ein schneller Wirkungseintritt für den unter einer chronischen Erkrankung wie der Akne leidenden Patienten ist, muss individuell im Arzt-Patienten-Gespräch geklärt werden. Ein schnellerer Wirkungseintritt könnte bei einigen Patienten die Adherence erhöhen. Im Arzt-Patienten-Gespräch sollten unter dem Aspekt der Adherence die Umstände und die Bedingungen der Behandlung besprochen werden. Hierzu zählen die Art und Dauer der Anwendung und die Aufklärung über die Nebenwirkungen, damit auf Basis dieser Informationen gemeinsam mit dem Patienten eine Therapieentscheidung getroffen werden kann. Damit der Patient auch in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen bereit ist, die mit dem Arzt besprochene Therapie konsequent durchzuführen, ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt, d.h. bis sichtbare und für den Patienten relevante Resultate zu sehen sind, ein wesentlicher Faktor für die Adherence und somit für eine erfolgreiche Therapie.

Um das Ausmaß der Reduktion der Akneläsionen zu ermitteln, welches für den Patienten einen relevanten Wirkungseintritt ausmacht, sollten in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden. Bei der Evaluation der Wirksamkeit von Aknemedikation sollte zum einen das Zeitintervall, in dem die Akneläsionen der zu untersuchenden Patienten ausgezählt werden, verkürzt werden. Gleichzeitig sollte der Patient befragt werden, wann er eine relevante Verbesserung empfindet. Zu diesem Zeitpunkt sollte dann die prozentuale Reduktion der Läsionen ermittelt werden.

Desweiteren stellt in den meisten Fällen die zwölfwöchige Studiendauer keinen realistischen Zeitraum für die Behandlung von Akne dar. Wie wir ermittelt haben, wurde die 50%ige Reduktion der IL und der NIL innerhalb des Untersuchungszeitraumes häufig nicht erreicht. Huang et al. (86) zeigten außerdem, dass die Hälfte aller Aknepatienten nach ihrem ersten Termin bei einem Dermatologen noch nach einem halben Jahr den Dermatologen aufgrund ihrer Akneerkrankung aufsuchten. Um ein realistischeres Modell zur Untersuchung der Aknetherapie zu erzeugen, wäre es sinnvoll, die Studiendauer auf 6 Monate auszuweiten.

Ein weiteres Problem bezüglich der Vergleichbarkeit von Studien waren die unterschiedlichen Bezeichnungen von Akneformen, deren fließender Übergang ineinander und somit die fehlende Abgrenzbarkeit. Wünschenswert für die Zukunft wäre ein einheitliches Einteilungssystem. Ebenso stellen die unterschiedlichen Zählmöglichkeiten von Akneläsionen ein großes Problem dar, da es dadurch zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Quantität der Läsionen bei ein und derselben Person kommen könnte. Auch sollte die Zählung in Zukunft unter standardisierten Bedingungen erfolgen, so dass Faktoren wie Licht und Palpierung nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

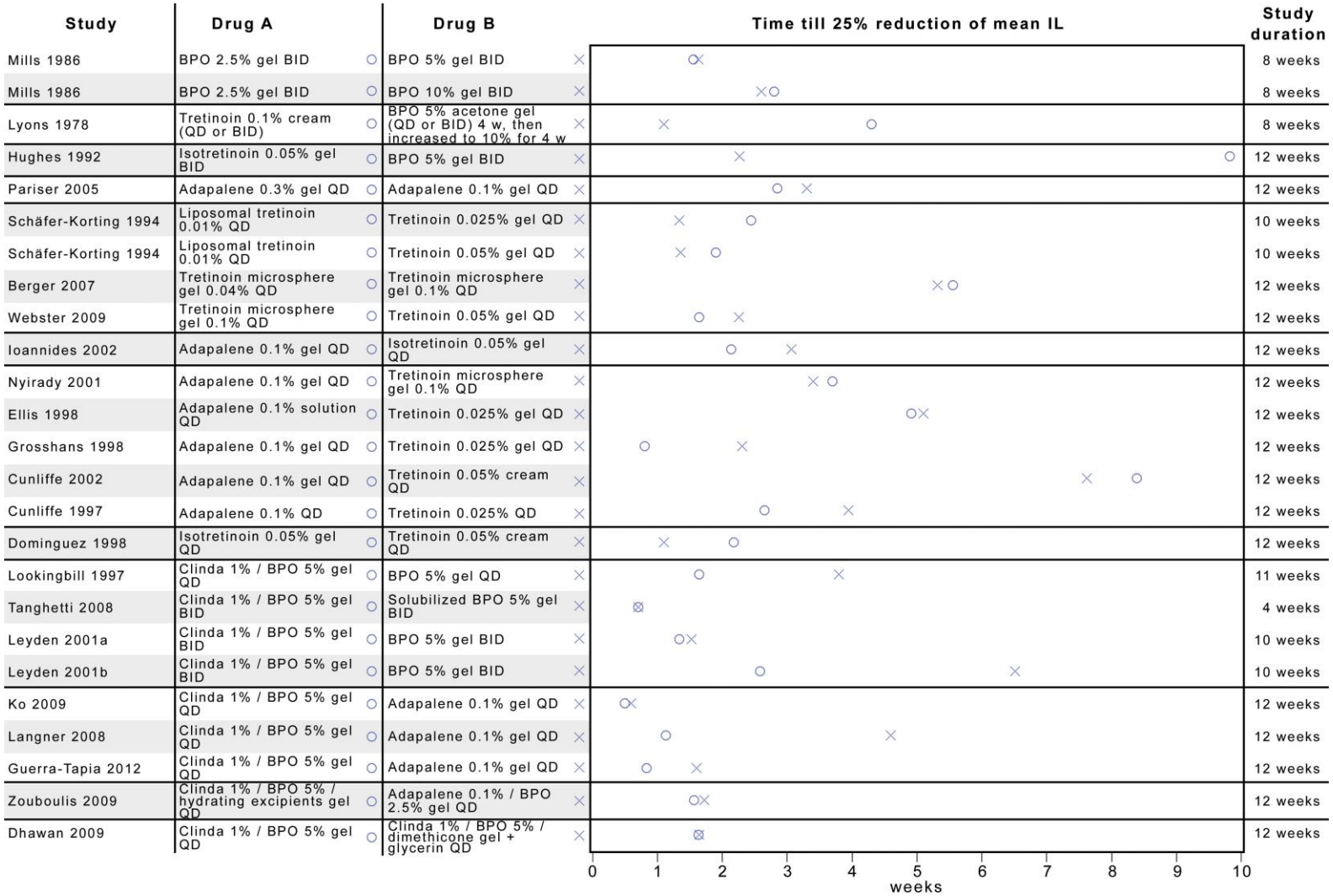
4.4 Fazit

Da die Qualität der einbezogenen Studien häufig gering war und die Studiendesigns sehr unterschiedlich, kann in diesem systematischen Review keine abschließende Aussage darüber getroffen werden, welche Therapie am schnellsten einen Wirkungseintritt herbeiführt. Es wurde jedoch festgestellt, dass höhere Konzentrationen von Tretinoin im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen zu einem schnelleren Wirkungseintritt führten. Unterschiedliche Konzentrationen von BPO oder Adapalen hatten keinen Einfluss auf den Wirkungseintritt. Außerdem zeigten die Vergleiche einen

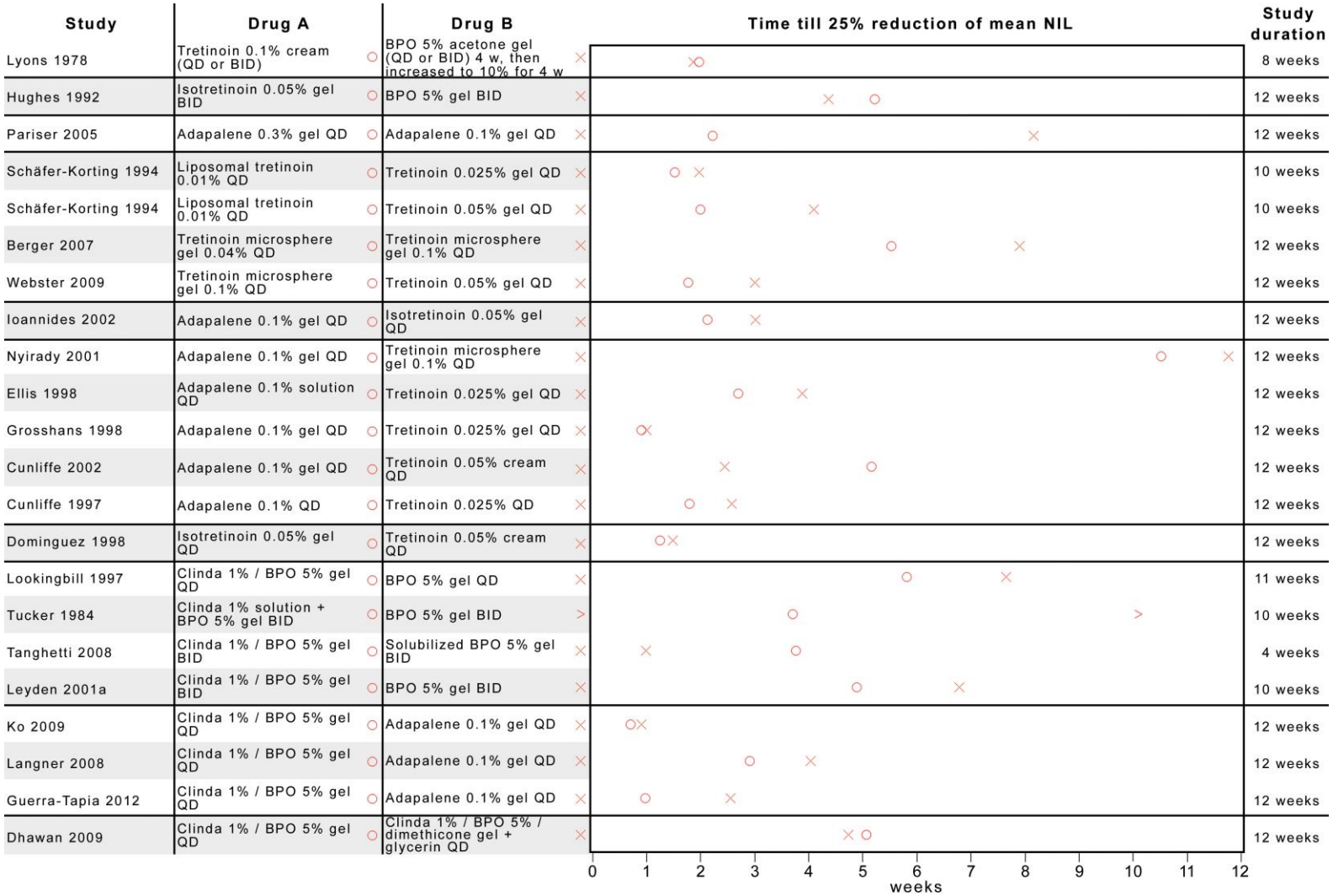
schnelleren Wirkungseintritt bei Adapalen und Tretinoin als bei Isotretinoin und es konnte gezeigt werden, dass BPO schneller wirkt als Isotretinoin und Tretinoin. Die Kombinationstherapien aus Clindamycin/BPO und Adapalen/BPO zeigten vergleichbare Zeiten bis zum Wirkungseintritt.

Die Gesamtwirksamkeit der meisten topischen Monotherapien für Akne ist vergleichbar. Daten zur Dauer bis zum Wirkungseintritt dieser Medikamente sind jedoch rar. Da Patienten häufig durch Akne eine Verschlechterung der Lebensqualität und somit eine psychische Belastung erfahren, sollte dieser Aspekt weiter untersucht werden. Der Wirkungseintritt eines Medikamentes könnte bei der Wahl einer Aknetherapie ein wichtiger Entscheidungsfaktor werden. In Arzt–Patientengesprächen sollte erfragt werden, welche Behandlungsziele dem Patienten wichtig sind und welche Erwartungen er an die Therapie stellt, da die Vorstellungen des Patienten über eine Aknetherapie häufig nicht mit der in der Praxis realisierbaren Wirksamkeit dieser übereinstimmen. Durch gezielte Einbeziehung der Dauer bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten in die Entscheidung für eine Aknetherapie und in die Beratung über den voraussichtlichen Behandlungsverlauf, könnte die Adherence und somit letzten Endes auch der Behandlungserfolg verbessert werden.

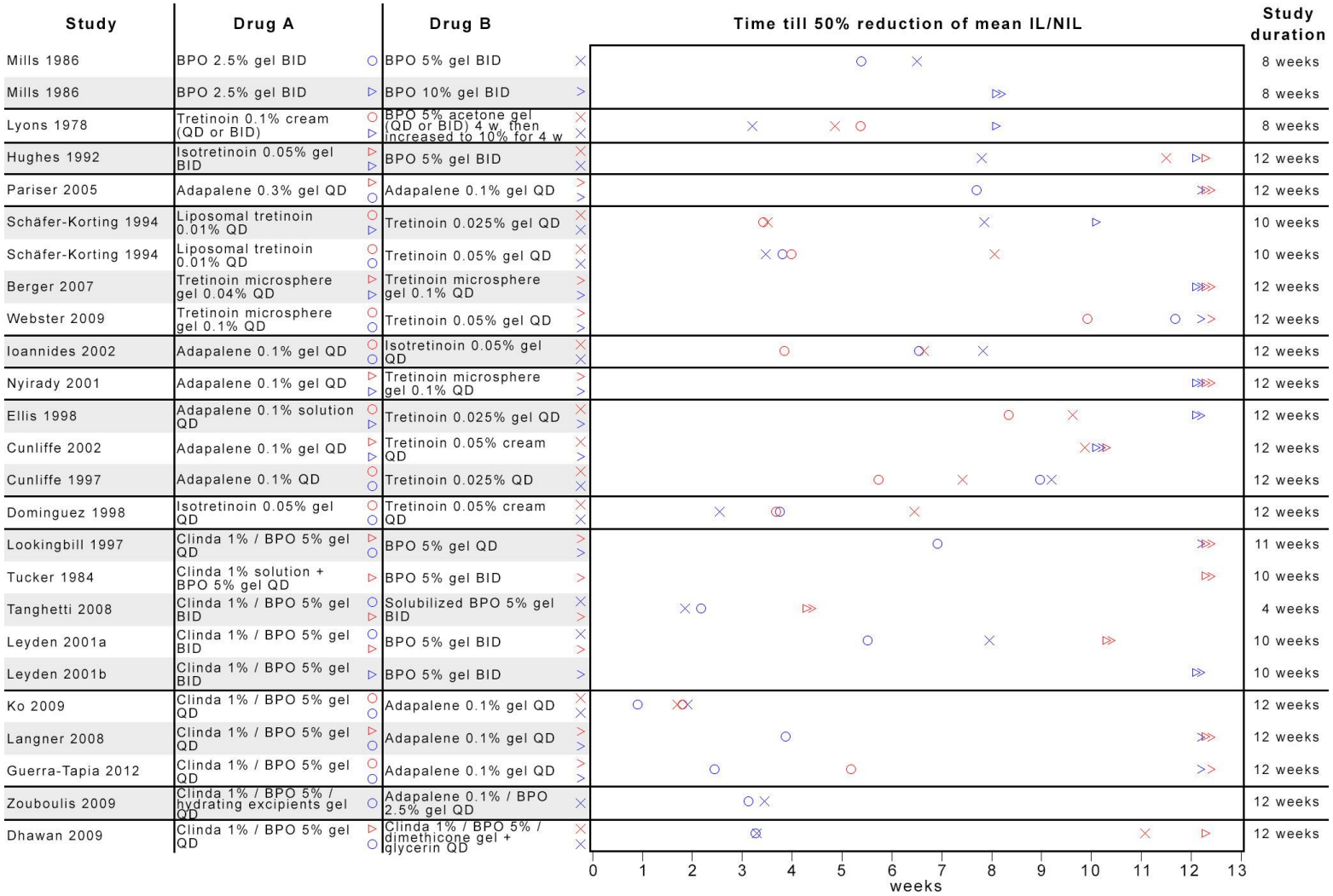
5. Abbildungsanhang



Abbildungsanhang 1: Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL



Abbildungsanhang 2: Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL



Abbildungsanhang 3: Zeit bis zur 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL/NIL

Rote Farbe: Zeit bis zur 50%igen Reduktion der NIL

Blaue Farbe: Zeit bis 50%igen Reduktion der IL
Kreis: Zeit die Therapie A eines Vergleichs
Kreuz: Zeigt die Therapie B eines Vergleichs
Geschlossenes Dreieck: Für die Therapie A wurde die Zeit bis zur 50%igen Reduktion innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht erreicht
Offenes Dreieck: Für die Therapie B wurde die Zeit bis zur 50%igen Reduktion innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht erreicht

6. Tabellenanhang

Tabellenanhang 1: Kontaktierung von Autoren

Autor	Thema	Erklärung
M-B Kim	Mittlere oder mediane Anzahl der Läsionen in der Studie von Ko 2009 et al. (80)	Mittlere Anzahl
Aurora Guerra-Tapia	Nummerierung der Graphen in der Studie von Guera-Tapia 2012 et al. (82)	Antwort erhalten
W.J. Cunliffe	Mittelere oder mediane Anzahl der Läsionen in der Studie von Cunliffe 1981 et al. (87)	Keine Kontaktinformation der Autoren, keine Antwort des Journals
A.J. Czernielewski	Unvollständige Baseline Daten (Anzahl der Personen in Gruppen) in der Studie von Shalita 1996 et al. (88)	Keine Antwort erhalten
P. Tu	Mittlere oder mediane prozentuale Reduktion der Anzahl der Läsionen in der Studie von Tu 2001 et al. (89)	Keine Antwort erhalten

Tabellenanhang 2: Ausgeschlossene Studien und Grund für den Ausschluss

Studien	Gründe für den Ausschluss der Studien
Cavicchini S, et al. Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;143:40-4.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Untersucht wurden Acne comedonica, Acne papulopustulosa, Acne conglobata und Acne nodularis
Cook-Bolden FE. Treatment of moderate to severe acne vulgaris in a Hispanic population: a post-hoc analysis of efficacy and tolerability of clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 2.5% gel. J Drugs Dermatol. 2012;11(4):455-9.	Baseline- und Outcome-Daten in Median angegeben
Cunliffe WJ, et al. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta Derm Venereol. 1981;61(3):267-9.	Unklar, ob Baseline- und Outcome-Daten als Mean oder Median angegeben sind; Kontaktierung des Autors nicht möglich, da Kontaktinformationen nicht angegeben
Do Nascimento LV, et al. Single-blind and comparative clinical study of the efficacy and safety of benzoyl peroxide 4% gel (BID) and adapalene 0.1% Gel (QD) in the treatment of acne vulgaris for 11 weeks. The Journal of dermatological treatment. 2003;14(3):166-71.	Baseline IL/NIL Werte fehlen
Eichenfield LF, et al. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study. J Drugs Dermatol. 2011;10(12):1382-96.	IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Eichenfield LF, et al. Treatment of 2,453 acne vulgaris patients aged 12-17 years with the fixed-dose adapalene-benzoyl peroxide combination topical gel: Efficacy and safety. Journal of Drugs in Dermatology. 2010;9(11):1395-401.	IL/NIL Reduktion als Median angegeben; Systematisches Review basierend auf Studien von Gold 2009, Thibotott 2006 und Gollnick 2009

Ellis CN, et al. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. Cutis. 2001;67(2 Suppl):13-20.	Baseline IL/NIL Werte fehlen
Fagundes DS, et al. New therapy update--A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. Cutis. 2003;72(1 Suppl):16-9.	Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben
Fyrand O, et al. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. Dermatologica. 1986;172(5):263-7.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Outcome als mediane prozentuale Reduktion angegeben
Gold LS, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. Cutis. 2009;84(2):110-6.	Baseline- und Outcome-Daten als Median angegeben
Gollnick HP, et al. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. J Dtsch Dermatol Ges. 2004;2(10):841-7.	Baseline- und Outcome-Daten als Median angegeben
Gollnick HP, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. Br J Dermatol. 2009;161(5):1180-9.	Baseline- und Outcome-Daten als Median angegeben
Gonzalez P, et al. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: Results of a randomized, single-blind, split-face study. Journal of Cosmetic Dermatology. 2012;11(4):251-60.	Baseline- und Outcome-Daten fehlen
Green L, et al. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: Results of two randomized, single-blind, split-face studies. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2012;5(5):16-24.	Baseline- und Outcome-Daten fehlen
Handojo I. Retinoic acid cream (Airol cream) and benzoyl-peroxide in the treatment of acne vulgaris. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1979;10(4):548-51.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben; IL/NIL Einschlusskriterien nicht angegeben
Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. Int J Dermatol. 1979;18(6):489-96.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben; IL/NIL Einschlusskriterien nicht angegeben
Katsambas A, et al. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;143:35-9.	Baseline und Outcome IL/NIL Werte fehlen; Outcome-Daten als Median angegeben
Kircik L, et al. Comparing a novel solubilized benzoyl peroxide gel with benzoyl peroxide/clindamycin: final data from a multicenter, investigator-blind, randomized study. J Drugs Dermatol. 2009;8(9):812-8.	Baseline IL/NIL Daten fehlen; Anzahl der Personen in Gruppen nicht angegeben
Korkut C, et al. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. J Dermatol. 2005;32(3):169-73.	IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. Practitioner. 1976;216(1291):106-9.	IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Langner A, et al. Isotretinoin cream 0.05% and 0.1% in the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat. 1994;5:177–80	Baseline- und Outcome-Daten fehlen
Lucky AW, et al. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. J Am Acad Dermatol. 1998;38(4):S17-23.	Baseline IL/NIL Werte fehlen
Lucky AW, et al. Comparison of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis of efficacy and tolerability data. Cutis. 2011;87(6):305-10.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Daten stammen aus Studie von Webster 2009 für eine Untergruppe von 10-14 Jahren

Lucky AW, et al. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1998;38(4):S24-30.	Baseline IL/NIL Werte fehlen
Patel VB, et al. Preparation and comparative clinical evaluation of liposomal gel of benzoyl peroxide for acne. Drug Dev Ind Pharm. 2001;27(8):863-9.	Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben; Baseline IL/NIL Werte fehlen; Angabe über Geschlechterverteilung in den Gruppen fehlt
Patel VB, et al. Topical liposomal gel of tretinoin for the treatment of acne: research and clinical implications. Pharm Dev Technol. 2000;5(4):455-64.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben
Pierard-Franchimont C, et al. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1% adapalene and 0.05% tretinoin in facial acne. Dermatology. 1999;198(2):218-22.	Daten als Median angegeben
Shalita A, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. J Am Acad Dermatol. 1996;34(3):482-5.	Angaben über Geschlechterverteilung in Gruppen fehlen; Anzahl der Personen in den Gruppen nicht angegeben (Autor wurde kontaktiert, keine Antwort erhalten)
Stinco G, et al. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(3):320-5.	Baseline und Outcome IL/NIL Werte fehlen; Outcome nur als Sebum-Reduktion angegeben
Tan J, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. J Dermatolog Treat. 2011;22(4):197-205.	IL/NIL Reduktion als Median angegeben; systematisches Review basierend auf Studien von Gold 2009, Thibotott 2006 und Gollnick 2009
Tanghetti E, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2010;9(5):549-58.	Outcome-Daten als Median
Thiboutot D, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):242-50.	IL/NIL Reduktion als Median angegeben; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Thiboutot D, et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. J Am Acad Dermatol. 2008;59(5):792-800.	IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Thiboutot D, et al. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2001;68(4 Suppl):10-9.	Daten-Extraktion mit Engauge nicht möglich, da die Graphen verzerrt waren
Tu P, et al. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15 Suppl 3:31-6.	Unklar, ob die prozentuale Reduktion in Mean oder Median angegeben wurde (Autor wurde kontaktiert, keine Antwort erhalten)
Vena GA. Comparison of two different dosing regimens with lymecycline, in association with adapalene, in inflammatory acne. European Journal of Inflammation. 2005;3(2):89-95.	Outcome-Werte nur für Woche 16 und 24 angegeben (Intervall zu groß)
Verschoore M, et al. Efficacy and safety of CD 271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 1991;124(4):368-71.	Angaben zur Altersverteilung in den Gruppen fehlen; IL/NIL Einschlusskriterien nicht angegeben; Angaben zur Reduktion der Läsionen nicht vertrauenswürdig, da sich die Angaben in der in der Studie enthaltenen Tabelle zu Woche 12 stark von den Werten, die mit Engauge analysiert wurden, unterschieden

Webster G, et al. Efficacy and tolerability of a fixed combination of clindamycin phosphate (1.2%) and low concentration benzoyl peroxide (2.5%) aqueous gel in moderate or severe acne subpopulations. J Drugs Dermatol. 2009;8(8):736-43.	Outcome als mediane prozentuale Reduktion angegeben
Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. Skinmed. 2006;5(3):114-8. (a)	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. Skinmed. 2006;5(3):114-8. (b)	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. Skinmed. 2006;5(3):114-8.(c)	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. Skinmed. 2006;5(3):114-8.(d)	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen
Yong CC. Benzoyl peroxide gel therapy in acne in Singapore. Int J Dermatol. 1979;18(6):485-8.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen; IL/NIL Einschlusskriterien fehlen
Zhu XJ, et al. Adapalene gel 0.1%: effective and well tolerated in the topical treatment of acne vulgaris in Chinese patients. Cutis. 2001;68(4 Suppl):55-9.	Baseline IL/NIL Werte fehlen; IL/NIL Werte für unterschiedliche Zeitpunkte fehlen; IL/NIL Einschlusskriterien fehlen

Tabellenanhang 3: Studiencharakteristika

First author / year	Interventions	Study duration [weeks] (incl. follow up)	N rando-mised per group	Female (%)	age [mean, (SD)]	inclusion criteria (IL, NIL)	initial lesions [mean, (SD)]		wash out	Concomitant treatment
							NIL	IL		
BPO vs. BPO										
Mills 1986	(a) BPO 2.5% gel BID	8	26	51,6	20	mild-moderately severe inflammatory acne of the face, at least 10 IL	n.s.	21,3	4 w for any medication	daily washing with non-medicated soap
	(b) BPO 5% gel BID		27				n.s.	19,4		
	(c) BPO 2.5% gel BID		25				n.s.	19,7		
	(d) BPO 10% gel BID		25				n.s.	23,7		
Tretinoin vs. BPO										
Lyons 1978	(a) Tretinoin 0.1% cream (QD or BID)	8	62	69,9	18,6 (12-23)	Grade I - III acne vulgaris	total: 1508	total: PA: 444 PU: 188	n.s.	non-medicated soap and water were allowed for cleansing; no other medication with an effect on acne was allowed
	(b) BPO 5% acetone gel (QD or BID)		59	70,4	18,9 (12-36)		total: 1266	total: PA: 477 PU: 166		
	(c) BPO 5% alcohol gel (QD or BID)		38	81,6	17,7 (12-29)		total: 864	total: PA: 418 PU: 146		
BPO vs. isotretinoin										
Hughes 1992	(a) Isotretinoin 0.05% gel BID	12	25	40,3	18,7 (14-29)	Mild-to-moderate acne vulgaris: 15-100 IL and/or 15-100 NIL, no more than 3 nodules	45,6	40,3	4 w for acne treatment, 24 w for oral isotretinoin	n.s.
	(b) BPO 5% gel BID		26				48,2	43,6		
	(c) Vehicle BID		26				59	43		
Adapalene vs. adapalene										
Pariser 2005	(a) Adapalene 0.3% gel QD	12	70	45,7	17,8 (6,02)	moderate to moderately severe acne: at least 20 NIL, 20 IL, but not >2 nodules/cysts	47,0	32,7	washout periods for certain top. and syst. treatments were required	n.s.
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		70	38,6	16,5 (4,51)		49,4	31,1		
	(c) Vehicle gel QD		74	39,2	17,6 (4,55)		41,7	29,6		

Tretinoin vs. tretinoin										
Schäfer-Korting 1994	(a) Liposomal tretinoin 0.01% QD	10	10	70	24 (18-31)	>10 TL with at least 8 NIL per cheek; (no nodules, fistulae)	10,44	12,17	4 w for syst. anti-infective drugs or hormones, 3 w for top. acne treatment, 1 w for any top. treatment	oral contraception regularly for at least 3 m were allowed
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		10				11,48	12,39		
	(c) Liposomal tretinoin 0.01% QD		10				9,37	12,75		
	(d) Tretinoin 0.05% gel QD		10				8,00	11,12		
Berger 2007	(a) Tretinoin microsphere gel 0.04% QD	12	78	44,9	18,2 (6,3)	10-100 NIL + 10-50 IL, not >2 nodules	29,1 (16,3)	17,3 (6,2)	1 y for syst. retinoids, 1 m for any top. retinoids, syst. antibiotics, nicotinamide, or syst. steroids, 2 w for other top. medications (corticosteroids, antimicrobials, salicylic acid, BPO)	skin cleanser before each application of test drug, moisturizer+ sunscreen as needed; cosmetic products containing retinol, salicylic acid, α-hydroxy acid, or bleaching agents such as hydroquinone were not allowed
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		78	52,6	18,7 (6,5)		27,4 (17,0)	17,9 (6,8)		
Webster 2009	(a) Tretinoin 0.05% gel QD	12	674	51	18,7 (10,1-53,0)	30-125 NIL, 15-40 IL	51,2 (21,9)	23,2 (7,6)	"appropriated washout" for corticosteriods or antibiotics	treatments with potential interference intervention effects not allowed
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		376	56	18,9 (10,2-45,0)		48,2 (19,6)	23,6 (7,0)		
	(c) Vehicle QD		487	51	19,3 (10,0-65,0)		52,6 (23,0)	23,6 (7,3)		
Adapalene vs. isotretinoin										
Ioannides 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	40	55	(15-35)	15-80 NIL, 10-50 IL, not >3 nodulocystic lesions	88,1	19,6	2 w for top. treatment, 1 m for syst. antibiotics, 6 m for syst. retinoids, 3 m for oral contraception	n.s.
	(b) Isotretinoin 0.05% gel QD		40				86,9	20,8		
Adapalene vs. tretinoin										
Nyirady 2001	(a) TMG 0.1% QD	12	94	60	22,1 (7,69)	10-100 NIL, 10-50 IL (20-150 TL), not >2 nodules	40,5 (25,3)	19,3 (9,6)	1 y for syst. retinoid, 4 w for top. retinoid, hydroxy acids, syst. antibiotic and steroids, 2 w for top. treatment	n.s.
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		92	50	20,3 (7,07)		48,6 (26,3)	20,2 (11,0)		
Ellis1998	(a) Adapalene 0.1% solution QD	12	149	48,8 (of 297en-rolled)	19 (12-30)	at least 20 NIL + 10 IL	50,7	26,0	6 m for oral isotretinoin, 4 w for oral antibiotics except penicillin, 4 w for syst. anti-inflammatory drugs, 2 w for topical acne treatment	any prolonged use of interfering therapy was not allowed
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		146		18 (12-32)		52,3	26,4		

Grosshans 1998	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	52	36,538 46154	21 (12-29)	at least 20 NIL + 10 IL; not >3 nodulocystic lesions	42,5 (22,9)	25,8 (15,8)	2 w for top. acne or anti-inflammatory treatment, 4 w for syst. anti-inflammatory or antibiotic treatment (excluding penicillins), 6 m for syst. retinoid treatment, 4w for other syst. acne treatment	n.s.
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		53	37,735 84906	20 (12-30)		51,6 (32,5)	23,2 (14,4)		
Cunliffe 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	10	204	50,5	17,3 (3,6)	30-125 NIL, 10-40 IL	57,8 (27,8)	22,3 (9,3)	2 w for top. anti-acne or anti-inflammatory treatments, 4 w for syst. antibiotics, 6 m for syst. retinoid treatments	cleanser and moisturiser for washing and moisturising procedures; non-steroidal anti-inflammatory drugs; antihistamines/ decongestants; vitamins/mineral diet supplements; analgesics; and systemic contraceptives.
	(b) Tretinoin 0.05% cream QD		205	42,9	17,1 (3,4)		57,2 (24,9)	22,7 (8,7)		
Cunliffe 1997	(a) Adapalene 0.1% QD	12	134	44,776 1194	19,7 (12-30)	at least 20 NIL + 10 IL	68,1 (64,9)	33,3 (23,9)	6 m for oral isotretinoin, 4 w for oral antibiotics (excluding penicillin) or syst. or top. anti-inflammatory drugs, 2 w for top. acne treatment	Contraceptive pills containing cyproterone acetate not allowed
	(b) Tretinoin 0.025% QD		134	48,5	19,2 (12-28)		80,3 (86,2)	31,2 (18,4)		
Isotretinoin vs. tretinoin										
Dominguez 1998	(a) Isotretinoin 0.05% gel QD	12	15	60	13-30	15-100 NIL and/or 15-100 IL	40,2	12,9	24 m for syst. steroids, antibiotics, antiandrogens, or oral retinoids	neutral soap
	(b) Retinoic acid 0.05% cream (tretinoin) QD		15	60			32,2	13,0		
Clindamycin + BPO vs. BPO										
Lookingbill 1997	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	11	95	51	18,5	at least 12 NIL and 12 IL, not >3 nodulocystic lesions	51,4	26,1	1 w for medicated shampoos or cleansers; 1 m for any acne treatment, syst. or top. antibiotics or corticosteroids, or other medication that would interfere with study results, 6m for oral isotretinoin	oral contraceptives allowed if the same oral contraceptive was used for at least 6 m
	(b) Clindamycin 1% gel QD		89				54,0	27,3		
	(c) BPO 5% gel QD		92				59,2	30,7		
	(d) Vehicle gel QD for 11 w		58				70,1	31,5		

	(a) Clindamycin 1% solution QD/ BPO 5% gel QD	10	24	62,5	12-30 years	12-70 IL, not >10 nodulocystic lesions	46,8	PA: 18,9 PU: 10,7	4 w for syst. antibiotics, steroids, or androgeneic drugs, 2 w for top. acne treatment	only non-medicated, mild soap
	(b) Clindamycin 1% solution BID		29	48,275 86207			60,5	PA: 21,2 PU: 7,8		
	(c) BPO 5% gel BID for 10 w		26	61,538 46154			42,8	PA: 16,1 PU: 7,8		
Tanghetti 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	4	23	48	21	25-100 NIL, 25-100 IL, not > 2 nodulocystic lesions	52	39	1 w for medicated facial cleansers; 2 w for top. alpha-hydroxy acids, acne medication, top. retinoids, top. + syst. antibiotics, top. + syst. steroids; 3 m for estrogens, 6 m for syst. retinoids	noncomedogenic moisturizer with SPF 15 sunscreen allowed
	(b) Solubilized BPO 5% gel BID									
Leyden 2001(b)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	165	65	18,8 (5,2)	10-100 NIL, 10-80 IL	32,9 (21,6)	18,7 (9,1)	4 w for syst. antibiotics, steroids, 2 w for top. acne treatment	no use of any concomitant acne medication or any top. medication, facial cleansers, or astringents on the affected areas
	(b) BPO 5% gel BID		164	55	18,1 (4,6)		33,7 (23,1)	19,1 (8,5)		
	(c) BPO 5% + erythromycin 3% gel BID		163	56	18,7 (5,0)		34,3 (25,7)	19,6 (10,3)		
Leyden 2001(a)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	120	57	19 (4)	10-100 NIL, 10-50 IL	TL: 49 (28)	21 (12)	4 w for syst. antibacterials, 2 w for top. acne treatment	n.s.
	(b) BPO 5% gel BID		120	52	19 (4)		TL: 49 (28)	19 (9)		
	(c) Clindamycin 1% gel BID		120	47	19 (4)		TL: 50 (25)	21 (9)		
	(d) Vehicle		120	60	19 (4)		TL: 47 (23)	19 (8)		
Clindamycin + BPO vs. adapalene										
Ko 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	31	77,4	24,5	at least 12 NIL and 12 IL, not >3 nodulocystic lesions	16,7	31,6	2 w for top. antibiotics + corticosteroid, 1 m for oral antibiotics + corticosteroids, 6 m for oral retinoids	cleanser for washing allowed; moisturizers were allowed if needed, but other lotions, creams, medicated powders, or solutions were restricted
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		38	65,8	21,1		16,4	26,6		
Langner 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	65	58.5	21.4 (4.5)	at least 15 IL and/or NIL, not>3 nodulocystic lesions	60.9 (41.1)	34.3 (18.1)	1 m for antiandrogen-containing contraceptives, oral or top. steroids, oral or top. antibiotics, or acne treatment of any kind, including natural or artificial UV therapy	n.s.
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		65	58.5	21.8 (4.8)		58.6 (37.8)	35.3 (19.8)		

Guerra-Tapia 2012	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	83	71	18,9 (5,3)	>= 15 IL and/or NIL, not >3 nodulocystic lesions	23 (0-794)	20 (0-98)	2 w for top. acne treatment (including natural or UV light), 6 m for oral isotretinoin, 1m for any other concomitant medical product that may affected patient's acne	antiandrogen-containing contraceptives, oral or topical steroids, or any type of oral treatment that may have interfered with acne not allowed
	(b) Adaplane 0.1% gel		85	76	19,2 (5,3)		18 (0-155)	18 (0-78)		
Clindamycin + BPO vs. adapalene + BPO										
Zouboulis 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / hydrating excipients gel QD	12	190	50	20.8 (7.3)	25-80 IL, 12-100 NIL, no facial nodulocystic lesions	52.7 (25.7)	39.0 (13.7)	not further specified; "washout periods were required for other top. or syst. acne medication"	oil-free moisturizer could be used, any other top. or syst. acne treatment not allowed
	(b) Adapalene 0.1% / BPO 2.5% gel QD		192	49	20.9 (6.8)		51.1 (26.5)	40.8 (16.0)		
Clindaymcin + BPO vs. clindamycin + BPO										
Dhawan 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / dimethicone gel + glycerin QD	12	10	70	22,4 (11,5)	at least 10 NIL and 25 IL, not >2 nodulocystic lesions	55,0 (24,7)	32,8 (12,8)	n.s.	application of soap-free facial cleanser; other therapies for facial acne not allowed
	(b) Clindamycin 1% + BPO 5% gel QD		10	50	20,5 (7,4)		40,3 (25,4)	29,8 (4,5)		

Tabellenanhang 4: Ergebnisse und Cochrane risk of bias Auswertung

				Cochrane risk of bias															
First author / year	Interventions	Study duration [weeks] (incl. follow up)	N rando-mised per group	Sequence generation	Comment	Allocation concealment	Comment	Blinding of patients, personnel and outcome	Comment	Incomplete outcome data	Comment	Selective outcome reporting	Comment	Other sources of bias	TOA NIL 25% red	TOA NIL 50% red	TOA IL 25% red	TOA IL 50% red	Com-ments
BPO vs. BPO																			
Mills 1986	(a) BPO 2.5% gel BID	8	26	unclear	no information	unclear	no information	unclear	double-blind, no further information	low	low drop out rates for group a = 0%, b 7,4, c = 4, d = 0; analysis per protocol	unclear	no informati on NIL	low	no data	no data	1,6	5,4	-
	(b) BPO 5% gel BID		27												no data	no data	1,6	6,5	
	(c) BPO 2.5% gel BID		25												no data	no data	2,8	not achieved within 8w	
	(d) BPO 10% gel BID		25												no data	no data	2,6	not achieved within 8 w	
Tretinoin vs. BPO																			
Lyons 1978	(a) Tretinoin 0.1% cream (QD or BID)	8	62	unclear	Randomi-zation by use of pre-numbered patient report forms	unclear	patient report forms specified medication to be dispensed; concealtment unclear	high	no information on blinding	high	high drop out rates for group a = 11,3%, drop out in group b = 8,5%; analysis per protocol	high	data for efficacy in group C missing	low	2,0	5,4	4,3	not achieved within 8 w	-
	(b) BPO 5% acetone gel (QD or BID)		59												1,9	4,9	1,1	3,2	
	(c) BPO 5% alcohol gel (QD or BID)		38												no data	no data	no data	no data	
BPO vs. isotretinoin																			
Hughes 1992	(a) Isotretinoin 0.05% gel BID	12	25	unclear	no information	unclear	no information	unclear	double-blind, no further information	low	low drop out rates for group a = 4%, b = 7,7 %, c = 3,8 %; N analysed unclear	low	-	low	5,2	not achieved within 12 w	9,8	not achieved within 12 w	-
	(b)BPO 5% gel BID		26												4,4	11,5	2,3	7,8	
	(c) Vehicle BID		26												not evaluated				

Adapalene vs. adapalene																			
Pariser 2005	(a) Adapalene 0.3% gel QD	12	70	unclear	no information	unclear	no information	low	investigator blinded, medication was dispensed by a third party to protected blinding	unclear	high drop out rates for group a = 21% and for c = 16%, drop out rates for group b = 7%; unclear method of analysation	low	-	low	2,2	not achieved within 12 w	2,8	7,7	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		70												8,2	not achieved within 12 w	3,3	not achieved within 12 w	
	(c) Vehicle gel QD		74												not evaluated				
Tretinoin vs. tretinoin																			
Schäfer-Korting 1994	(a) Liposomal tretinoin 0.01% QD	10	10	unclear	no information	unclear	patients were assigned to a study number in the order of their agreement to take part	unclear	double-blind, no further information	low	no dropouts reported	low	-	low	1,5	3,4	2,4	not achieved within 10 w	baseline IL/NIL only for 4-cm qua-drants on the cheeks
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		10												2,0	3,5	1,3	7,9	
	(c) Liposomal tretinoin 0.01% QD		10												2,0	4,0	1,9	3,8	
	(d) Tretinoin 0.05% gel QD		10												4,1	8,1	1,4	3,5	
Berger 2007	(a) Tretinoin microsphere gel 0.04% QD	12	78	low	computer-generated randomi-zation schedule: randomi-zation lists prepared for each study center using a pre-specified block size	unclear	randomi-zation schedule provided by the manufacturer no information regarding concealment	unclear	double-blind, no further information	low	low drop out rates in group a = 6,4, b = 7,7 %; ITT (last observation carried forward)	low	-	low	5,5	not achieved within 12 w	5,6	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		78												7,9	not achieved within 12 w	5,3	not achieved within 12 w	
Webster 2009	(a) Tretinoin 0.05% gel QD	12	674	unclear	no information	unclear	Participants were assigned a unique number and dispensed randomized study medication, allocation concealment unclear	low	Investigator-blinded: the personnel dispensing, collecting, and accounting für the medications were not involved with the evaluation of participants; participants and study staff were instructed not to discuss or show assigned tubes to investigators	low	high drop out rates in group a = 15%, b = 10%, c = 13%; ITT (last observation carried forward)	low	-	low	3,0	not achieved within 12 w	2,3	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin microsphere gel 0.1% QD		376												1,8	9,9	1,6	11,7	
	(c) Vehicle QD		487												not evaluated				

Adapalene vs. isotretinoin																			
Ioannides 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	40	low	computer-generated random list	low	random number and treatment assigned to patients by investigator's assistant	high	open label study	high	high drop out rates in group a = 10%, b = 22,5%; analysis per protocol	low	-	low	2,1	3,8	2,1	6,5	-
	(b) Isotretinoin 0.05% gel QD		40												3,0	6,6	3,1	7,8	
Adapalene vs. tretinoin																			
Nyirady 2001	(a) TMG 0.1% QD	12	94	unclear	no information	unclear	no information	unclear	double-blind, no further information	high	high drop out rates in group a = 12,8%, drop out rates in group b = 8,7%; analysis per protocol	low	-	low	11,8	not achieved within 12 w	3,4	not achieved within 12 w	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		92												10,5	not achieved within 12w	3,7	not achieved within 12 w	
Ellis1998	(a) Adapalene 0.1% solution QD	12	149	unclear	no information	unclear	no information	unclear	investigator blinded	high	high drop out rates in group a = 23,5%, b = 15,1%; analysis per protocol	low	-	low	2,7	8,3	4,9	not achieved within 12 w	-
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		146												3,9	9,6	5,1	not achieved within 12 w	
Grosshans 1998	(a) Adapalene 0.1% gel QD	12	52	low	computer-generated code in blocks of ten	unclear	patients assigned to group according to their order of entry to the study in each centre; no further information	low	investigator masked, medication were dispensed and collected by a third party	high	high drop out rates in group a 11,5%, b = 11,3%; analysis per protocol and ITT, ITT results not reported	low	-	low	0,9	no data	0,8	no data	-
	(b) Tretinoin 0.025% gel QD		53												1,0	no data	2,3	no data	

Cunliffe 2002	(a) Adapalene 0.1% gel QD	10	204	low	randomi-zation procedure generated by the RANUNI routine of SAS in blocks of 10 patients for each investi-gator	unclear	assignment according to the chronological order of study entry, concelament unclear	low	test materials packaged in 45 g tubes with identical blinded labeling+ packaging; masked investigator (differing external appearance of the test materials); patients instructed to keep test material containers out of view from the investigators or evaluators; investigator not responsible for handing out the study medication to patients	low	drop out rates for group a = 0,5%, b = 1%; ITT	low	-	low	5,2	not achieved within 10 w	8,4	not achieved within 10 w	-
	(b) Tretinoin 0.05% cream QD		205												2,4	9,9	7,6	not achieved within 10 w	
Cunliffe 1997	(a) Adapalene 0.1% QD	12	134	unclear	no information	unclear	no information	low	investigator masked; two gels different in appearance upon direct comparison, treatment dispensed by someone other than the investigator	high	high drop out rates in group b = 13,4%, drop out rates in group a = 9,7%; analysis per protocol	low	-	low	1,8	5,7	2,6	9,0	-
	(b) Tretinoin 0.025% QD		134												2,6	7,4	3,9	9,2	

Isotretinoin vs. tretinoin																			
Dominguez 1998	(a) Isotretinoin 0.05% gel QD	12	15	unclear	no information	unclear	no information	unclear	Adverse events evaluated blindly by investigator who did not know assigned group, no informaton on efficacy evaluation	unclear	N(analysed) unclear	low	-	low	1,3	3,7	2,2	3,8	-
	(b) Retinoic acid 0.05% cream (tretinoin) QD		15												1,5	6,4	1,1	2,6	
Clindamycin + BPO vs. BPO																			
Lookingbill 1997	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	11	95	unclear	no information	unclear	no information	unclear	double-blind; gels, tubes,and labels had the same physical appearance;clin-damycin phosphate gel and vehicle gel had titanium dioxide added to adjust their physical appearance to the other gels; no info regarding investigator blinding	high	high drop out rates in group: a = 12%, b = 15%, c = 18%, d = 16%; analysis per protocol	low	-	low	5,8	not achieved within 11 w	1,6	6,9	-
	(b) Clindamycin 1% gel QD		89												not evaluated				
	(c) BPO 5% gel QD		92												7,6	not achieved within 11 w	3,8	not achieved within 11 w	
	(d) Vehicle gel QD for 11 w		58												not evaluated				
Tucker 1984	(a) Clindamycin 1% solution QD/ BPO 5% gel QD	10	24	unclear	no information	unclear	no information	unclear	investigators not informed as to which treatment group the patients belonged, but the medication given to each patient was in a commercial package with the label still intact	high	drop out rates comparable; only in BPO group 3 Persons droped out due to treatment failure; analysis per protocol	low	-	low	3,7	not achieved within 10 w	no da-ta	no data	-
	(b) Clindamycin 1% solution BID		29												not evaluated				
	(c) BPO 5% gel BID for 10 w		26												not achiev ed within 10w	not achieved within 10w	no da-ta	no data	
Tanghetti 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	4	23	unclear	no information	unclear	no information	unclear	investigator-masked	low	no dropout	low	-	low	3,8	not achieved within 4 w	0,7	2,2	split-face
	(b) Solubilized BPO 5% gel BID														1,0	not achieved within 4 w	0,7	1,8	

Leyden 2001(b)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	165	unclear	no information	unclear	no information	low	investigator-masked; dispensing of drug performed by an individual who was not otherwise involved in the study.	low	drop out rates in group a = 7%, b = 14%, c = 8%; ITT	low	-	low	4,9	not achieved within 10 w	1,3	5,5	-
	(b) BPO 5% gel BID		164												6,8	not achieved within 10 w	1,5	8,0	
	(c) BPO 5% + erythromycin 3% gel BID		163												not evaluated				
Leyden 2001(a)	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel BID	10	120	unclear	no information	unclear	no information	unclear	double-blind; all treatmens with similar physical apperarance, dispensed in identical jars, no information on investigator blinding	low	drop out rates in group a = 7%, b = 8%, c = 12%, d = 8%; ITT	unclear	no informa-tion on NIL, only TL reported	low	no data	no data	2,6	not achieved within 10 w	-
	(b) BPO 5% gel BID		120												no data	no data	6,5	not achieved within 10 w	
	(c) Clindamycin 1% gel BID		120												not evaluated				
	(d) Vehicle		120												not evaluated				
Clindamycin + BPO vs. adapalene																			
Ko 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	31	unclear	no information	unclear	no information	high	open-label	high	no information on drop outs and analysis used	low	-	low	0,7	1,8	0,5	0,9	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		38												0,9	1,7	0,6	1,9	
Langner 2008	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	65	low	computer-generated randomi-zation schedule with a block size of six	unclear	no information	low	single-blind; all assessors blinded to the treatment; a separate study nurse was responsible for dispensing study medication and for instructing the patient on the proper method of application	low	ITT, last observation carried forward, drop out rates differ in text and table	low	-	low	2,9	not achieved within 12 w	1,1	3,9	-
	(b) Adapalene 0.1% gel QD		65												4,0	not achieved within 12 w	4,6	not achieved within 12 w	

Guerra-Tapia 2012	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% gel QD	12	83	low	computer-generated table of random subject number	low	randomi-zation list provided by a clinical research organisation, subject numbers were allocated in strict ascending numerical order, no numbers were omitted; sets of subject numbers were assigned to each investigator, study number were allocated to enrolled patients	low	investigator blind: unblinded pharmacists dispensed study products, assessors remained blinded throughout the study and subjects were instructed to keep study product information confidential	low	no informations on drop out rates; ITT	low	-	low	1,0	5,2	0,8	2,4	-
	(b) Adaplane 0.1% gel		85												2,6	not achieved within 12 w	1,6	not achieved within 12 w	
Clindamycin + BPO vs. adapalene + BPO																			
Zouboulis 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / hydrating excipients gel QD	12	190	unclear	no information	unclear	no information	unclear	investigator-blind	unclear	drop out rates in Group a= 9,5%, b = 14,1%; ITT; inconsistenc y: dropouts due to withdrawal of consent, but results presented for all randomized patients	unclear	time-intervall for investi-gation of NIL is 12 weeks, therefore the time untill 25% and 50% reduction is achieved remains unclear	low	no data	no data	1,6	3,1	-
	(b) Adapalene 0.1% / BPO 2.5% gel QD		192												no data	no data	1,7	3,4	

Clindaymcin + BPO vs. clindamycin + BPO																			
Dhawan 2009	(a) Clindamycin 1% / BPO 5% / dimethicone gel + glycerin QD	12	10	unclear	no information	unclear	no information	unclear	investigator-blinded, no further information	high	high drop out rates in Group a = 20 %, no drop outs in group b, analysis per protocol	low	-	low	4,7	11,1	1,6	3,3	-
	(b) Clindamycin 1% + BPO 5% gel QD		10												5,1	not achieved within 12 w	1,6	3,3	

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Literaturrecherche.....27

Abbildungsanhang 1: Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL.....58
Abbildungsanhang 2: Zeit bis zur 25%igen Reduktion der mittleren Anzahl der NIL 59
Abbildungsanhang 3: Zeit bis zur 50%igen Reduktion der mittleren Anzahl der IL/NIL .60

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Behandlung von Akne vulgaris gemäß der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie (4) 18
Tabelle 2: Therapieempfehlungen mit hohem und mittlerem Empfehlungsgrad für leichte bis mittelschwere Acne papulopustulosa 23
Tabelle 3: Identifizierte Vergleiche 28
Tabelle 4: Vergleich unterschiedlicher BPO Konzentrationen 29
Tabelle 5: Vergleich von BPO mit Tretinoin 30
Tabelle 6: Vergleich von BPO mit Isotretinoin 31
Tabelle 7: Vergleich von Adapalen in unterschiedlichen Konzentrationen 32
Tabelle 8: Vergleiche von Tretinoin in unterschiedlichen Konzentrationen 33
Tabelle 9: Vergleich von Adapalen mit Isotretinoin 36
Tabelle 10: Vergleiche von Adapalen mit Tretinoin 37
Tabelle 11: Vergleich von Isotretinoin mit Tretinoin 41
Tabelle 12: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit 5%igem BPO (Monotherapie) 42
Tabelle 13: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit Adapalen als Monotherapie 45
Tabelle 14: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO mit der Kombinationstherapie aus Adapalen und BPO 48
Tabelle 15: Vergleich der Kombinationstherapie aus Clindamycin und BPO in unterschiedlichen Formulierungen 49

Tabellenanhang 1: Kontaktierung von Autoren 62
Tabellenanhang 2: Ausgeschlossene Studien und Grund für den Ausschluss 62
Tabellenanhang 3: Studiencharakteristika 66
Tabellenanhang 4: Ergebnisse und Cochrane risk of bias Auswertung 71

9. Abkürzungsverzeichnis

BPO	Benzylperoxid
TOA	time until onset of action
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
PPAR	Peroxisom-Proliferation-aktivierender Rezeptor
IL	Inflammatorische Läsionen
NIL	Nicht-inflammatorische Läsionen
CRH	Corticotropin-releasing-Hormone
ZW	Zeit bis zum Wirkungseintritt
MeSH	Medical Subject Headings
ML	Medline
EB	Embase
QD	*quaque die* (lat.: jeden Tag)
BID	*bis in die* (lat.: zweimal täglich)
ITT	Intention-to-treat
TL	Total leason

10. Literaturverzeichnis

1. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clinics in dermatology. 2004;22(5):360-6.
2. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. The British journal of dermatology. 1971;85(2):119-26.
3. Zauli S, Caracciolo S, Borghi A, Ricci M, Giari S, Virgili A, et al. Which factors influence quality of life in acne patients? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28(1):46-50.
4. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26 Suppl 1:1-29.
5. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. The Journal of investigative dermatology. 2009;129(9):2136-41.
6. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2007;21(2):163-8.
7. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2013;168(3):474-85.
8. Borelli C, Plewig G, Degitz K. [Pathophysiology of acne]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2005;56(11):1013-7.
9. Kligman AM. An overview of acne. The Journal of investigative dermatology. 1974;62(3):268-87.
10. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. [S2k-guideline for therapy of acne]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010;8 Suppl 2:s1-59.
11. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2007;5(4):316-23.
12. Zouboulis CC. [The sebaceous gland]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2010;61(6):467-8, 4704, 476-7.
13. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1993;76(2):524-8.
14. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, Goldman MP, Gottlieb AB, et al. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004;50(3):443-7.
15. Placzek M, Arnold B, Schmidt H, Gaube S, Keller E, Plewig G, et al. Elevated 17-hydroxyprogesterone serum values in male patients with acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(6):955-8.
16. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(9):2002-9.
17. Chen W, Yang CC, Sheu HM, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors

in cultured human sebocytes. The Journal of investigative dermatology. 2003;121(3):441-7.
18. Wrobel A, Seltmann H, Fimmel S, Muller-Decker K, Tsukada M, Bogdanoff B, et al. Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. The Journal of investigative dermatology. 2003;120(2):175-81.
19. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. The British journal of dermatology. 2000;142(6):1084-91.
20. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. Dermatology. 1998;196(1):32-7.
21. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. The Journal of investigative dermatology. 1992;98(6):895-901.
22. Letawe C, Boone M, Pierard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. Clinical and experimental dermatology. 1998;23(2):56-8.
23. Guy R, Ridden C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. The Journal of investigative dermatology. 1996;106(3):454-60.
24. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. The Journal of investigative dermatology. 1996;106(1):176-82.
25. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. Dermatology. 1998;196(1):21-31.
26. Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. The British journal of dermatology. 1992;127(6):585-8.
27. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. Experimental dermatology. 1995;4(6):335-41.
28. Zouboulis CC. [Pathophysiology of acne. What is confirmed?]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2013;64(4):235-40.
29. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. Experimental dermatology. 2004;13 Suppl 4:31-5.
30. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? Experimental dermatology. 2005;14(2):143-52.
31. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. Journal of molecular medicine. 2006;84(1):75-87.
32. Leyden JJ, McGinley KJ, Grove GL, Kligman AM. Age-related differences in the rate of desquamation of skin surface cells [proceedings]. Advances in experimental medicine and biology. 1978;97:297-8.
33. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. The Journal of investigative dermatology. 1975;65(4):382-4.
34. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. Journal of immunology. 2002;169(3):1535-41.

35. Knor T. The pathogenesis of acne. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2005;13(1):44-9.
36. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. World review of nutrition and dietetics. 2001;88:18-27.
37. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;63(5):782-8.
38. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. The British journal of dermatology. 2001;145(1):100-4.
39. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? BMC dermatology. 2005;5:2.
40. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(8):1749-52.
41. Tithof PK, Elgayyar M, Cho Y, Guan W, Fisher AB, Peters-Golden M. Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause endothelial cell apoptosis by a phospholipase A2-dependent mechanism. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2002;16(11):1463-4.
42. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. Hormone research. 2000;54(5-6):230-42.
43. Thompson RL, Pyke S, Scott EA, Thompson SG, Wood DA. Cigarette smoking, polyunsaturated fats, and coronary heart disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;686:130-8; discussion 8-9.
44. Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of acne. Lancet. 1969;1(7597):685-7.
45. McWilliam J. Acne vulgaris: clinical features, assessment and treatment. Nursing standard. 2009;23(34):49-56; quiz 8.
46. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. Br J Dermatol. 1984;111(1):83-92.
47. Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A. Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. The British journal of dermatology. 2009;160(1):132-6.
48. Kligman AM, Plewig G. Classification of acne. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 1976;17(3):520-2.
49. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N, Global Alliance to Improve Outcomes in A. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? American journal of clinical dermatology. 2008;9(5):279-84.
50. O'brien SC LJ, Cunliffe WJ, Berson D et al. . The Leeds revised acne grading system Journal of Dermatological Treatment. 1998;9:215-20.
51. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. Journal of the American Academy of Dermatology. 1991;24(3):495-500.
52. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. International journal of dermatology. 1997;36(6):416-8.
53. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
54. Zouboulis Ch C. Moderne Aknetherapie Ästhetische Dermatologie. 2003;29:49-57.
55. Hegemann L, Toso SM, Kitay K, Webster GF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. The British journal of dermatology. 1994;130(5):569-75.

56. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. [Acne vulgaris--psychosomatic aspects]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010;8 Suppl 1:S95-104.
57. Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R, Chang J, et al. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. American journal of clinical dermatology. 2013;14(3):243-51.
58. Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails. What to do. Dermatology. 1998;196(1):158-61.
59. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. The Journal of investigative dermatology. 2013;133(8):1963-70.
60. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
61. Mills OH, Jr., Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. Int J Dermatol. 1986;25(10):664-7.
62. Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. International journal of dermatology. 1978;17(3):246-51.
63. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. Clin Exp Dermatol. 1992;17(3):165-8.
64. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. Cutis. 2005;76(2):145-51.
65. Schafer-Korting M, Korting HC, Ponce-Poschl E. Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris. Clin Investig. 1994;72(12):1086-91.
66. Berger R, Rizer R, Barba A, Wilson D, Stewart D, Grossman R, et al. Tretinoin gel microspheres 0.04% versus 0.1% in adolescents and adults with mild to moderate acne vulgaris: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, phase IV trial. Clin Ther. 2007;29(6):1086-97.
67. Webster G, Cargill DI, Quiring J, Vogelson CT, Slade HB. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne. Cutis. 2009;83(3):146-54.
68. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. Br J Dermatol. 2002;147(3):523-7.
69. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, Berger RS, Jorizzo JL, Kim YH, et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. The Journal of dermatological treatment. 2001;12(3):149-57.
70. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 1998;139 Suppl 52:41-7.
71. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. The British journal of dermatology. 1998;139 Suppl 52:26-33.
72. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. Eur J Dermatol. 2002;12(4):350-4.

73. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Forstrom L, Heenen M, Orfanos CE, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. J Am Acad Dermatol. 1997;36(6 Pt 2):S126-34.
74. Dominguez J, Hojyo MT, Celayo JL, Dominguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. International journal of dermatology. 1998;37(1):54-5.
75. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. Journal of the American Academy of Dermatology. 1997;37(4):590-5.
76. Tucker SB, Tausend R, Cochran R, Flannigan SA. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 1984;110(4):487-92.
77. Tanghetti E, Kircik L, Wilson D, Dhawan S. Solubilized benzoyl peroxide versus benzoyl peroxide/clindamycin in the treatment of moderate acne. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2008;7(6):534-8.
78. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. American journal of clinical dermatology. 2001;2(1):33-9.
79. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2001;5(1):37-42.
80. Ko HC, Song M, Seo SH, Oh CK, Kwon KS, Kim MB. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(3):245-50.
81. Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2008;158(1):122-9.
82. Guerra-Tapia A. Effects of benzoyl peroxide 5% clindamycin combination gel versus adapalene 0.1% on quality of life in patients with mild to moderate acne vulgaris: A randomized single-blind study. Journal of Drugs in Dermatology. 2012;11(6):714-22.
83. 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; cutaneous medicine for the practitioner. 2009;84(4):223-9.
84. Dhawan SS. Comparison of 2 clindamycin 1%-benzoyl peroxide 5% topical gels used once daily in the management of acne vulgaris. Cutis. 2009;83(5):265-72.
85. Gerlinger C, Schmelter T. Determining the non-inferiority margin for patient reported outcomes. Pharmaceutical statistics. 2011;10(5):410-3.
86. Huang KE, Carstensen SE, Feldman SR. The duration of acne treatment. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(6):655-6.
87. Cunliffe WJ, Holland KT. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta Derm Venereol. 1981;61(3):267-9.
88. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. J Am Acad Dermatol. 1996;34(3):482-5.

89. Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15 Suppl 3:31-6.

11. Danksagung

Der Weg zu meinem Doktortitel wäre ohne die Hilfe einer Vielzahl von Menschen nicht möglich gewesen, die ich an dieser Stelle gerne erwähnen möchte.

Ich danke ganz besonders meinem Doktorvater Professor Nast, der es mir möglich gemacht hat, diese Arbeit zu verfassen. Während des Schreibens unterstützte er mich stets mit seinen wertvollen Ratschlägen und mit seiner Geduld.

Mein tiefer Dank gilt auch Frau Rosumeck und Frau Jacobs, die sich beide sehr viel Zeit genommen haben und bei allen Fragen und Nöten die ich hatte immer für mich da waren. Durch sie habe ich viel über wissenschaftliches Arbeiten gelernt und sie haben meine Arbeit durch ihre Anregungen und konstruktive Kritik bereichert.

Unterstützt und ermutigt hat mich mein Verlobter, er war in allen Situationen für mich da.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern von ganzem Herzen, die es mir überhaupt erst ermöglicht haben diesen Weg einzuschlagen und Medizin zu studieren und mir stets mit gutem Rat zur Seite standen.

12. Lebenslauf

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

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Greta Lisa-Marie Heinsohn geb. Starke versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel: „Systematischer Review über die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Aknemedikamenten“ 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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation 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 die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

14. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Greta Lisa-Marie Heinsohn geb. Starke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

A. Jacobs, G. Starke, S. Rosumeck and A. Nast, Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris, British Journal of Dermatology, 2013

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit an der Ausgestaltung des Studiendesigns

- Identifizierung von geeigneten Artikeln aus der Europäischen S3 Leitlinie für Aknetherapie von 2012. 283 Artikel mit dem Erscheinungsdatum bis einschließlich März 2010 wurden von mir nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Veröffentlichung) geprüft.

- 314 Artikel wurden durch eine neue Literaturrecherche in Medline und Embase identifiziert. Alle diese Artikel wurden von mir anhand des Abstrakts auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

- Alle relevanten Artikel wurden anschließend von mir im Volltext durchgearbeitet und auf den endgültigen Einschluss überprüft.

- Studienergebnisse (Zeit bis zur 25%igen/50%igen Reduktion der IL/NIL) und Studieneigenschaften der 24 eingeschlossenen Artikel wurden von mir in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und mit den Koautoren diskutiert

- Die Ergebnisse wurden von mir in Zusammenarbeit mit den Koautoren inhaltlich zusammengefasst und graphisch dargestellt.

- Alle Arbeitsschritte erfolgten entsprechend der methodischen Anforderungen für einen systematischen Review (PRISMA Statement) in Doppelbewertung. Die Doppelbewertung erfolgte durch Koautoren. Abgleich von Abweichungen der Doppelbewertungen erfolgten durch mich.

Unterschrift der Doktorandin