



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-315 Clascoteron

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Clascoteron

[Acne vulgaris bei Patienten ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:

- Beschluss zu Trifaroten vom 4. Februar 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Clascoteron WINLEVI®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Behandlung von Acne vulgaris bei Patienten ab 12 Jahren
Topische Therapien	
Adapalen D10AD03 z. B. Differin® 0,1% Creme/Gel	<ul style="list-style-type: none"> • Creme: „Zur äußerlichen Anwendung bei Akne vulgaris im Gesichtsbereich, wenn Komedonen überwiegen und Papeln und Pusteln vorhanden sind“ • Gel: „Zur äußerlichen Anwendung bei Akne vulgaris im Gesicht, wenn Komedonen, Papeln, Pusteln vorhanden sind.“
Azelainsäure D10AX03 Skinoren® 20% Creme/ 15% Gel	<ul style="list-style-type: none"> • Creme: „Topische Behandlung der Acne vulgaris“ • Gel: „Zur Linderung bei leichter bis mittelschwerer, papulopustulöser Akne des Gesichtes.[...]“
Benzoylperoxid D10AE01 z. B. Benzaknen® 5%/10% Gel, Benzaknen® Wash 5% Suspension zur Anwendung auf der Haut	<p>Alle Präparate werden angewendet bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gel: <ul style="list-style-type: none"> • 5%: „Alle Formen der Akne in milder bis mittlerer Ausprägung“ • 10%: „Alle Formen der Akne schwerer Ausprägung sowie Akneerkrankungen, bei denen die Anwendung einer niedriger konzentrierten Benzoylperoxid-Zubereitung nicht zum Therapieerfolg führt • Suspension: „Zur Behandlung aller Formen der Akne in leichter Ausprägung sowie zur unterstützenden Therapie bei Akne mittlerer bis schwerer Ausprägung“

<p>Chlortetracyclin D06AA02 Aureomycin® ABANTA 30 mg/g Salbe</p>	<p>„Entzündliche Akne im Gesicht“</p>
<p>Clindamycin D10AF01 Zindaclin® 1% Gel</p>	<p>„[...] indiziert zur Therapie der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris.“</p>
<p>Erythromycin D10AF02 z. B. Aknemycin® Lösung/Salbe</p>	<p>„Alle Formen der Akne, insbesondere entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln“</p>
<p>Nadifloxacin D10AF05 Nadixa® 10 mg/g Creme</p>	<p>„Zur äußerlichen Anwendung bei leichten bis mittelschweren Ausprägungen entzündlicher Formen der Akne vulgaris (Akne papulo-pustulosa Grad I-II)“</p>
<p>Natriumbituminosulfonat D10AX12 Aknichthol®/Aknichthol® Soft 10 mg/g Emulsion zur Anwendung auf der Haut, Aknichthol® Creme 1% Creme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Emulsion: „Zur Verminderung der Komedonenzahl bei leichter und mittelschwerer Akne vulgaris“ • Creme: „Zur Verminderung der Komedonenzahl bei leichten und mittelschweren Formen der Akne vulgaris“

Salicylsäure D10AX11 Aknefug® Liquid 1% Lösung	„Zur Linderung leichter, beginnender Akne“
Tretinoin D10AD01 Cordes® VAS 0,5 mg/g Creme	„Akne vulgaris“
Trifaroten D10AD06 Selgamis® 50 Mikrogramm/g Creme	„[...] zur lokalen Therapie der Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind“
Topische Kombinationstherapien	
Fixkombination Adapalen und Benzoylperoxid D10AD53 z. B. Epiduo® 0,1 % / 2,5 % Gel, Epiduo® Forte Gel	<ul style="list-style-type: none"> • 0,1 % / 2,5 % Gel: „Topische Behandlung der Acne vulgaris bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln. Epiduo ist angezeigt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 9 Jahren und darüber“ • Forte: „[...] zur topischen Behandlung der Acne vulgaris bei Vorliegen von Komedonen, zahlreichen Papeln und Pusteln. Epiduo Forte ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert“
Fixkombination Clindamycin und Benzoylperoxid D10AD53 z. B. Duac® 10 mg/g + 30 mg/g Gel, Duac® Akne Gel	„[...] Zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris, insbesondere mit entzündlichen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Offizielle Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen“

<p>Fixkombination Clindamycin und Tretinoin D10AD51 Acnatac® 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel</p>	<p>„[...] zur topischen Behandlung von Acne vulgaris angewendet, wenn Komedonen, Papeln und Pusteln bei Patienten ab 12 Jahren vorhanden sind. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Substanzen und zur Aknebehandlung sind zu berücksichtigen.“</p>
<p>Fixkombination Erythromycin und Zinkacetat D10AF52 z. B. Zineryt® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur Anwendung auf der Haut</p>	<p>„Bei leichten bis mittelschweren, entzündlichen Formen der Akne vulgaris (Akne papulo-pustulosa)“</p>
<p>Fixkombination topisches Tretinoin und Erythromycin D10AD51 Aknemycin® Plus Lösung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lösung: „Alle Formen der Akne, sowohl nicht-entzündliche Formen mit Komedonen als auch entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln, insbesondere bei seborrhoischer Haut“

Systemische Therapien

<p>Cyproteron G03HA01 z. B. Androcur® 10 mg Tabletten/ 50 mg Tabletten</p>	<ul style="list-style-type: none">• 10 mg: „Ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern:<ul style="list-style-type: none">– schwerere Formen der Akne, wenn diese mit Entzündungen und Knotenbildungen einhergehen (Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica) oder die Gefahr einer Narbenbildung besteht, [...]Cyproteronacetat 10 mg ist für ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern, angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten. Bei der Behandlung einer Akne sollte die Hormonbehandlung gegenüber einer systemischen Antibiotikabehandlung abgewogen werden“• 50 mg: „Bei der Frau: Schwere bis sehr schwere Androgenisierungserscheinungen wie [...]<ul style="list-style-type: none">– schwere Formen des androgenbedingten Ausfalls des Kopfhaares (androgenetische Alopezie), oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder SeborrhoeCyproteronacetat 50 mg ist für schwere bis sehr schwere Androgenisierungserscheinungen bei der Frau angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten“
<p>Fixkombination Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol G03FB03 Neo-Eunomin® Filmtabletten</p>	<p>„hormonales Empfängnisverhütungsmittel (Ovulationshemmer) für Frauen, [...]. Gleichzeitig dient es bei diesen Frauen zur Behandlung von: – Akne [...]</p> <p>Bei der Entscheidung, Neo-Eunomin zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Neo-Eunomin mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden“</p>
<p>Fixkombination Cyproteron und Ethinylestradiol G03HB01 z. B. Diane®-35 überzogene Tabletten</p>	<p>„Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter. Diane®-35 sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlung zur Aknetherapie angewendet werden. Da es sich bei Diane®-35 gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden“</p>

<p>Fixkombination Dienogest und Ethinylestradiol G03FA15 z. B. Valette® überzogene Tabletten</p>	<p>„Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden. Bei der Entscheidung, Valette zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Valette mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden“</p>
<p>Doxycyclin J01AA02 z. B. Doxycyclin AL® 100/200 Hartkapseln, Doxycyclin AL®100 T/200 T Tabletten, Doxakne® tabs 50 mg Tabletten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycyclin AL®: „...bei Infektionen, die durch gegen Doxycyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind, insbesondere bei: [...] <ul style="list-style-type: none"> – Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea“ • Doxakne® tabs: „Akne papulo-pustulosa (entzündliche Form der Akne). Therapieversuch bei Akne conglobata. • Doxakne tabs wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren“
<p>Erythromycin D10AF02 Erythrocin-i.v. 500 mg/1,0 g Infusionslösung, InfectoMycin® 200, 400, 600 Saft Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionslösung: „zur Therapie folgender Infektionen, die durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden, wenn aufgrund des Schweregrades der Infektion hohe Serumkonzentrationen des Antibiotikums wünschenswert sind oder eine orale Behandlung nicht möglich ist. [...] <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Formen der Akne vulgaris [...] <p>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Erythrocin-i.v. zu berücksichtigen“</p> • Saft: „zur Therapie folgender Infektionen, die durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind. [...] <ul style="list-style-type: none"> – Schwere Formen der Akne vulgaris[...] <p>Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von INFECTOMYCIN zu berücksichtigen“</p>

<p>Isotretinoin D10BA01 z. B. Aknenormin® 10 mg/20 mg Weichkapseln</p>	<p>„Schwere Formen von Akne (wie noduläre Akne oder Acne conglobata oder Akne mit Gefahr einer dauerhaften Narbenbildung), die gegenüber angemessenen Standardbehandlungszyklen mit systemischen Antibiotika und lokaler Behandlung therapieresistent ist“</p>
<p>Minocyclin J01AA08 z. B. Minocyclin- ratiopharm® 50 mg Hartkapseln/ 100 mg Hartkapseln, Skid® 50 mg/ 100 mg Filmtabletten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg: „Schwere Formen der Akne (Acne vulgaris)“ • 100 mg: „...bei Infektionen, die durch gegen Minocyclin empfindliche Krankheitserreger verursacht sind; insbesondere bei [...] <ul style="list-style-type: none"> – Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea [...]“ <p>Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden</p>
<p>Tetracyclin J01AA07 Tetracyclin Wolff®250/500 Hartkapseln</p>	<p>„Infizierte schwere Formen der Akne vulgaris sowie Rosacea, wenn eine systemische antibiotische Therapie erforderlich ist National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Tetracyclin Wolff 250/500 zu berücksichtigen“</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-315 (Clascoteron)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopic dermatitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BPO	Benzoylperoxid
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FoPAP	The Faces of Pediatric Acne Project
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GPwER	General Practitioner with an Extended Role
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Janus Kinase
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Meta-Analysen
OR	Odds Ratio
PDE	Phosphodiesterase
PDT	Photodynamic Therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Skin of Color
TCI	Topical Calcineurin Inhibitors
TCS	Topical Corticosteroid
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Acne vulgaris bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Acne vulgaris durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.08.2022 durchgeführt, die folgende am 23.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 637 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2023 [1,2,3,4,5].

Acne vulgaris: management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers management of acne vulgaris in primary and specialist care. It includes advice on topical and oral treatments (including antibiotics and retinoids), treatment using physical modalities, and the impact of acne vulgaris on mental health and wellbeing.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Aktuelles Update (Dezember 2023) der im Juni 2021 veröffentlichten Leitlinie.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren durch registrierte Stakeholder;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Zusatzdokumente „Evidenz Review E1/F1“ angegeben.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) and Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). For the review question related to Q13.1, CINAHL was also searched.
- Searches were run once for all reviews during development. Searches for the following questions were updated in May 2020.
 - Effectiveness of topical or oral pharmacological and physical interventions in the treatment of acne vulgaris

LoE/GoR

- For intervention reviews, the evidence for outcomes from included RCTs and comparative non-randomised studies was evaluated and presented using the Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology developed by the international GRADE working group.

Table 2: Summary of quality elements in GRADE for intervention reviews

Quality element	Description
Risk of bias ('Study limitations')	This refers to limitations in study design or implementation that reduce the internal validity of the evidence
Inconsistency	This refers to unexplained heterogeneity in the results
Indirectness	This refers to differences in study populations, interventions, comparators or outcomes between the available evidence and inclusion criteria specified in the review protocol
Imprecision	This occurs when a study has few participants or few events of interest, resulting in wide confidence intervals that cross minimally important thresholds
Publication bias	This refers to systematic under- or over-estimation of the underlying benefit or harm resulting from selective publication of study results

Table 3: GRADE quality ratings (by quality element)

Quality issues	Description
None or not serious	No serious issues with the evidence for the quality element under consideration
Serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 1 level for the quality element under consideration
Very serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 2 levels for the quality element under consideration

Table 4: Overall quality of the evidence in GRADE (by outcome)

Overall quality grading	Description
High	Further research is very unlikely to change the level of confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	The estimate of effect is very uncertain

Methodikeranmerkung: In der Leitlinie (LL) werden die „overall quality of evidence“ bzw. die Empfehlungsgrade lediglich indirekt über entsprechende Formulierungen im Text dargestellt, eine Bewertung der Primärstudien kann den Zusatzdokumenten der LL entnommen werden (siehe „Sonstige methodische Hinweise“).

Sonstige methodische Hinweise

- Die in der Leitlinie aufgeführten Empfehlungen basieren auf zwei (Netzwerk)-Meta-Analysen (Abgebildet durch „Evidence review E1/E2“ sowie „Evidence review F1/F2“)
- Outcomes were prioritised for either pairwise or network meta-analysis (NMA) and the evidence was divided according to the severity of acne into mild to moderate and moderate to severe categories. **NMA (E1, F1) was employed to assess comparative efficacy, acceptability and tolerability of treatments**, which are outcomes commonly reported in the literature for the majority of treatments. **Pairwise meta-analysis (E2, F2)** was used to synthesise outcomes for which evidence was more limited across treatments or was treatment-specific.
- NMA aus **Evidence Review E1 (N = 107 RCTs) und F1 (N = 64 RCTs)**
 - RoB geprüft für RCTs, Stärke der Evidenz über „threshold analysis“ dargelegt
 - The **quality of the individual studies ranged from very low to moderate**. This was predominately due to serious risk of bias of individual studies included in the NMA.
 - **Heterogeneity** across all NMAs was found to be rather high. Some relative effects versus placebo were characterised by considerably wide 95% credible intervals. The committee attributed the inconsistency and high heterogeneity identified across the NMAs to the heterogeneity in the populations included in the trials, as there was a **range of definitions of mild to moderate acne across the RCTs** included in the NMAs.
 - Following consideration of the inconsistency and heterogeneity in the evidence, the committee did not make recommendations by strictly following a hierarchy of treatments according to their ranking in the NMA and the guideline economic analysis that was informed by the NMA, but instead considered treatments with small differences in clinical and cost-effectiveness as broadly similar. For this reason, recommendations for first line treatment included a range of interventions that were considered to have broadly similar clinical and cost-effectiveness, with the **final choice being determined by the values and preferences of the person with acne** on the benefits, risks and other related characteristics of recommended treatment options.
- **Insufficient evidence:** If evidence of efficacy or effectiveness for an intervention is either lacking or too low quality, or too uncertain for firm conclusions to be reached, the committee has several options. It may: **make a 'consider' recommendation** based on the limited evidence (see the section on wording the recommendations) (...).

Empfehlungen: Managing acne vulgaris

The recommendations in this section cover mild to moderate and moderate to severe acne.

First-line treatment options

1.5.1 Offer people with acne a 12-week course of 1 of the following first-line treatment options, taking account of the severity of their acne and the person's preferences, and after a discussion of the advantages and disadvantages of each option (see table 1):

- a fixed combination of topical adapalene with topical benzoyl peroxide for any acne severity
- a fixed combination of topical tretinoin with topical clindamycin for any acne severity
- a fixed combination of topical benzoyl peroxide with topical clindamycin for mild to moderate acne
- a fixed combination of topical adapalene with topical benzoyl peroxide, together with either oral lymecycline or oral doxycycline for moderate to severe acne

- topical azelaic acid with either oral lymecycline or oral doxycycline for moderate to severe acne.

Table 1 Treatment choices for mild to moderate and moderate to severe acne vulgaris

Acne severity	Treatment	Advantages	Disadvantages
Any severity	<u>Fixed combination of topical adapalene with topical benzoyl peroxide</u> , applied once daily in the evening	<ul style="list-style-type: none"> • Topical • Does not contain antibiotics 	<ul style="list-style-type: none"> • Not for use during pregnancy • Use with caution during breastfeeding (see <u>recommendation 1.5.8</u>) • Can cause skin irritation (see <u>recommendation 1.5.7</u>), photosensitivity, and bleaching of hair and fabrics
Any severity	<u>Fixed combination of topical tretinoin with topical clindamycin</u> , applied once daily in the evening	<ul style="list-style-type: none"> • Topical 	<ul style="list-style-type: none"> • Not for use during pregnancy or breastfeeding (see <u>recommendation 1.5.8</u>) • Can cause skin irritation (see <u>recommendation 1.5.7</u>), and photosensitivity

Acne severity	Treatment	Advantages	Disadvantages
<u>Mild to moderate</u>	<u>Fixed combination of topical benzoyl peroxide with topical clindamycin, applied once daily in the evening</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Topical • Can be used with caution during pregnancy and breastfeeding. 	<ul style="list-style-type: none"> • Can cause skin irritation (see recommendation 1.5.7), photosensitivity, and bleaching of hair and fabrics
<u>Moderate to severe</u>	Fixed combination of topical adapalene with topical benzoyl peroxide, applied once daily in the evening, plus either <u>oral lymecycline</u> or <u>oral doxycycline</u> taken once daily	<ul style="list-style-type: none"> • Oral component may be effective in treating affected areas that are difficult to reach with topical treatment (such as the back) • Treatment with adequate courses of standard therapy with systemic antibiotics and topical therapy is a Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) requirement for subsequent oral isotretinoin, which is only recommended for severe acne (see recommendation 1.5.10 and the <u>MHRA guidance on important risks and precautions for isotretinoin</u>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Not for use in pregnancy, during breastfeeding (see recommendation 1.5.8), or under the age of 12 • Topical adapalene and topical benzoyl peroxide can cause skin irritation (see recommendation 1.5.7), photosensitivity, and bleaching of hair and fabrics • Oral antibiotics may cause systemic side effects and antimicrobial resistance • Oral tetracyclines can cause photosensitivity

Acne severity	Treatment	Advantages	Disadvantages
Moderate to severe	<u>Topical azelaic acid</u> applied twice daily, plus either oral lymecycline or oral doxycycline taken once daily	<ul style="list-style-type: none"> • Oral component may be effective in treating affected areas that are difficult to reach with topical treatment (such as the back) • Treatment with adequate courses of standard therapy with systemic antibiotics and topical therapy is an MHRA requirement for subsequent oral isotretinoin, which is only recommended for severe acne (see recommendation 1.5.10 and the <u>MHRA guidance on important risks and precautions for isotretinoin</u>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Not for use in pregnancy, during breastfeeding (see recommendation 1.5.8), or under the age of 12 • Oral antibiotics may cause systemic side effects and resistance • Oral tetracyclines can cause photosensitivity

1.5.2 Consider topical benzoyl peroxide monotherapy as an alternative treatment to the options in table 1, if:

- these treatments are contraindicated, or
- the person wishes to avoid using a topical retinoid, or an antibiotic (topical or oral).

1.5.3 For people with moderate to severe acne who cannot tolerate or have contraindications to oral lymecycline or oral doxycycline, consider replacing these medicines in the combination treatments in table 1 with trimethoprim or with an oral macrolide (for example, erythromycin).

Factors to take into account when choosing a treatment option

1.5.6 Take into account that the risk of scarring increases with the severity and duration of acne.

1.5.7 To reduce the risk of skin irritation associated with topical treatments, such as benzoyl peroxide or retinoids, start with alternate-day or short-contact application (for example washing off after an hour). If tolerated, progress to using a standard application.

1.5.8 When discussing treatment choices with a person with childbearing potential, cover:

- that topical retinoids and oral tetracyclines are contraindicated during pregnancy and when planning a pregnancy and
- that they will need to use effective contraception, or choose an alternative treatment to these options.

1.5.9 If a person receiving treatment for acne wishes to use hormonal contraception, consider using the combined oral contraceptive pill in preference to the progestogen-only pill (if oral isotretinoin treatment is likely to be used, also see recommendations 1.5.19 and 1.5.20).

1.5.10 If clinical judgement indicates a person may need treatment with oral isotretinoin for their acne in future:

- be aware that oral isotretinoin should not be used unless adequate courses of standard therapy with systemic antibiotics and topical therapy have been tried, in line with the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance on important risks and precautions for isotretinoin and
- take this into account when choosing any initial treatment option.

1.5.11 Do not use the following to treat acne:

- monotherapy with a topical antibiotic
- monotherapy with an oral antibiotic
- a combination of a topical antibiotic and an oral antibiotic

Factors to take into account at review

1.5.12 Review first-line treatment at 12 weeks and:

- assess whether the person's acne has improved, and whether they have any side effects
- in people whose treatment includes an oral antibiotic, if their acne has completely cleared consider stopping the antibiotic but continuing the topical treatment
- in people whose treatment includes an oral antibiotic, if their acne has improved but not completely cleared, consider continuing the oral antibiotic, alongside the topical treatment, for up to 12 more weeks.

1.5.13 Only continue a treatment option that includes an antibiotic (topical or oral) for more than 6 months in exceptional circumstances. Review at 3-monthly intervals, and stop the antibiotic as soon as possible.

1.5.14 Be aware that the use of antibiotic treatments is associated with a risk of antimicrobial resistance (see the NICE guideline on antimicrobial stewardship).

1.5.15 If a person's acne has cleared, consider maintenance options (also see the section on maintenance).

1.5.16 If acne fails to respond adequately to a 12-week course of a first-line treatment option and at review the severity is:

- mild to moderate: offer another option from the table of treatment choices (see table 1)
- moderate to severe, and the treatment did not include an oral antibiotic: offer another option which includes an oral antibiotic from the table of treatment choices (see table 1)
- moderate to severe, and the treatment included an oral antibiotic: consider referral to a consultant dermatologist-led team.

1.5.17 If mild to moderate acne fails to respond adequately to 2 different 12-week courses of treatment options, consider referral to a consultant dermatologist-led team.

Oral isotretinoin treatment

1.5.18 Consider oral isotretinoin for people older than 12 years who have a severe form of acne that is resistant to adequate courses of standard therapy with systemic antibiotics and topical therapy (table 1). For example:

- nodulo-cystic acne
- acne conglobata
- acne fulminans
- acne at risk of permanent scarring.

1.5.19 If a person with acne is likely to benefit from oral isotretinoin treatment: Follow the MHRA guidance on new safety measures for isotretinoin. This includes:

- guidance on roles and responsibilities of referrers (usually the primary care clinician) and prescribers initiating, continuing and monitoring isotretinoin treatment
- requirements that the initiation of isotretinoin treatment in people under 18 requires agreement by 2 independent healthcare professionals that there is no other appropriate effective treatment before it is prescribed
- requirements for counselling people about potential mental health and sexual function side effects
- requirements for assessing and monitoring mental health and sexual function
- use of compulsory regulatory documents to minimise risk: patient acknowledgement of risk form and reminder card, and pharmacist checklist.

See the Commission on Human Medicines Isotretinoin Implementation Advisory Expert Working Group report for more detail. [2023]

1.5.20 When making a referral to the consultant dermatologist-led team or the nationally accredited GPwER working within a consultant dermatologist-agreed pathway for the consideration of isotretinoin treatment:

- fully inform the person (and their family and carers, as appropriate) about the potential risks of isotretinoin treatment as well as the expected benefits
- provide details of the person's current and past medical history (including all current and previous mental health issues), and any relevant social and family history
- for people under 18, document whether you are willing to become the second approved named healthcare professional who agrees that isotretinoin is the appropriate treatment. [2023]

1.5.21 When considering oral isotretinoin for acne take into account the person's psychological wellbeing (see recommendation 1.4.5), and refer them to mental health services before starting treatment if appropriate.

1.5.22 If a person for whom oral isotretinoin treatment is being considered has the potential to become pregnant:

- explain that isotretinoin can cause serious harm to a developing baby if taken during pregnancy and
- inform them that they will need to follow the MHRA pregnancy prevention programme.

1.5.23 Prescribe oral isotretinoin for acne treatment (see recommendation 1.5.18) at a standard daily dose of 0.5 to 1 mg/kg.

1.5.24 Consider a reduced daily dose of isotretinoin (less than 0.5 mg/kg) for people at increased risk of, or experiencing, adverse effects.

1.5.25 When giving isotretinoin as a course of treatment for acne:

- continue until a total cumulative dose of 120 to 150 mg/kg is reached, but
- if there has been an adequate response and no new acne lesions for 4 to 8 weeks, consider discontinuing treatment sooner.

1.5.26 If a person is taking oral isotretinoin for acne:

- review their psychological wellbeing during treatment, and monitor them regularly for symptoms or signs of developing or worsening mental health problems or sexual dysfunction
- tell them to seek medical advice if they feel their mental health or sexual function is affected or is worsening, and to stop their treatment and seek urgent medical advice if these problems are severe. [2023]

Use of oral corticosteroids in addition to oral isotretinoin

1.5.27 If an acne flare (acute significant worsening of acne) occurs after starting oral isotretinoin, consider adding a course of oral prednisolone.

1.5.28 When a person with acne fulminans is started on oral isotretinoin, consider adding a course of oral prednisolone to prevent an acne flare.

Use of intralesional corticosteroids

1.5.30 Consider treating severe inflammatory cysts with intralesional injection of triamcinolone acetonide (0.1 ml of triamcinolone acetonide per cm of cyst diameter, at 0.6 mg/ml diluted in 0.9% sodium chloride). This should be done by a member of a consultant dermatologist-led team.

Relapse

1.6.1 If acne responds adequately to a course of an appropriate first-line treatment (see recommendation 1.5.3 and table 1) but then relapses, consider either:

- another 12-week course of the same treatment, or
- an alternative 12-week treatment (see table 1).

1.6.2 If acne relapses after an adequate response to oral isotretinoin and is currently mild to moderate, offer an appropriate treatment option (see table 1).

1.6.3 If acne relapses after an adequate response to oral isotretinoin and is currently moderate to severe, offer either:

- a 12-week course of an appropriate treatment option (see table 1), or
- re-referral, if the person is no longer under the care of the consultant dermatologist-led team.

1.6.4 If acne relapses after a second course of oral isotretinoin and is currently moderate to severe, further care should be decided by the consultant dermatologist-led team. If the person is no longer under the care of the consultant dermatologist-led team, offer re-referral.

Maintenance

1.7.1 Encourage continued appropriate skin care (see recommendations 1.2.1 to 1.2.4).

1.7.2 Explain to the person with acne that, after completion of treatment, maintenance treatment is not always necessary.

1.7.3 Consider maintenance treatment in people with a history of frequent relapse after treatment.

1.7.4 Consider a fixed combination of topical adapalene and topical benzoyl peroxide as maintenance treatment for acne. If this is not tolerated, or if 1 component of the combination is contraindicated, consider topical monotherapy with adapalene, azelaic acid, or benzoyl peroxide (see also recommendation 1.5.7 on starting topical treatment).

1.7.5 Review maintenance treatments for acne after 12 weeks to decide if they should continue.

Schachner LA et al., 2023 [6].

The Many Faces of Pediatric Acne: A Practical Algorithm for Treatment, Maintenance Therapy, and Skincare Recommendations for Pediatric Acne Patients

Zielsetzung/Fragestellung

- [...] aims to improve outcomes for pediatric patients with acne by giving it more attention from healthcare providers who treat children. The FoPAP group (advisors) developed practical clinical tools for pediatric acne treatment and maintenance to support healthcare providers in achieving better outcomes for their pediatric acne patients.
- The algorithm serves pediatric dermatologists, pediatricians, and other healthcare professionals caring for pediatric acne patients.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der unzureichend abgedeckten Evidenz, hinsichtlich der Behandlung von Acne Vulgaris bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren durch die dargestellte NICE-LL, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenbeteiligung ersichtlich;
- teils Interessenkonflikte sowie finanzielle Abhängigkeiten dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nach Kriterien der American Academy of Dermatology;
- Formale Konsensusprozesse mittels modifiziertem Delphi-Prozess und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Google Scholar on July 5th and 6th, 2022, by a dermatologist and a physician published in English from 2010 to June 2022.
- Selected articles included guidelines, consensus papers, reviews describing current best practices in pediatric acne treatment using acne products and skin care, and clinical research studies

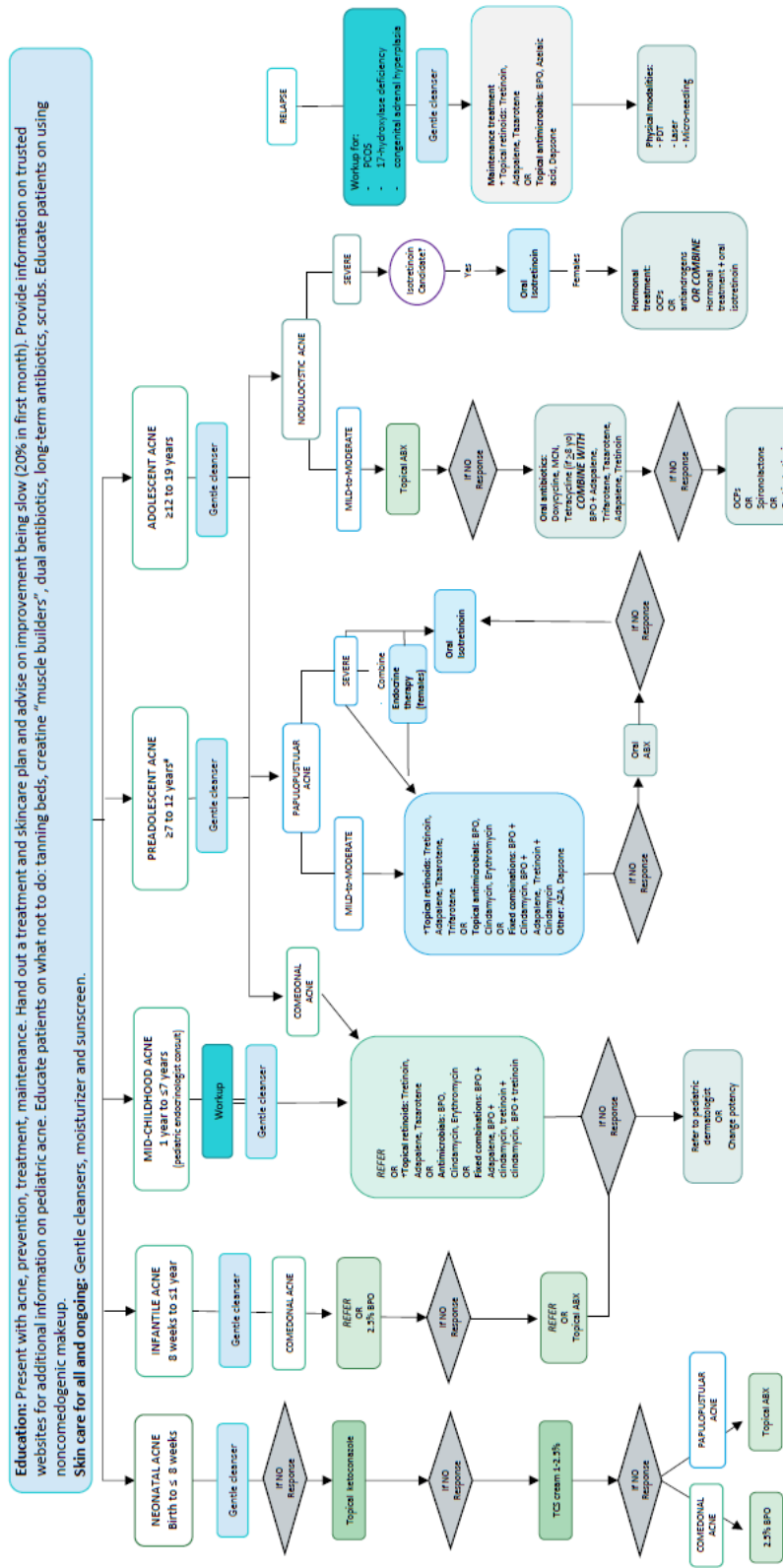
LoE/GoR

- Based on reviewer consensus, each treatment within the publications was assigned an alphanumeric level of evidence (1 to 4 and A to C), using pre-established criteria by the American Academy of Dermatology

Sonstige methodische Hinweise

- Our searches found no specific clinical publications on nonprescription pediatric acne treatment and skin care; therefore, we based recommendations on clinical experience and the opinions of panellists

FIGURE 1. Algorithm for pediatric acne.



Once the patient responds, titrate down the patient's medication (i.e., strength, frequency, number of medications)

Atopic dermatitis (AD), Skin of color (SOC), Topical corticosteroid (TCS), Phosphodiesterase (PDE), Topical calcineurin inhibitors (TCI), Janus kinase (JAK)

Hintergrundinformationen

Adolescent Acne (aged 12 to 19 years)

- For mild-to-moderate papulopustular acne, topical retinoids (tretinoin, adapalene, tazarotene, and trifarotene) or topical antimicrobials (BPO), clindamycin, or erythromycin are prescribed.^{5,6,10,14,18,22} Further options comprise fixed combination treatments (BPO + adapalene, BPO + clindamycin, tretinoin + clindamycin) or azelaic acid or topical dapsone.^{5,6,10,14,18,22} All treatments should be combined with skin care, including gentle cleansers and moisturizers, to promote a healthy skin barrier and reduce the side effects of prescription treatments.^{6,10,14-18} Oral antibiotics are required for severe papulopustular acne.^{5,10,14,18,22} If patients do not respond to the treatment, oral isotretinoin or endocrine therapy (for females) may be given and can be combined with topical therapy.^{5,10,14,18,22,36,37}
- For patients with mild-to-moderate nodulocystic acne, topical or oral antibiotics should be prescribed.^{5,10,14,18,22} If the patient is not responding to oral antibiotics (doxycycline, minocycline, or tetracycline), additional topical treatment (BPO + adapalene, tazarotene, trifarotene, adapalene, or tretinoin) is required. If the therapy is unsuccessful, oral contraceptives (females) or oral isotretinoin may be added to topical treatment.^{5,10,14,18,22} Clascoterone cream 1%, an androgen receptor inhibitor, is indicated for the topical treatment of acne in males and females 12 years of age and older.
- Patients with severe nodulocystic acne should be assessed for the suitability of oral isotretinoin. Female patients may receive oral contraceptives or antiandrogens, which can be combined with oral tretinoin.^{5,10,14,18,22,36} [...] Once patients respond to therapy, titrate the medication down (ie, strength, frequency, number of medications).
- [...] Early and effective acne treatment with topical adapalene combined with BPO can reduce the risk of future scars.^{9,14,30-32}
- Maintenance Treatment: Acne maintenance therapy may comprise topical retinoids (tretinoin, adapalene, tazarotene), topical antimicrobials (BPO), topical azelaic acid, or dapsone.^{5,6,10,14,18,22} For maintenance, physical modalities such as photodynamic therapy (PDT) with red light or intense pulsed light, laser, or micro-needling may also be recommended.³⁸

Referenzen

5. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. American Acne and Rosacea Society. *Pediatrics*. 2013 May; 131 Suppl 3:S163-186. PMID: 23637225.
6. Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, et al. Consensus on neonatal through preadolescent acne. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(6):1-10. doi:10.36849/JDD.2020.5065
9. Alexis AF, Harper JC, Stein Gold LF, et al. Treating acne in patients with skin of color. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(Suppl 3):S71-S73.
10. Schachner LA, Andriessen A, Benjamin L, et al. The many faces of pediatric acne: How to tailor nonprescription acne treatment and skincare using cleansers and moisturizers. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(6): 602–612
14. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2S1):S1-23.
15. Pappas A, et al. Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients. *Experimental Dermatol*. 2018;27(8):833-836.
16. Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, et al. Moisturizers and ceramide-containing moisturizers may offer concomitant therapy with benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(3):18-26.
17. Araviiskaia E, Dreno B. The role of dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30, 926–935.
18. Schachner LA, Andriessen A, Benjamin L, et al. The many faces of pediatric acne: clinical cases. *J Drugs Dermatol*. 2022; in print.

22. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973.e33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
30. Lovaszi M, Szegedi A, Zouboulis CC, et al. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1375636.
31. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):363-370.
32. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *Br Med J.* 2010;341:c5812.
36. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:241-248.
37. Del Rosso JQ. Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):626-631.
38. Boen M, Brownell J, Patel P, et al. The role of photodynamic therapy in acne: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):311-321.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 17.11.2023

#	Suchfrage
#1	[mh "acne vulgaris"]
#2	Acne:ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	#3 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Nov 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Acne Vulgaris[mh]
2	Acne[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
5	(#4) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 17.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Acne Vulgaris[mh]
2	Acne[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acne vulgaris: management [online]. London (GBR): NICE; 2023. [Zugriff: 15.12.2023]. (NICE Guideline; Band 198). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/resources/acne-vulgaris-management-pdf-66142088866501>.
2. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acne vulgaris: management; [E1] management options for mild to moderate acne, network meta-analyses [online]. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 05.12.2023]. (NICE Guideline; Band 198). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/evidence/e1-management-options-for-mild-to-moderate-acne-network-metaanalyses-pdf-9144159953>.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acne vulgaris: management; [E2] management options for mild to moderate acne, pairwise comparisons [online]. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 15.12.2023]. (NICE Guideline; Band 198). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/evidence/e2-management-options-for-mild-to-moderate-acne-pairwise-comparisons-pdf-9144159954>.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acne vulgaris: management; [F1] management options for moderate to severe acne, network meta-analyses [online]. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 05.12.2023]. (NICE Guideline; Band 198). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/evidence/f1-management-options-for-moderate-to-severe-acne-network-metaanalyses-pdf-9144159955>.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acne vulgaris: management; [F2] management options for moderate to severe acne, pairwise comparisons [online]. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 15.12.2023]. (NICE Guideline; Band 198). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/evidence/f2-management-options-for-moderate-to-severe-acne-pairwise-comparisons-pdf-9144159956>.
6. **Schachner LA, Andriessen A, Benjamin L, Dones M, Kircik L, Pinera-Llano A, et al.** The many faces of pediatric acne: a practical algorithm for treatment, maintenance therapy, and skincare recommendations for pediatric acne patients. *J Drugs Dermatol* 2023;22(6):539-545.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-315

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	20. Dezember 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Acne vulgaris bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bitte berücksichtigen Sie bei der Darstellung sowohl topische als auch systemische Interventionen.
Vorbemerkung Etwa 85 % der Individuen im Alter von 12 bis 24 Jahren sind zeitweilig von der Akne vulgaris betroffen (1). Es wird unterschieden zwischen einer <i>physiologischen</i> Akne bei ca. 40 % der Jugendlichen, die nur mit wenigen Komedonen und entzündlichen Effloreszenzen einhergeht, in der Regel durch freiverkäufliche Präparate behandelt wird und nur einen kurzen Verlauf zeigt (2). Die klinische Akne, die die anderen 60 % ausmacht, bedarf hingegen der fachärztlichen Beratung und Behandlung. Zur Pathologie, Verlauf, Diagnostik und Klinik wird auf die Referenzen (1-3) verwiesen.
Therapie Bei der Therapie ist grundsätzlich zu unterscheiden: (a) die akute Interventions- und (b) die Erhaltungstherapie mit topischen und systemischen Substanzen bzw. ihre Kombinationen (siehe Abbildung 1). Bei einer moderaten Akne unter oralem Tetrazyklin (z. B. Doxycyclin) plus topischem Benzoylperoxid tritt in etwa 50 % der Fälle Besserung nach drei Monaten ein. Bei mildereren Verläufen mit topischer Therapie ist auch ein schnelleres Ansprechen möglich, schwere klinische Verläufe brauchen entsprechend länger (2). Die Intervention richtet sich nach der Art und der Schwere des Befundes. Als Kriterien angewendet werden: Schweregrad, Anzahl und Art der Läsionen, Ort des Befalls, Vernarbung, familiäre Belastung, Geschwindigkeit des Auftretens, psychischer und psychosozialer Einfluss. Hierbei wird zumeist eine Auswahl getroffen. Therapiealgorithmen sind in Referenz (1) näher beschrieben.

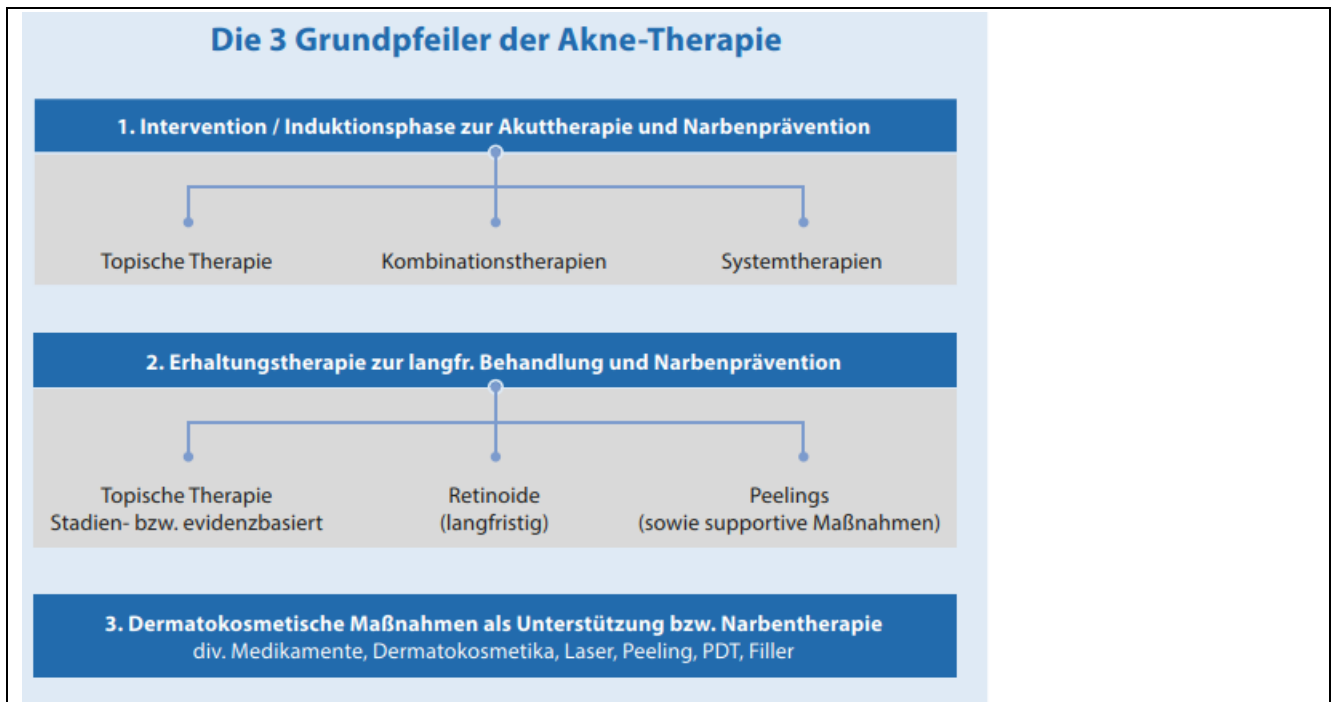


Abbildung 1: Grundpfeiler der Akne-Therapie (2)

Tabelle 1: (topische) Aknetherapeutika; Isotretinoin ist auch ein wichtiges systemisch eingesetztes Therapeutikum (2)

Tab. 1 Aknetherapeutika und ihre Wirkung auf den Komedo		
Wirkstoffe	Komedolytisch	Antikomedogen
Tretinoin	++	++
Isotretinoin (t/s)	++	++
Adapalene	++	++
Tazarotene	++	++
Trifarotene	++	++
Azelainsäure	(+)	+
Salicylsäure	+	(+)
Benzoylperoxid	+	?
Clindamycin	?	+

++ stark, + moderat, (+) schwach
t topisch, s systemisch

Topische Therapien

Die meistgenutzten Externa in der Aknetherapie sind Benzoylperoxid (BPO), Retinoide (All-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure, Adapalene, Tazarotene, Trifarotene), salicylsäurehaltige Präparate, Antibiotika (Clindamycin, Erythromycin), Azelainsäure (antikomedogen als auch antiinflammatorisch wirksam; auch in Kombination mit oralem Minocyclin oder oralem Isotretinoin) und topische *Kombinationspräparate* (bei der Acne papulopustulosa die Regel, zum Beispiel mit der Kombination zweier Wirkstoffe (z. B. Clindamycin/BPO; Adapalene/BPO) (2).

Systemische Therapien

Sie sind indiziert bei unbefriedigendem Erfolg der topischen Therapien. Es handelt sich dabei um Antibiotika, die neben der antibiotischen Wirkung auch entzündungshemmende Effekte aufweisen (sogenannter paraantibiotischer Effekt), und systemische wirksame Retinoide (vor allem Isotretinoin). Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung sollte der Einsatz von Antibiotika die Dauer von zwölf Wochen nicht überschreiten. Wegen der teratogenen Wirkung der Retinoide unterliegt ihr Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter

einem strengen Überwachungsregime, wenn sich Arzt und Patientin auf ihren Einsatz verständigen. Hierbei ist auf einen ausreichenden, mindestens doppelt greifenden Verhütungsschutz zu achten sowie auf eine mindestens einmonatige Verhütung nach Absetzen (2). Vorgeschaltet sein sollte wegen dieser UAW eine – gut wirksame (1), allerdings spät einsetzende (5) – antiandrogene Therapie mit hormonellen Kontrazeptiva, die allerdings nur eingesetzt werden sollten, wenn gleichzeitig die Kontrazeption gewünscht wird, da deren Einsatz die Gefahr von Herz/Kreislauf-Komplikationen mit sich bringt. Bei alleiniger Therapie der Akne würde sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis verschieben (Risiko: vor allem kardiovaskuläre Ereignisse (4)).

Tabelle 2: Therapieempfehlungen (2, 3).

Tab. 2 Auszug aus der S3-Akne-Leitlinie 2016. (Mod. aus Nast et al. [2016] [:])			
	Komedonenakne	Milde bis moderate papulopustulöse Akne	Schwere papulopustuläre/moderate noduläre Akne
Hoher Empfehlungsgrad	–	Adapalen + BPO (F.k.) <i>oder</i> BPO + Clindamycin (F.k.)	Isotretinoin
Mittlerer Empfehlungsgrad	Topisches Retinoid	Azelainsäure <i>oder</i>	Systemisches Antibiotikum + Adapalen <i>oder</i>
		BPO <i>oder</i>	Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure <i>oder</i>
		Topisches Retinoid <i>oder</i>	Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO (F.k.)
		Topisches Clindamycin + Tretinoin (F.k.) <i>oder</i> Systemisches Antibiotikum + Adapalen	

BPO Benzoylperoxid, *F.k.* Fixkombination

Ausblick

Das als Creme in einprozentiger Konzentration vorliegende **Clascoteron** ist ein neuartiger Androgenrezeptor-Inhibitor, der aknegetische Signalwege und die Talgproduktion hemmt und Entzündungsmediatoren reduzieren soll. Da er schnell in eine inaktive Form metabolisiert wird, dürfte die systemische Aktivität nach topischer Anwendung gering sein (6).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Obwohl Retinoide bei Einhaltung der strengen Überwachungsregimes bei Frauen im gebärfähigen Alter verordnet werden dürfen, sollte der verordnende Arzt mit deren Verordnung zurückhaltend sein. Wenn eine systemische Therapie erforderlich ist, könnten hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt werden

Referenzliste:

1. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA 2021; 326(20):2055–67. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
2. Karoglan A, Gollnick HPM. Akne. Hautarzt 2021; 72(9):815–27. doi: 10.1007/s00105-021-04856-8.
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(8):1261–8. doi: 10.1111/jdv.13776.
4. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
5. Gebauer K. Acne in adolescents. Aust Fam Physician 2017; 46(12):892–5.
6. Gerste RD. Acne vulgaris: Neuartiger topischer Androgenrezeptor-Hemmer reduziert Akneläsionen deutlich. Dtsch Arztebl 2020; 117(35-36): A-1622 / B-1387.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-315

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Datum der Erstellung	28. November 2023

Indikation
Behandlung von Acne vulgaris bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Es liegt eine deutsche AWMF S2k-Leitlinie aus dem Jahre 2010 der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vor ¹ (Gültigkeit abgelaufen 2014) und eine europäische Leitlinie des European Dermatology Forums aus dem Jahre 2016 ² (Gültigkeit abgelaufen Dezember 2020). Eine Aktualisierung beider Leitlinien ist in Vorbereitung. Da es in den letzten Jahren keine wesentlichen Veränderungen auf dem Gebiet gab, erfolgte keine frühere Priorisierung zur Aktualisierung (persönliche Information des Autors).</p> <p>Die Punktprävalenz der Akne vulgaris in einer deutschen populationsbezogenen Primärdatenstudie lag bei 9,9% im Alter von 16-29 Jahren, 5,0 % im Alter von 30-39 Jahren und bei 3,3% in allen Altersgruppen. ³ Daten zum Arzneimitteleinsatz bei Akne vulgaris in Deutschland wurden zuletzt 2009 von Franzke et al. ⁴ aus einer Patientenbefragung in einem bundesweiten Apothekennetzwerk (48 Apotheken/504 Personen mit Akne vulgaris) publiziert. Eine Zuordnung zu Aknetypen bzw. Schweregraden war in dieser Studie nicht möglich. „Unter den gegen die Akne vulgaris verordnetem Präparaten waren zu 61,1 % rezeptpflichtige Arzneimittel, gefolgt von Kosmetika (23,1 %) und apothekenpflichtigen Präparaten (14,5 %). Der am häufigsten erworbene Wirkstoff zur Behandlung der Akne vulgaris war Benzoylperoxid (17,3 %), gefolgt von topischem Erythromycin (14,5 %) und oralem Isotretinoin (9,3 %)“ ⁴</p> <p>Zum Verbrauch von „Aknemitteln“ im Jahr 2021 finden sich Informationen vom IGES Institut im „Arzneimittel-Atlas“. ⁵</p> <p>„D10 Aknemittel: Unter den zu Lasten der GKV verordneten Aknemitteln war sowohl im Hinblick auf den Verbrauch als auch die Ausgaben die Kombination aus Clindamycin und Benzoylperoxid (BPO) führend, gefolgt von der Kombination von Adapalene und BPO. Die Ausgaben der GKV für Aknemittel lagen 2021 bei 49,3 Millionen Euro (2020: 42,9 Millionen, 2019 41,9 Millionen Euro). 2018 bei 40 Mio. Euro. 2017 waren es 40,8 Mio. Euro.“ ⁵</p> <p><u>Angaben zu definierten Tagesdosen (Mio DDD) entsprechend Arzneimittel-Atlas Top 10 im Jahre 2021:</u> Clindamycin und BPO 10,9; Adapalene und BPO 10,4; Isotretinoin 6,7; Azelainsäure 5,9; Minocyclin 4,4; Adapalene 4,0; Clindamycin Kombinationen 3,3; Erythromycin 3,1; Erythromycin 3,0; Trifaroten 2,6; Erythromycin Kombinationen 1,9; ⁵. Eine Zuordnung zu Schweregraden und Aknetypen ist bei diesen Zahlen nicht möglich.</p>

Bezogen auf der Beratungsanfrage unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen, der Informationen zur Verordnungspraxis sehen wir folgenden Therapiestandard gemäß dem Beratungsantrag:

Die Acne vulgaris umfasst die Unterformen Acne comedonica, Acne papulopustulosa sowie Acne conglobata. Verschiedene Schweregrade müssen bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden.

Acne comedonica

1. Wahl:

topisches Retinoid

Alternativen:

Azelainsäure

Acne papulopustulosa (leicht – mittelschwer)

1. Wahl:

Adapalene + BPO (Fixkombination) oder

BPO + Clindamycin (Fixkombination)

Alternativen:

Azelainsäure oder BPO oder topisches Retinoid

Systemische Antibiose plus Azelainsäure, BPO, topisches Retinoid oder Adapalene + BPO (Fixkombination)

Acne papulopustulosa/nodosa (mittelschwer-schwer), Acne conglobata

1. Wahl Isotretinoin

Alternativen: Systemische Antibiose plus Adapalene, Azelainsäure, BPO, Adapalene + BPO (Fixkombination)

Als systemische Antibiose wird bevorzugt Doxycyclin, alternativ Minocyclin empfohlen.

Kommentar zu Isotretinoin als 1. Wahl

Auf Grund der guten Wirksamkeit, der besseren Remissionsraten sowie zur Vermeidung von Resistenzen gegen Antibiotika wird der Einsatz von systemischen Isotretinoin in der Europäischen Leitlinie mit „starker Empfehlung“ empfohlen (bei schwerer Akne papulopustulosa und Acne conglobata). Die deutsche Akne Leitlinie sieht Isotretinoin nicht als „1. Wahl“ sondern als „Alternative“ vor. ¹

Ein Erstlinieneinsatz von systemischem Isotretinoin steht im Widerspruch zur europäischen Directive, die vor einem Einsatz von Isotretinoin zunächst einen Therapieversuch mit einem systemischen Antibiotikum fordert (Layton et al ⁶, europäische Leitlinie ², Gollnick et al 2016 ⁷, Degitz et al 2017 ⁸). Insbesondere bei Patientinnen im gebärfähigen Alter schränkt die Teratogenität von Isotretinoin den Erstlinieneinsatz ein und unterliegt einem engen Überwachungsprogramm sowie strengen Vorgaben zur Kontrazeption. Die Positionierung von Isotretinoin als Erstlinientherapie ist als „Schlüsselfrage für das Update der Europäischen Leitlinie priorisiert worden. Eine abschließende Positionierung bleibt bis dahin offen.

Bei Patientinnen mit mittelschwerer Acne papulopustulosa kann insbesondere bei gleichzeitigem Wunsch nach Kontrazeption auch eine hormonelle antiandrogene Therapie eingesetzt werden (Ethinylestradiol in Kombination mit Cyproteronacetat, Dienogest, Desogestrel, Drospirenon), ***dies wiederum in Kombination mit einer topischen Therapie*** (topisches Retinoid, BPO, Azelainsäure, Fixkombination Adapalene/BPO bzw. Clindamycin/BPO) und/oder einer systemischen Therapie (Antibiotika/Isotretinoin). Insbesondere das Risiko von thrombembolischen Ereignissen schränken den Einsatz einer hormonellen antiandrogenen Therapie ein. ¹

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Wie bereits oben ausgeführt ist u.a. der Schweregrad relevant. Berücksichtigung finde auch die psychosoziale Belastung, beginnende Narbenbildung und eine positive Familienanamnese. Desweiteren ist das Geschlecht (Hyperandrogenämie/ Syndrom der polyzystische Ovarien 11-,17- und 21 HSD Mangel (beide Geschlechter) - Möglichkeit der Therapie mit Antiandrogenen sowie die besondere Problematik des Einsatzes von Isotretinoin bei Frauen im gebärfähigen Alter) zu berücksichtigen.

Auch die Erhaltungstherapie stellt bei dieser oftmals über Jahre chronisch rezidivierenden Erkrankungen eine besondere Behandlungssituation dar und ist bisher in Studie unzureichend adressiert.

Referenzliste:

1. Nast A, Bayerl C, Borelli C, et al. [S2k-guideline for therapy of acne]. *J Dtsch Dermatol Ges.* Jul 2010;8 Suppl 2:s1-59. S2k-leitlinie zur therapie der akne. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07466.x
2. European Dermatology Forum. S3-Guideline for the Treatment of Acne (Update 2016). Accessed 26.11.2023, <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cl262t0fy006olainx74ske02-acne-2016-gl.pdf>
3. Kirsten N, Mohr N, Augustin M. Prevalence and Cutaneous Comorbidity of Acne Vulgaris in the Working Population. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1393-1400. doi:10.2147/ccid.S322876
4. Franzke N, Zimmer L, Schäfer I, Radermacher C, Kresken J, Augustin M. Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany--nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges.* Dec 2009;7(12):1060-3. doi:10.1111/j.1610-0387.2009.07155.x
5. IGES Institut. Arzneimittel-Atlas. Accessed 26.11.2023, <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/d10-aknemittel/verbrauch/>
6. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Aug 2006;20(7):773-6. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01671.x
7. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2016;30(9):1480-90. doi:10.1111/jdv.13675
8. Degitz K, Ochsendorf F. Akne. *J Dtsch Dermatol Ges.* Jul 2017;15(7):709-722. doi:10.1111/ddg.30_13278