

**PARALLELGRUPPENSTUDIE ZUR BEWERTUNG DER
WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON SKINOREN® 15% GEL IM
VERGLEICH ZU DIFFERIN® 0.1% GEL, ZUR
ERHALTUNGSTHERAPIE BEI ACNE VULGARIS UND DER
SPÄTTYP-AKNE BEI FRAUEN**

Prüfsubstanz: Skinoren 15% Gel

Eudra-CT Nummer: 2011-000152-42

Register-Nummer: DRKS00003170

Kurzbezeichnung: SKADI

Studienphase: IV

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

(Final) 1.1 / Datum: 21.09.2013

Sponsor der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med Hermann-Josef Rothkötter

Prüfer:

PD Dr. med. Anja Thielitz

Autoren des Abschlussberichtes:

PD Dr. med. Anja Thielitz/ Dr. Antje Wiede/Dipl.-Math. Anke Lux

Studienbeginn – Studienabschluss

Start (First Patient In): 22.08.2011

Abschluss (Last Patient Out): 15.10.2012

Unterschriften

(Falls mehrere Prüfer unterschreiben sollen, dann ggf. weitere Unterschriftenseiten kreieren.
Im Extremfall für jeden Prüfer eine eigene Seite erstellen)

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

 _____ Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter	23.03.13 _____ Ort, Datum
---	---------------------------------


Prüfer

 _____ PD Dr.med. Anja Thielitz	Magdeburg, den 21.09.2013 _____ Ort, Datum
--	---

Biometriker und Autor des statistischen Endberichtes

 _____ Frau Dipl.-Math. Anke Lux	Magd. 23.09.2013 _____ Ort, Datum
---	---

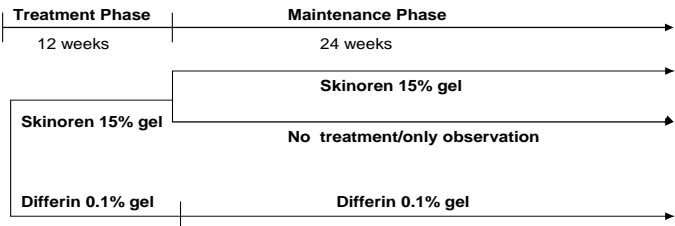
Beratender Biometriker

 _____ Prof. Dr. Siegfried Kropf	Magd. 23.08.2013 _____ Ort, Datum
---	---

Weiterer Autor des Abschlussberichtes

 _____ Dr. rer. nat. Antje Wiede	Magd. den 23.9.13 _____ Ort, Datum
---	---

Titel der Studie	PARALLELGRUPPENSTUDIE ZUR BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT VON SKINOREN® 15% GEL IM VERGLEICH ZU DIFFERIN® 0.1% GEL, ZUR ERHALTUNGSTHERAPIE BEI ACNE VULGARIS UND DER SPÄTTYP-AKNE BEI FRAUEN
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IV
Sponsor / Vertreter	Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter Dekan der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke Universität Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg Tel.: +49-391-6715750 Fax :+ 49 391 67 15749 Email : hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de
Prüfer	PD Dr. med. Anja THIELITZ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg Aktuelle Adresse: Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg Dermatologisches Zentrum-BUKH Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Lübeck und der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg Bergedorfer Straße 10 21033 Hamburg Tel. 040-7306-3261(Sekr.)/-3462 Fax: 040 7306 -3203 e-mail: A.Thielitz@buk-hamburg.de
Finanzieller Förderer	Bayer Pharma AG (Intendis) Global Clinical Development Therapeutic Area Primary Care & Women's Healthcare Sellerstrasse 31 13353 Berlin, Germany
Studienzentrum:	Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Magdeburg
Veröffentlichung der Studie (Reference)	In Planung bzw. in derzeit Revision
Studienzeitraum	08.2011 – 15.10.2012
Studienziele	Das Ziel der Studie ist festzustellen, ob beide Medikamente gleichwertig in der Langzeittherapiephase (3 Monate Therapie und 6 Monate Erhaltungstherapie über insgesamt 9 Monate) sind und ob Skinoren® 15% Gel den Therapieerfolg gegenüber einer reinen Nachbeobachtung in der Erhaltungstherapiephase (6 Monate) besser erhalten kann.

Primärer Zielparameter	<p>1. Hypothese: Überlegenheit von Skinoren 15% Gel gegenüber Beobachtung in der Erhaltungsphase: Änderung der inflammatorischen Akneläsionen von Woche 12-36 bei allen Patienten, die in der Therapiephase mit Skinoren® 15% Gel behandelt wurden.</p> <p>2. Hypothese: Nicht-Unterlegenheit von Skinoren 15% Gel gegenüber Differin 1% Gel in der Langzeittherapie: Änderung des Allgemeinen Schweregrades nach dem „Leeds Revised Acne Grading System“ bei allen Visiten.</p>
Sekundäre Zielparameter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Änderung der nichtentzündlichen Hautveränderungen (offene und geschlossene Komedonen), der inflammatorischen (Papeln, Pusteln, Knötchen) sowie der Gesamtläsionen bei allen Visiten. 2. Änderung des globalen Schweregrades nach ISGA bei allen Visiten. 3. Änderung der Mikrokomedonenanzahl in allen Gruppen bei allen Visiten. 4. Allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente anhand von Verträglichkeitsscores durch Prüfarzt und Patient bei allen Visiten und eines Lebensqualitätsfragebogens bei ausgewählten Visiten durch den Patienten 5. Ermittlung der Relapse-Raten in allen Gruppen, d.h. der Patienten, die 50% ihres ursprünglichen Therapieerfolges wieder verlieren in der Erhaltungstherapiephase.
Studiendesign	<p>- Einfach verblindet (Investigator), prospektiv; randomisiert mit 3 parallelen Behandlungsarmen</p> <p><i>Arm 1:</i> 12 Wochen Behandlungsphase mit Skinoren-Gel®, gefolgt von einer 24 wöchigen Erhaltungsphase mit Skinoren-Gel®</p> <p><i>Arm 2:</i> 12 Wochen Behandlungsphase mit Skinoren-Gel®, gefolgt von einer 24 wöchigen Beobachtungsphase ohne Skinorengel®</p> <p><i>Arm 3:</i> 12 Wochen Behandlungsphase mit Differin-Gel®, gefolgt von einer 24 wöchigen Erhaltungsphase mit Differingel®</p>  <pre> graph LR subgraph Timeline direction LR subgraph Treatment_Phase [Treatment Phase] direction TB T1[12 weeks] T2[12 weeks] T3[12 weeks] end subgraph Maintenance_Phase [Maintenance Phase] direction TB M1[24 weeks] M2[24 weeks] M3[24 weeks] end end T1 --- M1 T2 --- M2 T3 --- M3 T1 --> S1[Skinoren 15% gel] T2 --> S2[No treatment/only observation] T3 --> S3[Differin 0.1% gel] M1 --> S1 M2 --> S2 M3 --> S3 </pre>

Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Skinoren® 15% Gel (INTENDIS) Wirkstoff: Azelainsäure äußere Anwendung</p> <p>Batch:12378C exp. 04/2014 Lagerung bei RT ($\leq 25^{\circ}\text{C}$)</p>
Behandlung/Intervention	<p>Arm 1: 12 Wochen Behandlungsphase mit Skinoren-Gel®, gefolgt von einer 24 wöchigen Erhaltungsphase mit Skinoren-Gel®</p> <p>Arm 2: 12 Wochen Behandlungsphase mit Skinoren-Gel®, gefolgt von einer 24 wöchigen Beobachtungsphase ohne Skinoren-Gel®</p>
Vergleichsbedingung/ medikation	<p>Differin® 0,1% Gel (GALDERMA) Wirkstoff: Adapalen äußere Anwendung BATCH: 1051001 Lagerung bei RT ($\leq 25^{\circ}\text{C}$)</p>
Gesamtzahl Patienten	<p>Geplante Fallzahl: 60 gescreente Patienten: 60 eingeschlossene/randomisierte Patienten: 55 Drop-outs: 17</p>
Studienpopulation	<p>Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren, die an leichter bis mittelschwerer Akne oder Spättyp-Akne leiden</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. guter gesundheitlicher Allgemeinzustand, 2. milde bis mäßige Akne vulgaris oder Spättyp-Akne im Gesicht, entsprechend dem allgemeinen Schweregrad für Akne laut dem "Investigator's Static Global Assessment (ISGA)" (2-4) oder der "Leeds RevisedAcneGradingScale" (2-7), 3. Bei dieser Studie werden ausschließlich Frauen (Alter 18 bis 45 Jahre) eingeschlossen aus mehreren Gründen: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Männern ist die Evaluation der Akne durch Bartwuchs und dadurch entstehende Follikulitiden erschwert, was insbesondere in der Altersgruppe der Acne tarda ab dem 25. Lebensjahr eine Rolle spielt. - Die Acne tarda betrifft häufiger Frauen und stellt für diese eher ein kosmetisches Problem dar als für Männer - Für Männer gibt es mehr therapeutische Möglichkeiten, da z.B. keine Einschränkung hinsichtlich teratogener Substanzen wie Isotretinoin besteht 4. Sichtbare Anzahl von Mikrokomedonen auf dem Cyanoacrylat-Abstrich von der Stirn, 5. Unterschrift des Patienten auf der Einwilligungserklärung und der Datenschutzerklärung, 6. Bereitschaft des Patienten, sich an die vorgegeben Studienanweisungen zu halten.
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche Probanden, die schwanger sind, die versuchen oder bereit sind, schwanger zu werden, oder die stillen. 2. Probanden, die klinisch relevante Befunde bei ihrer Screening-Untersuchung oder eine medizinische

	<p>Vorgeschichte mit schweren systemischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Gesichtshaut andere als Akne vulgaris zeigen (z.B. Akne conglobata, Acne fulminans, sekundäre-Akne oder schwere Akne nodulocystica, die eine Behandlung z.B. mit oralem Isotretinoin erfordern).</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Probanden, die eine bekannte Überempfindlichkeit oder vorherigen allergische Reaktion auf einen der aktiven Komponenten der Studienmedikation haben. 4. Probanden, die nicht bereit sind, auf folgende Gesicht-Produkte zu verzichten: Adstringentien, Toner, Schleifmittel, Peelings mit Glykol oder andere Säuren, Masken, Seifen, die BPO enthalten, Sulfacetamid Natrium oder Salicylsäure; scharfe Gesichtereiniger oder Feuchtigkeitscremes, die Retinol, Salicylsäure, oder α- oder β-Hydroxy-Säuren enthalten. 5. Probanden, die topische (Gesicht) oder systemische Kortikosteroide eingesetzt haben innerhalb der letzten 2 Wochen. 6. Probanden, die topische (Gesicht)Antibiotika oder systemische Antibiotika (nur Penicillin ist erlaubt) angewendet haben, innerhalb der letzten 2 Wochen 7. Probanden, die topische Anti-Akne-Medikamente (z.B. BPO, Retinoide, Salicylate, Glykolsäure) verwendet haben, innerhalb der letzten 2 Wochen. 8. Probanden, die systemischen Retinoide eingesetzt haben, innerhalb der letzten 6 Monate. 9. Probanden, die Medikamente nehmen, die Akne verschlimmern können(z.B. hohe Dosis von bestimmten Vitaminen B2, B6 und B12, Haloperidol, Halogene wie Jod und Brom, Lithium etc.) 10. Probanden, die mit Photosensibilisatoren (z.B. Thiazide, Tetracyclinen und Fluorchinolonen, Phenothiazine, Sulfonamide) behandelt werden (mögliche erhöhte Phototoxizität). 11. Probanden, die eine Gesichtsbehandlung (chemisch-oder Laser-Peeling, Mikrodermabrasion, künstliche UV-[UV] Therapie), innerhalb der letzten 4 Wochen hatten. 12. Probanden, die intensive UV-Bestrahlung während der Studie (Bergsport, UV-Bestrahlung, Sonnenbaden, etc.) planen. 13. Probanden, die in einer anderen Prüfpräparat- oder Geräte- Studie innerhalb von 30 Tagen nach der Anmeldung teilgenommen haben.
Statistische Methoden:	<p>Es handelt sich um eine explorative Studie, eine statistische Fallzahlkalkulation ist aufgrund fehlender Daten aus anderen Studien nicht möglich. Die Fallzahlplanung erfolgt anhand eigener Vorerfahrungen mit ähnlichen Fragestellungen bei Akne vulgaris und ist realistisch angepasst an die Kapazität des Zentrums.</p> <p>Die primären Wirksamkeitsparameter werden in vorgegebener Reihenfolge geprüft, jeweils auf dem einseitigen 0.025-Niveau, bis das erste nichtsignifikante Ergebnis auftritt. Die einzelnen</p>

	<p>Schritte dabei sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Test auf Überlegenheit von Skinoren® 15% Gel in der Erhaltungsphase gegenüber keiner Erhaltungstherapie nach der Akutbehandlung mit Skinoren® 15% Gel. Der Test basiert auf der prozentualen Änderung der inflammatorischen Läsionszahl von Woche 12 bis 36 und wird als U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney durchgeführt. (2) Test auf Nichtunterlegenheit von Skinoren® 15% Gel verglichen mit Differin® 0,1% Gel. Hierfür wird die Differenz des Leeds Revised Acne Grading System von Woche 0 bis Woche 36 genutzt und im Sasabuchi-t-Test zwischen den Gruppen verglichen, wobei in der Skinoren® 15% Gel-Gruppe eine Zunahme von mindestens 50% der Zunahme in der Differin® 0,1% Gel-Gruppe nachgewiesen werden soll. (3) Der analoge Vergleich zu (2) wird anhand der Entwicklung der ISGA Assessment Scale durchgeführt. <p>Die primäre Analyse wird in der Intention-to-Treat-Population durchgeführt. Die sekundären Analysen sind im Abschnitt 8.1.5 des Studienprotokolls beschrieben. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf deskriptivem Niveau.</p>
--	--

ERGEBNISSE ZU WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT:

1 Allgemeine Studieninformationen

Acne vulgaris ist die häufigste Hauterkrankung, von der insbesondere Personen zwischen 11 und 30 Jahren betroffen sind, wobei der Anteil von über 25-Jährigen zunimmt. Acne vulgaris kann über Jahre bestehen und zu bleibenden Narben führen. Damit verbunden sind nicht selten psychische und soziale Probleme aufgrund empfundener Stigmatisierung, die im Ergebnis zu einem Rückzug aus der Gesellschaft und zu Depressionen führen können.

Akne vulgaris ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Behandlung von Art und Schwere der Läsionen abhängt. In den meisten Fällen ist eine Kombination von Medikamenten ausreichend, um die Erkrankung unter Kontrolle zu halten, aber häufig sind im Verlauf der Zeit Rückfälle zu verzeichnen. Deshalb sind Maintenance-(Erhaltungs-) Therapie-Schemata erforderlich, die sicher und effizient sind und keine unerwünschten Langzeit-Effekte haben. Die Behandlung mit Azelainsäure ist eine alternative Behandlung, die mehrere pathogenetische Faktoren der Akne beeinflusst und aufgrund guter Verträglichkeit und Sicherheit sowie fehlender Kontraindikationen bzgl. der Langzeit-Behandlung als Erhaltungs-Therapie geeignet ist.

In der durchgeführten Studie sollte bei erwachsenen weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 45 Jahren mit leichter bis mittelschwerer Acne vulgaris oder Acne tarda einerseits die Wirksamkeit von Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) über einen Behandlungszeitraum von 9 Monaten im Vergleich zu einer primären 3-Monats-Monotherapie mit Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) und einer nicht-interventionellen 6-Monats-Follow-up-Periode beurteilt werden und andererseits die Wirksamkeit und Sicherheit von Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel) versus Adapalen (Differin® 0.1% Gel) während der 9-Monats-Langzeit-Behandlung.

Da Skinoren® 15% Gel eine entzündungshemmende und leicht komedolytische Wirkung hat, sollte es in der Lage sein, Mikrokomedonen sowie entzündliche und nicht-entzündliche Läsionen während einer Langzeit-Behandlung zu verringern. Gezeigt werden sollte, dass Skinoren® 15%

Gel mit Behandlung in der Erhaltungs-Phase gegenüber Skinoren® 15% Gel ohne Behandlung in der Erhaltungs-Phase Überlegenheit und gegenüber dem „Goldstandard“ Differin® 0.1% Gel mit Behandlung in der Erhaltungs-Phase Nichtunterlegenheit zeigt.

In der randomisierten Prüfarzt-verblindeten Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen sollten insgesamt 60 Patientinnen zwischen 18 und 45 Jahren mit der Diagnose einer leichten bis mittelschweren Acne vulgaris und / oder Acne tarda behandelt und untersucht werden. Die Durchführung der Studie sollte in zwei Phasen erfolgen – einer Behandlungs- und einer Erhaltungs-Phase. Von den 60 Patientinnen sollte 1/3 der Patienten für 9 Monate (3 Monate Behandlung und 6 Monate Erhaltung) einmal täglich am Abend Differin® 0.1% Gel erhalten (Therapiearm 3), 1/3 für 9 Monate zweimal täglich Skinoren® 15% Gel (Therapiearm 1) und 1/3 für 3 Monate zweimal täglich Skinoren® 15% Gel ohne Therapie während der nachfolgenden 6 Monate (Therapiearm 2).

In einem ersten Schritt wurde eine Screening-Untersuchung durchgeführt, in deren Ergebnis über die Aufnahme des Patienten in die Studie entschieden wurde. Es erfolgte dann zur Baseline-Untersuchung (bis maximal zwei Wochen nach der Screening-Untersuchung) eine randomisierte Einteilung der Patienten in die drei besagten Therapiegruppen. Die weiteren Untersuchungen erfolgten in den Wochen 6 und 12 nach Therapiebeginn (Follow-Up-Phase) sowie in den Wochen 18, 24, 30 und 36 nach Therapiebeginn (Erhaltungs-Phase). Zu jeder Untersuchung wurden beurteilt: das Hautbild anhand der Investigator's Static Global Assessment (ISGA-) Skala und des Leeds Revised Acne Grading System (LRAGS), die Anzahl der Läsionen (inflammatorische, nicht inflammatorische), die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente anhand von Bewertungsscores durch Patienten und Untersucher, die Veränderung des Krankheitsbildes nach Einschätzung des Patienten. (Eine Zusammenstellung der Visiten sowie der verschiedenen Skalen und Scores findet sich im Anhang.) Zu ausgewählten Untersuchungen wurden außerdem die Mikrokomedonenzahl erfasst und ein dermatologischer Lebensqualitätsindex-Fragebogen ausgefüllt.

2 Methoden

Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels des an der Universität Lübeck entwickelten Programms *Randomization In Treatment Arms* (RITA, Firma StatSol). Die drei Therapiearme wurden im Verhältnis 1:1:1 unter Verwendung des Minimierungsverfahrens nach Pocock und Simon randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach Alter (18-29 Jahre, 30-45 Jahre) und Schweregrad gemäß den Skalen ISGA (Grad 2-3, Grad 4) bzw. LRAGS (Grad 2-4, Grad 5-7) zu Studienbeginn vorgenommen wurde.

Die unabhängige statistische Analyse zu dieser Studie erfolgte im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg auf der Grundlage des Analyseplans (Studienprotokoll Version 5.4 vom 28.04.2011, Punkt 8.1) unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics, Version 19.

Basis für die Analysen sind die Fragebögen, die zu den einzelnen Untersuchungen seitens des Arztes und der Patientin ausgefüllt wurden. Die Items dieser Fragebögen wurden durch eine Mitarbeiterin der Biometrie in einer entsprechend vorbereiteten SPSS-Datendatei erfasst. Zur Absicherung der Richtigkeit der Daten erfolgte eine Zweiterfassung durch eine andere Mitarbeiterin mit anschließendem Abgleich der beiden Datendateien.

Es werden drei Studienpopulationen analysiert: Die Intention-To-Treat (ITT) Population enthält alle randomisierten Fälle. Fehlende Werte werden hierbei nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Bei der reduzierten Intention-To-Treat (ITT_{red}) Population werden Fälle mit fehlendem Behandlungserfolg innerhalb der Therapiephase ausgeschlossen. Die Per-Protokoll (PP) Population schließt alle Fälle ein, die keinerlei schwerwiegende Prüfplanabweichungen aufweisen.

In der vorliegenden biometrischen Analyse werden sieben Endpunkte betrachtet: drei primäre sowie fünf sekundäre Endpunkte. Der erste primäre Endpunkt ist der Nachweis der Überlegenheit

der Skinoren® 15% Gel-Gruppe (Therapiearm 1) gegenüber der Beobachtungsgruppe (Therapiearm 2) in der Erhaltungsphase in Bezug auf die relative Änderung der entzündlichen Läsionen (von Woche 12 zu 36, in der ITT_{red} Population). Der zweite und dritte primäre Endpunkt ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Skinoren® 15% Gel-Gruppe (Therapiearm 1) gegenüber der Differin® 0.1% Gel-Gruppe (Therapiearm 3) in der Langzeit-Behandlung in Bezug auf die absolute Änderung in den Schweregradskalen LRAGS und ISGA (von Woche 0 zu 36, in der ITT Population). Hierbei bedeutet Nichtunterlegenheit, dass die durchschnittliche Abnahme der Score-Werte unter Skinoren® 15% Gel mindestens 50% der durchschnittlichen Abnahme der Score-Werte unter Differin® 0.1% Gel erreichen.

Sekundäre Endpunkte sind zum einen die relativen Änderungen der Mikrokomedonenzahl sowie der nicht entzündlichen Läsionen und der Gesamtläsionen (in Bezug auf die jeweiligen Ausgangswerte). Weitere sekundäre Endpunkte sind die Wirksamkeitsbewertung durch den Patienten, der dermatologische Lebensqualitätsindex DLQI sowie die Rückfallrate. Letztere entspricht der Anzahl der Fälle, bei denen in der Maintenancephase hinsichtlich der Läsionszahlen ein Verlust von mehr als 50% der anfänglichen Verbesserung zu verzeichnen ist.

Aus den Ergebnissen der Visiten zum Ende der Therapiephase (Visite 3) und der Erhaltungsphase (Visite 7) wurde für die Läsionen- und Mikrokomedonenzahlen die relative Veränderung (in %) errechnet $((-100) \cdot (\text{Wert Visite 7} - \text{Wert Visite 3}) / \text{Wert Visite 3})$. Für die Werte der Skalen LRAGS und ISGA sowie des DLQI wurde die absolute Veränderung berechnet $((-1) \cdot (\text{Wert Visite 7} - \text{Wert Visite 3}))$. Innerhalb der Ergebnisse stehen positive Angaben somit für Abnahme der Werte, negative Angaben für Zunahme der Werte.

Die statistischen Analysen basieren insbesondere auf den Visiten zu Studienbeginn (Woche 0) zum Ende der Behandlungsphase (Woche 12) und zum Ende der Erhaltungsphase bzw. der Studie insgesamt (Woche 36). Die Analyse des ersten primären Endpunkts (Nachweis der Überlegenheit von Therapiearm 1 vs. Therapiearm 2 in der Erhaltungsphase) wird als Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der zugehörige Effektschätzer (mit 95%-Konfidenzintervall) wird über das Hodges-Lehmann-Verfahren ermittelt. Die Analyse des zweiten primären Endpunkts (Nachweis der Nichtunterlegenheit von Therapiearm 1 vs. Therapiearm 3 in Therapie- und Erhaltungsphase) erfolgt unter Verwendung des Sasabuchi-t-Tests (einem t-Test für Hypothesen über den Quotienten der Mittelwerte) mit Angabe des zweiseitigen Konfidenzintervalls. Die primären Endpunkte werden in hierarchischer Abfolge analysiert. Ergibt sich bei einem der Tests keine Signifikanz, dann wird an dieser Stelle primär abgebrochen und die verbleibenden Nullhypothesen werden nicht abgelehnt. Die sekundären Endpunkte werden wiederum mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Die Anzahl nicht entzündlicher Läsionen und Gesamtläsionen sowie die Mikrokomedonenzahl werden als relative Änderungen hinsichtlich ihrer Baseline-Werte (Woche 12 beim Vergleich der Behandlungsarme 1 und 2 und Woche 0 beim Vergleich der Behandlungsarme 1 und 3) betrachtet. Der dermatologische Lebensqualitätsindex DLQI sowie die Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (Subject's Global Change Assessment, kurz SGCA) werden als Differenzen von den Baselinewerten betrachtet. Zusätzlich wird die Rückfallrate in Bezug auf die Läsionen analysiert.

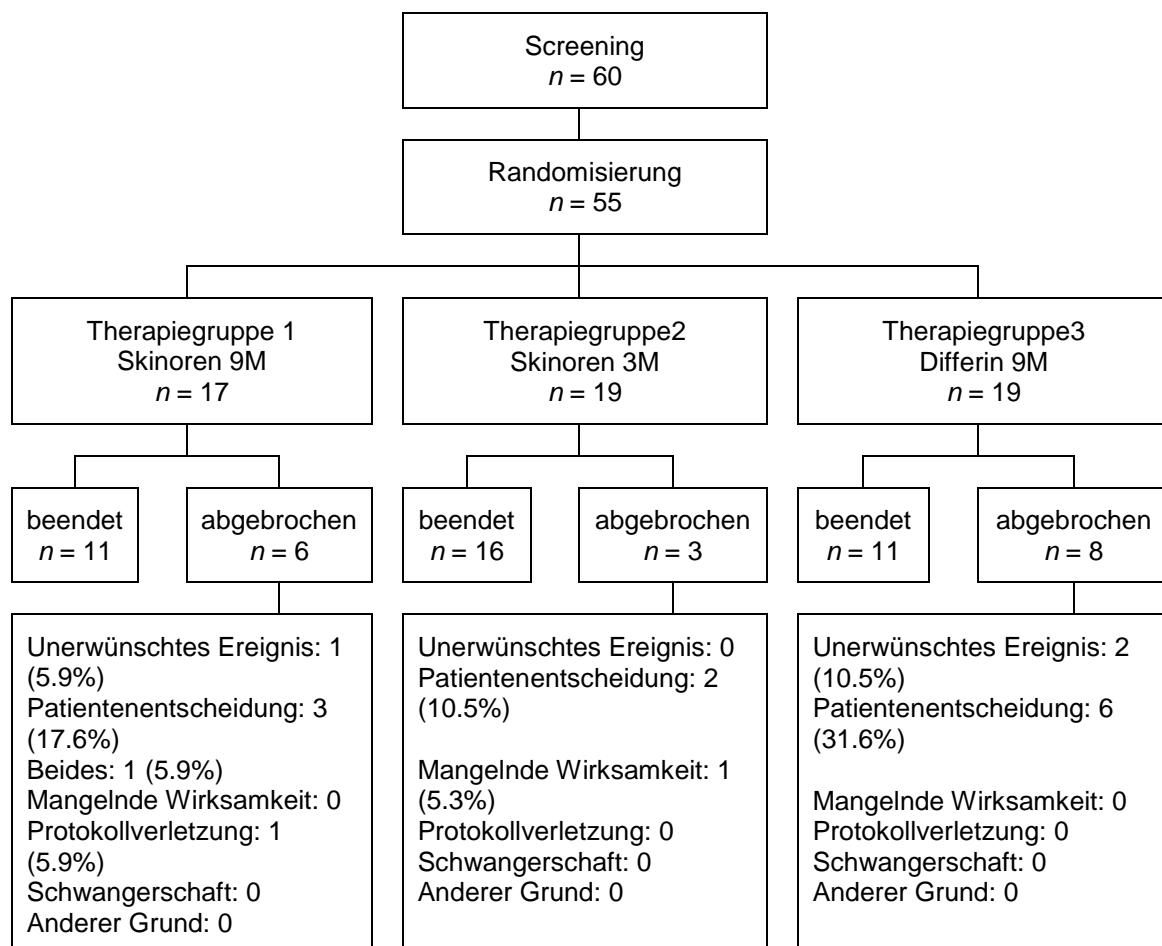
Neben den genannten Größen werden des Weiteren Verträglichkeitsbewertungen seitens des Untersuchers bzw. des Patienten näher betrachtet. Zusätzlich erfolgt eine Zusammenstellung der unerwünschten Ereignisse.

3 Patientenfluss

Insgesamt nahmen 60 Patientinnen an der Screeninguntersuchung teil. 5 Patientinnen wurden nicht in die Studie aufgenommen aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien (4) bzw. fehlenden Einverständnisses (1). 55 Patientinnen wurden randomisiert. Von diesen wurden 17 (30.9%) dem Therapiearm 1 (Skinoren® 9 Monate) zugeteilt, 19 (34.5%) dem Therapiearm 2 (Skinoren® 3

Monate) und 19 (34.5%) dem Therapiearm 3 (Differin® 9 Monate). 38 Patientinnen (69.1%) beendeten die Studie regulär. 17 Patientinnen beendeten die Studie vorzeitig: 5 bereits vor dem Follow-Up, weitere 7 vor der Maintenance-Phase und nochmals 5 während der Maintenance-Phase. In 3 Fällen kam es zum Abbruch der Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, in 11 Fällen auf Wunsch des Patienten, und in einem Fall waren beide Gründe zusammen ursächlich für den Abbruch.

Abb. 1: Patientenfluss



4 Basisdaten

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 55 Frauen europäischer Herkunft im Alter von 18 bis 44 Jahren zusammen, das durchschnittliche Alter betrug $29,2 \pm 7,0$ Jahren. Bei 47 Patientinnen (85,4%) war bereits eine entsprechende medizinische Vorgeschichte gegeben, 36 Patientinnen (65,4%) erfuhren auch schon eine frühere Therapie.

Die Patientencharakteristik war in den drei Behandlungsgruppen vergleichbar. Sie findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 1: Patientencharakteristik

Behandlung	Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M	p-Wert
n	17	19	19	

Alter	Mean \pm SD	30.58 \pm 9.28	28.14 \pm 4.56	28.94 \pm 6.71	0.916
Medizinische Vorgeschichte	ja %	15 88.2	17 89.5	15 78.9	0.710
Vorangegangene Therapie	ja %	13 76.5	11 57.9	12 63.2	0.523

Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation der Akne war 16 ± 5 Jahre mit einer mittleren Erkrankungsdauer von $13 \pm 7,5$ Jahren; 4 von 55 Probanden hatten eine „late-onset acne“ mit erstmaliger Manifestation im Altern von $31 \pm 2,1$ Jahren und einer mittleren Erkrankungsdauer von $5 \pm 4,6$ Jahren. Die Ausgangswerte hinsichtlich der Anzahl der Läsionen und der Mikrokomedonenzahl sowie des allgemeinen Schweregrades für Akne gemäß „Investigator’s Static Global Assessment (ISGA)“ (2-4) bzw. „Leeds Revised Acne Grading Scale“ (2-7) und des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) waren ähnlich. Sich zwischen den Behandlungsgruppen ergebende zufällige Unterschiede in diesen Ausgangswerten erwiesen sich als nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test).

Tab. 2: Eingangsdiagnostik

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M	p-Wert
	n	17	19	19	
Infl. Läsionen	Mean \pm SD Median (Min-Max)	20.41 \pm 9.27 20.00 (8.00-38.00)	20.32 \pm 11.96 17.00 (7.00-56.00)	18.37 \pm 10.26 17.00 (3.00-42.00)	0.740
Nicht infl. Läsionen	Mean \pm SD Median (Min-Max)	25.71 \pm 15.20 24.00 (4.00-69.00)	21.84 \pm 13.75 18.00 (6.00-53.00)	35.21 \pm 28.53 28.00 (6.00-118.00)	0.274
Läsionen insgesamt	Mean \pm SD Median (Min-Max)	46.12 \pm 19.95 49.00 (14.00-90.00)	42.21 \pm 19.88 34.00 (13.00-83.00)	53.89 \pm 34.29 43.00 (16.00-157.00)	0.545
Mikro-komedonen	Mean \pm SD Median (Min-Max)	108.41 \pm 46.09 91.00 (42.00-191.00)	106.79 \pm 54.46 100.00 (38.00-240.00)	121.63 \pm 120.79 89.00 (29.00-587.00)	0.934
ISGA	Mean \pm SD Median (Min-Max)	2.59 \pm 0.62 3.00 (2.00-4.00)	2.79 \pm 0.63 3.00 (2.00-4.00)	2.74 \pm 0.65 3.00 (2.00-4.00)	0.607
LRAGS	Mean \pm SD Median (Min-Max)	3.65 \pm 1.412 4.00 (2.00-6.00)	3.84 \pm 1.34 4.00 (2.00-7.00)	3.79 \pm 1.51 4.00 (2.00-7.00)	0.925
DLQI	Mean \pm SD Median (Min-Max)	7.47 \pm 5.60 7.00 (0.00-24.00)	6.79 \pm 5.56 5.00 (1.00-19.00)	6.21 \pm 3.88 5.00 (1.00-16.00)	0.769

5 Analysen

5.1 Wirksamkeitsbewertung

5.1.1 (Reduzierte) Intention-To-Treat Population

Behandlungsphase

Es gab keine Fälle, die aufgrund eines fehlenden Behandlungserfolges innerhalb der Therapiephase ausgeschlossen wurden. Damit entspricht die reduzierte Intention-To-Treat Population der Intention-To-Treat Population.

Mit Abschluss der Behandlungsphase (nach 12 Wochen) zeigte sich bei allen Untersuchungsgrößen in den drei Therapiegruppen eine mittlere bzw. mediane Abnahme der Werte, d.h. eine Verbesserung des Gesamtzustandes (Wilcoxon-Paardifferenzentest, einseitig). Das betraf einerseits die Anzahl an Läsionen und die Mikrokomedonenzahl, andererseits den Schweregrad nach ISGA bzw. LRAGS und den dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI). Die Ergebnisse im Einzelnen sind in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst.

Tab. 3: Änderungen von Beginn bis Ende der Therapiephase (ITT-Population)

Skinoren 9M (n=17)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	38.26±27.46	44.44	<0.001
	Nicht infl. Läsionen	26.36±57.64	41.67	0.008
	Läsionen insgesamt	33.54±39.96	48.21	0.004
	Mikrokomedonen	10.61±44.32	28.20	0.024
Differenz (Absolute Abnahme)	ISGA	0.29±0.47	0.00	0.031
	LRAGS	0.82±0.95	1.00	0.002
	DLQI	1.88±3.35	2.00	0.012
Skinoren 3M (n=19)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	32.31±38.85	45.45	0.002
	Nicht infl. Läsionen	41.25±32.92	48.28	<0.001
	Läsionen insgesamt	38.75±29.24	50.00	<0.001
	Mikrokomedonen	18.63±54.70	33.75	0.025
Differenz (Absolute Differenz)	ISGA	0.37±0.50	0.00	0.008
	LRAGS	1.05±1.18	1.00	0.001
	DLQI	2.74±2.90	2.00	<0.001
Differin 9M (n=19)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	37.99±37.63	35.71	<0.001
	Nicht infl. Läsionen	55.21±29.75	57.89	<0.001
	Läsionen insgesamt	48.87±26.39	46.87	<0.001

	Mikrokomedonen	27.06±50.15	45.71	0.019
Differenz (Absolute Abnahme)	ISGA	0.63±0.50	1.00	<0.001
	LRAGS	1.00±0.74	1.00	<0.001
	DLQI	2.58±4.68	3.00	0.005

Bei der Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (SGCA) beziehen sich die Aussagen bei jeder Visite auf die jeweils festgestellten Veränderungen – nehmen also Bezug auf die vorangegangene Visite. Ein Vergleich der Beurteilungen zu den verschiedenen Visiten macht damit nur bedingt Sinn. Deshalb erfolgt hier nur die Darstellung der Beurteilungen zu den Visiten 2 (nach 6 Wochen) und 3 (nach 12 Wochen). Zur Visite 2 zeigte sich bereits in 36 Fällen (65.4%) eine Verbesserung, in 6 Fällen (10.9%) keine Veränderung und in 7 Fällen (12.7%) eine geringfügige Verschlechterung. Mit Abschluss der Therapiephase (Visite 3) war eine weitere Zunahme von Fällen mit einer Verbesserung zu verzeichnen. So wurde in 44 Fällen (80.0%) eine Verbesserung angegeben, in je 3 Fällen (5.4%) keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung. Die detaillierten Angaben zu den einzelnen Therapiegruppen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 4: SGCA zu den Visiten 2 und 3 (ITT-Population)

Behandlung		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M
<i>n</i>		17	19	19
Visite 2	Verbesserung	8 (47.1%)	13 (68.4%)	15 (78.9%)
	Keine Veränderung	4 (23.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
	Verschlechterung	2 (11.8%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
Visite 3	Verbesserung	14 (82.4%)	14 (73.7%)	16 (84.2%)
	Keine Veränderung	0 (0.0%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)
	Verschlechterung	1 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)

Die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen waren nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test), was den Schluss erlaubte, dass zu Beginn der Erhaltungsphase eine vergleichbare Ausgangssituation vorlag.

Tab. 5: Diagnostik zum Ende der Therapiephase (ITT-Population)

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M	<i>p</i> -Wert
<i>n</i>		17	19	19	
Infl. Läsionen	Mean ± SD	12.18±7.54	12.47±8.43	11.16±7.82	0.888
	Median (Min-Max)	11.00 (4.00-32.00)	10.00 (4.00-36.00)	9.00 (0.00-27.00)	
Nicht infl. Läsionen	Mean ± SD	16.41±11.03	14.58±15.43	12.84±10.73	0.381
	Median (Min-Max)	15.00 (3.00-45.00)	7 (1.00-51.00)	12 (2.00-46.00)	
Läsionen	Mean ± SD	28.29±15.23	27.11±20.04	24.05±15.36	

insgesamt	Median (Min-Max)	26.00 (7.00-63.00)	17.00 (7.00-75.00)	19.00 (8.00-59.00)	0.572
Mikro- kome- donen	Mean ± SD Median (Min-Max)	91.29±47.66 76.00 (47.00-180.00)	76.68±42.78 76.00 (13.00-160.00)	63.42±38.82 67.00 (16.00-151.00)	0.191
ISGA	Mean ± SD Median (Min-Max)	2.29±0.47 2.00 (2.00-3.00)	2.42±0.61 2.00 (2.00-4.00)	2.11±0.66 2.00 (1.00-3.00)	0.373
LRAGS	Mean ± SD Median (Min-Max)	2.82±1.18 2.00 (1.00-5.00)	2.79±1.18 2.00 (1.00-6.00)	2.79±1.36 3.00 (1.00-6.00)	0.990
DLQI	Mean ± SD Median (Min-Max)	5.59±6.15 2.00 (0.00-24.00)	4.05±3.94 2.00 (0.00-12.00)	3.63±4.28 3.00 (0.00-18.00)	0.564
SGCA	Mean ± SD Median (Min-Max)	2.60±1.30 2.00 (2.00-7.00)	2.29±1.05 2.00 (1.00-4.00)	2.89±1.23 3.00 (2.00-6.00)	0.273

Erhaltungsphase

Der Unterschied in den relativen Veränderungen der Anzahlen entzündlicher Läsionen (von Woche 12 zu 36) zwischen den Therapiegruppen 1 (Skinoren 9M) und 2 (Skinoren 3M) wurde primär mittels einseitigem U-Test verglichen. Hierbei zeigte sich nach Hodges-Lehman-Schätzung eine um 23,1% geringere Zunahme entzündlicher Läsionen in der Therapiegruppe 1 (95%-Konfidenzintervall [-65.9%; 9.1%]). Diese erwies sich mit $p = 0.109$ als nicht signifikant. Damit konnte die Überlegenheit der über 9 Monate behandelten Skinoren-Gruppe gegenüber der über 3 Monate behandelten Skinoren-Gruppe in Bezug auf die Läsionszahl zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Das aber bedeutet gemäß Abschnitt 8.1.5 des Studienprotokolls zum Ablauf der statistischen Analysen (primäre Auswertung in hierarchischer Ordnung), dass in den primären Analysen insgesamt keine Signifikanz erreicht werden konnte – auch nicht in Bezug auf die Nichtunterlegenheit der über 9 Monate behandelten Skinoren-Gruppe gegenüber der Differin-Gruppe hinsichtlich der Änderung der Schweregradskalen LRAGS und ISGA (von Woche 0 zu 36). Es soll zumindest erwähnt werden, dass die Nichtunterlegenheit an sich bei beiden Skalen gegeben war. So zeigten sich bei der Skala LRAGS mittlere Abnahmen von 1.35 ± 1.46 in der Skinoren-Gruppe und von 1.42 ± 1.26 in der Differin-Gruppe. Und bei der Skala ISGA ergaben sich mittlere Abnahmen von 0.53 ± 0.51 unter Skinoren und von 0.68 ± 0.58 unter Differin.

Die Berechnungen zu den sekundären Endpunkten lieferten die folgenden Aussagen. Für die relative Veränderung der Anzahlen nicht entzündlicher Läsionen (von Woche 12 zu 36) zwischen den Gruppen 1 und 2 zeigte sich eine im Median um 33.3% geringere Zunahme nicht entzündlicher Läsionen in der Therapiegruppe 1 (95%-Konfidenzintervall [-86.7%; 8.3%]), die tendenziell signifikant war ($p = 0.071$ im einseitigen U-Test). Die prozentuale Zunahme der Läsionen insgesamt war nach Hodges-Lehmann-Schätzung in der Gruppe 1 um 30.8% geringer als in der Gruppe 2 (95%-KI [-61.5%; 0]) und erwies sich mit $p = 0.038$ als signifikant. Die Formulierung „geringere Zunahme“ ist in beiden Fällen eigentlich nicht ganz korrekt, da es nur in der Therapiegruppe 2 zu einer wirklichen Zunahme der Werte kam, in der Therapiegruppe 1 hingegen war jeweils eine Abnahme zu verzeichnen. Hinsichtlich der relativen Veränderung der Mikrokomedonenzahl ergab sich in der Therapiegruppe 1 eine im Median um 0 größere Veränderung als in der Therapiegruppe 2 (95%-KI [-37.9%; 40.4%]), die nicht signifikant war ($p = 0.434$).

In Bezug auf die absoluten Veränderungen der Schweregrade nach ISGA bzw. LRAGS zeigten

sich keine medianen Unterschiede zwischen den Gruppen. Beim dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) ergab sich in der Therapiegruppe 1 eine um 1.0 größere mediane Abnahme als in der Therapiegruppe 2 (95%-Konfidenzintervall [0; 1.0], $p = 0.107$ im einseitigen U-Test).

Die Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (SGCA) war zum Ende der Erhaltungsphase in der Therapiegruppe 1 signifikant geringer als in der Therapiegruppe 2 ($p = 0.013$, einseitiger U-Test). Es ergab sich ein medianer Unterschied von 1.0 (95%-KI [-3.0; 0.0]).

Tab. 6: Änderungen von Ende Therapiephase zu Ende Erhaltungsphase (ITT-Population)

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	p-Wert	Differin 9M
n		17	19		19
Relative Abnahme					
Infl. Läsionen	Mean ± SD	-13.20±85.11	-33.89±82.35	0.109	-28.66±79.17
	Median (Min-Max)	0.00 (-275.00-85.71)	-12.50 (-260.00-100.00)		0.00 (-300.00-77.78)
Nicht infl. Läsionen	Mean ± SD	15.38±42.81	-46.60±130.88	0.071	-29.46±108.07
	Median (Min-Max)	8.33 (-66.67-85.71)	-20.00 (-400.00-100.00)		0.00 (-400.00-100)
Läsionen insgesamt	Mean ± SD	9.79±38.12	-29.97±71.27	0.038	-10.60±53.08
	Median (Min-Max)	0.00 (-62.50-81.82)	-15.38 (-214.29-76.00)		0.00 (-175.00-62.50)
Mikro-komedonen	Mean ± SD	10.64±57.49	6.70±62.07	0.434	-10.28±67.42
	Median (Min-Max)	0.00 (-146.43-91.10)	7.55 (-146.15-79.43)		0.00 (-193.75-93.33)
Differenz (Absolute Abnahme)					
ISGA	Mean ± SD	0.24±0.44	0.16±0.37	0.434	0.05±0.62
	Median (Min-Max)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)		0.00 (-1.00-2.00)
LRAGS	Mean ± SD	0.53±1.01	0.37±0.50	0.464	0.42±1.07
	Median (Min-Max)	0.00 (-1.00-3.00)	0.00 (0.00-1.00)		0.00 (-1.00-2.00)
DLQI	Mean ± SD	0.65±1.97	0.05±2.53	0.107	0.32±3.11
	Median (Min-Max)	1.00 (-5.00-5.00)	0.00 (-7.00-5.00)		0.00 (-5.00-11.00)
Wert zum Ende Erhaltungsphase					
SGCA	Mean ± SD	2.47±1.81	3.65±1.58	0.013	2.89±1.41
	Median (Min-Max)	2.00 (1.00-5.00)	4.00 (1.00-5.00)		3.00 (2.00-5.00)

Rückfallrate

Zum Ende der Erhaltungsphase hatte der Therapieerfolg hinsichtlich der Abnahme entzündlicher Läsionen in 13 Fällen (23.6%) Bestand. In 12 Fällen (21.8%) kam es zu einem Verlust $\leq 50\%$ und in 9 Fällen (16.4%) zu einem Verlust $> 50\%$. In Bezug auf die Abnahme nicht entzündlicher Läsionen war diese in 18 Fällen (32.7%) anhaltend, in 11 Fällen war ein Rückfall $\leq 50\%$ zu verzeichnen und in 5 Fällen (9.1%) ein Rückfall $> 50\%$. Bezüglich der Abnahme der Läsionen insgesamt gab es in 17 Fällen (30.9%) keinen Rückfall, in 16 Fällen (29.1%) war die Rückfallrate $\leq 50\%$ und in 3 Fällen (5.5%) war die Rückfallrate $> 50\%$. Die Anteile der entsprechenden Raten in den einzelnen Therapiegruppen sind den nachfolgenden Grafiken zu entnehmen.

Abb. 2: Rückfallraten bzgl. entzündlicher Läsionen in den 3 Therapiegruppen

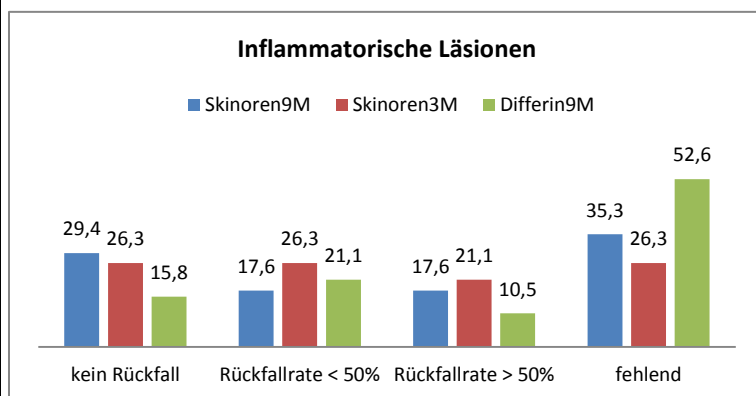


Abb. 3: Rückfallraten bzgl. nicht entzündlicher Läsionen in den 3 Therapiegruppen

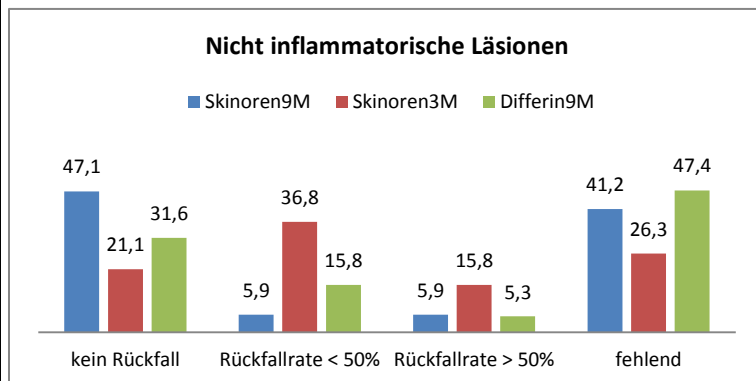
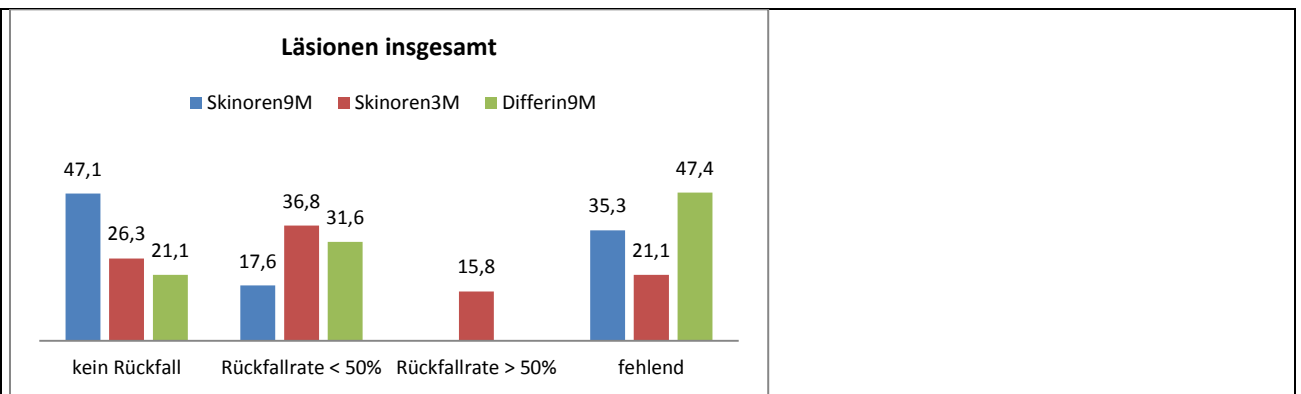


Abb. 4: Rückfallraten bzgl. der Läsionen insgesamt in den 3 Therapiegruppen



Es zeigte sich insbesondere, dass eine Rückfall-Rate >50% am häufigsten bei Patienten der Therapiegruppe 2 (Skinoren 3M) zu verzeichnen war.

Nachfolgend soll, ergänzend zu den bisherigen Betrachtungen bzgl. der drei ausgewählten Untersuchungszeitpunkte, ein kurzer Überblick über den jeweiligen gesamten Verlauf einzelner Untersuchungsgrößen gegeben werden.

In den Abbildungen 5 bis 7 sind die medianen Verläufe der Anzahlen entzündlicher und nichtentzündlicher Läsionen sowie der Läsionen insgesamt dargestellt.

Abb. 5: Anzahl entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf

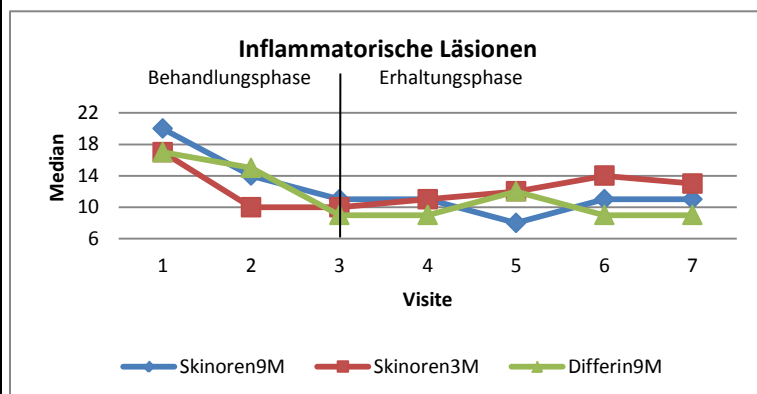


Abb. 6: Anzahl nicht entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf

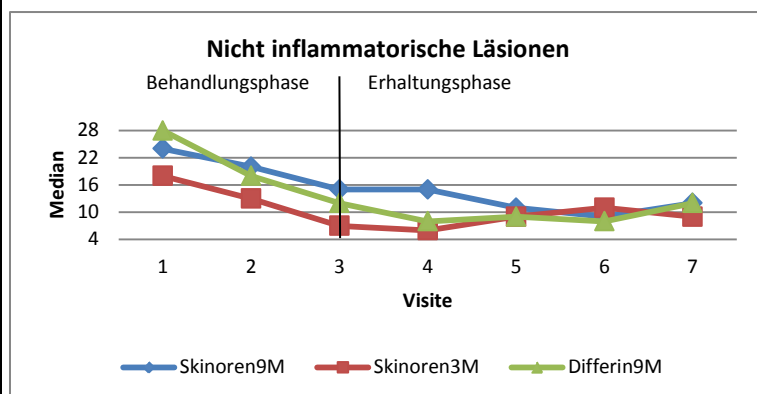
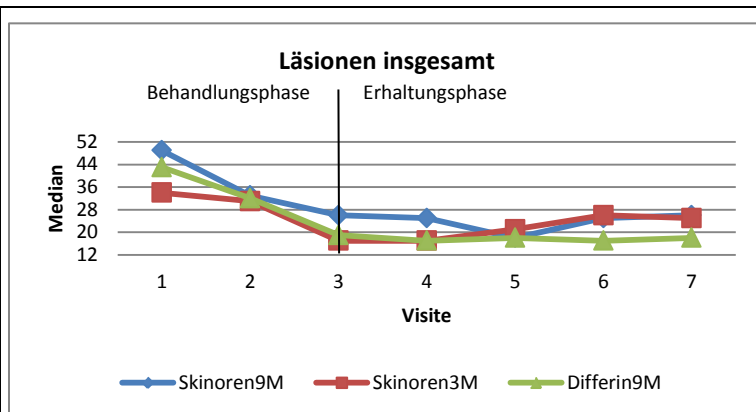


Abb. 7: Anzahl der Läsionen insgesamt

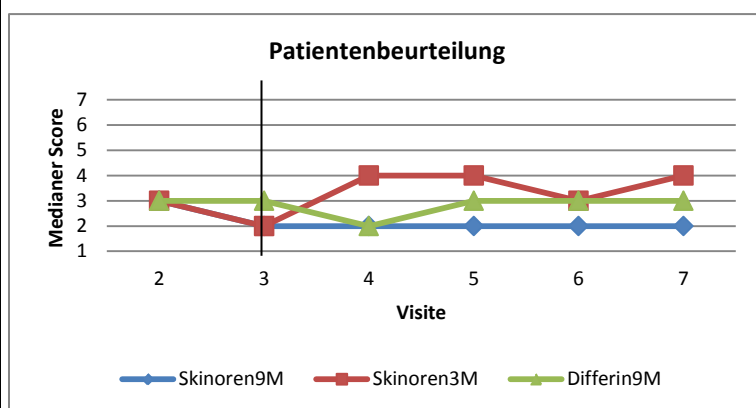


In Bezug auf die relativen Veränderungen der Anzahlen entzündlicher Läsionen (von Visite 3 nach 12 Wochen zu Visite 5 nach 24 Wochen bzw. Visite 6 nach 30 Wochen) ergaben sich zwischen den Therapiegruppen 1 (Skinoren 9M) und 2 (Skinoren 3M) noch signifikante Unterschiede ($p = 0.008$ bzw. $p = 0.023$, einseitiger U-Test). Und auch hinsichtlich der relativen Veränderungen der Gesamtläsionenzahl zeigten sich nach 24 bzw. 30 Wochen signifikante Unterschiede ($p = 0.014$ bzw. $p = 0.027$, einseitiger U-Test).

Bezüglich der absoluten Veränderungen der Schweregrade nach ISGA bzw. LRAGS zeigten sich zu den genannten Zeitpunkten hingegen keine medianen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (SGCA) waren zu den Visiten 4 und 5 signifikante Unterschiede zu verzeichnen ($p = 0.011$ und $p = 0.009$, einseitiger U-Test) und zur Visite 6 ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p = 0.071$).

Abb. 8: Patientenbeurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes



5.1.2 Per-Protokoll Population

Behandlungsphase

Insgesamt haben 38 Patientinnen die Studie ordnungsgemäß durchlaufen. Zum Ende der Therapiephase (Visite 3) zeigte sich bei allen Untersuchungsgrößen eine mittlere bzw. mediane Abnahme der Werte, in Bezug sowohl auf die Anzahl an Läsionen und die Mikro-komedonenzahl als auch auf den Schweregrad nach ISGA bzw. LRAGS und den DLQI (Wilcoxon-Paardifferenzentest, einseitig).

Tab. 7: Änderungen von Beginn bis Ende der Therapiephase (PP-Population)

Skinoren 9M (n=11)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	45.22±19.24	47.62	<0.001
	Nicht infl. Läsionen	49.88±28.35	52.00	0.001
	Läsionen insgesamt	49.66±17.33	50.00	<0.001
	Mikrokomedonen	11.12±55.04	32.20	0.062
Differenz (Absolute Abnahme)	ISGA	0.27±0.47	0.00	0.125
	LRAGS	1.00±0.89	1.00	0.004
	DLQI	3.00±3.58	3.00	0.005
Skinoren 3M (n=16)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	39.15±38.58	56.09	0.002
	Nicht infl. Läsionen	48.21±31.10	52.27	<0.001
	Läsionen insgesamt	46.49±24.89	53.41	<0.001
	Mikrokomedonen	20.99±61.12	41.41	0.036
Differenz (Absolute Differenz)	ISGA	0.44±0.51	0.00	0.008
	LRAGS	1.31±1.08	1.00	<0.001
	DLQI	3.00±2.99	2.00	<0.001
Differin 9M (n=11)		Mean ± SD	Median	p-Wert
Relative Abnahme	Infl. Läsionen	47.57±46.04	62.50	0.007
	Nicht infl. Läsionen	57.70±30.33	57.89	0.001
	Läsionen insgesamt	55.13±28.07	59.68	0.001
	Mikrokomedonen	52.64±26.40	56.86	<0.001
Differenz (Absolute Abnahme)	ISGA	0.82±0.40	1.00	0.002
	LRAGS	1.18±0.60	1.00	0.001
	DLQI	2.64±5.87	3.00	0.041
<p>Hinsichtlich der Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes zeigte sich zur Visite 2 in 28 Fällen (73.7%) eine Verbesserung, in 6 Fällen (15.8%) keine Veränderung und in 3 Fällen (7.9%) eine geringfügige Verschlechterung. Zur Visite 3 war eine weitere Zunahme von Fällen mit einer Verbesserung festzustellen. So ergab sich in 34 Fällen (89.5%) eine Verbesserung, in 3 Fällen (7.9%) keine Veränderung und in 1 Fall (2.6%) eine Verschlechterung.</p>				
Tab. 8: SGCA zu den Visiten 2 und 3 (PP-Population)				
Behandlung	Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M	

	<i>n</i>	11	16	11
Visite 2	Verbesserung	5 (45.4%)	13 (81.2%)	10 (90.9%)
	Keine Veränderung	4 (36.4%)	1 (6.2%)	1 (9.1%)
	Verschlechterung	1 (9.1%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)
Visite 3	Verbesserung	11 (82.4%)	13 (73.7%)	10 (90.9%)
	Keine Veränderung	0 (0.0%)	3 (15.8%)	1 (9.1%)
	Verschlechterung	0 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Auch in dieser (vom Umfang her reduzierten) Gruppe von Patientinnen zeigten sich zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede. Damit konnte wieder von einem vergleichbaren Gesamtzustand zu Beginn der Erhaltungsphase ausgegangen werden.

Tab. 9: Diagnostik zum Ende der Therapiephase (PP-Population)

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M	<i>p</i> -Wert
	<i>n</i>	11	16	11	
Infl. Läsionen	Mean ± SD	9.45±4.93	10.81±6.71	9.55±8.52	0.750
	Median	8.00	9.50	9.00	
	(Min-Max)	(4.00-19.00)	(4.00-26.00)	(0.00-27.00)	
Nicht infl. Läsionen	Mean ± SD	12.55±9.74	12.75±14.51	11.82±6.51	0.676
	Median	10.00	6	12	
	(Min-Max)	(3.00-34.00)	(1.00-51.00)	(2.00-23.00)	
Läsionen insgesamt	Mean ± SD	22.00±11.49	23.62±19.49	21.36±12.85	0.880
	Median	22.00	13.00	21.00	
	(Min-Max)	(7.00-45.00)	(7.00-75.00)	(8.00-47.00)	
Mikro-komedone n	Mean ± SD	81.18±39.22	69.73±38.64	46.18±26.30	0.067
	Median	60.00	71.00	42.00	
	(Min-Max)	(47.00-163.00)	(13.00-141.00)	(16.00-93.00)	
ISGA	Mean ± SD	2.18±0.40	2.25±0.45	1.91±0.70	0.298
	Median	2.00	2.00	2.00	
	(Min-Max)	(2.00-3.00)	(2.00-3.00)	(1.00-3.00)	
LRAGS	Mean ± SD	2.45±0.93	2.50±0.89	2.64±1.50	0.987
	Median	2.00	2.00	3.00	
	(Min-Max)	(1.00-4.00)	(1.00-4.00)	(1.00-6.00)	
DLQI	Mean ± SD	3.64±3.01	3.56±3.60	4.18±5.40	0.770
	Median	2.00	1.50	2.00	
	(Min-Max)	(1.00-9.00)	(0.00-11.00)	(0.00-18.00)	
SGCA	Mean ± SD	2.27±0.47	2.31±1.08	2.64±1.21	0.799
	Median	2.00	2.00	2.00	
	(Min-Max)	(2.00-3.00)	(1.00-4.00)	(2.00-6.00)	

Erhaltungsphase

Der primäre Vergleich der relativen Veränderungen der Anzahlen entzündlicher Läsionen (von Woche 12 zu 36) zwischen den Therapiegruppen 1 (Skinoren 9M) und 2 (Skinoren 3M) mittels einseitigem U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.214$). Nach Hodges-Lehmann-

Schätzung zeigte sich eine um 33.2% geringere Zunahme entzündliche Läsionen in der Therapiegruppe 1 (95%-Konfidenzintervall [-98.1%; 46.7%]). Mit diesem Ergebnis konnte – wie bereits in der (reduzierten) ITT-Population – die Überlegenheit der Therapiegruppe 1 gegenüber der Therapiegruppe 2 hinsichtlich der Läsionszahl zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Das bedeutet wie schon zuvor, dass in den primären Analysen insgesamt keine Signifikanz erreicht werden konnte. Dabei war auch hier die Nichtunterlegenheit der Therapiegruppe 1 gegenüber der Therapiegruppe 3 (Differin) in Bezug auf die Änderung der Skalen LRAGS und ISGA (von Woche 0 zu 36) an sich gegeben. Die mittleren Abnahmen bei den Skalen LRAGS bzw. ISGA betrugen 1.82 ± 1.47 bzw. 0.64 ± 0.50 in der Therapiegruppe 1 und 1.91 ± 1.30 bzw. 0.91 ± 0.54 in der Therapiegruppe 3.

Die sekundären Vergleiche lieferten folgende Resultate. Die prozentuale Zunahme der nichtentzündlichen Läsionen bzw. der Läsionen insgesamt war nach Hodges-Lehmann-Schätzung in der Gruppe 1 um 54.6% bzw. um 45.1% geringer als in der Gruppe 2 (95%-KI [-125.0%; 9.8%] bzw. [-96.2%; 7.0%]) und erwies sich jeweils als tendenziell signifikant ($p = 0.053$ bzw. $p = 0.051$). Auch hier sei wieder darauf hingewiesen, dass die Zunahme nicht nur geringer ausfiel, sondern dass es eigentlich nur in der Therapiegruppe 2 zu einer tatsächlichen Zunahme der Werte kam, in der Therapiegruppe 1 nahmen die Werte ab. Bezüglich der Mikrokomedonenzahl kam es zu einer fortgesetzten Verminderung. Dabei zeigte sich in der Gruppe 1 eine um 9.1% höhere Abnahme als in der Gruppe 2 (95%-KI [54.2%; 49.7%]), die nicht signifikant war.

Hinsichtlich der absoluten Veränderungen der Schweregrade nach ISGA bzw. LRAGS ergaben sich nach Hodges-Lehmann-Schätzung keine medianen Unterschiede zwischen den Gruppen. Und beim DLQI zeigte sich in der Gruppe 1 eine um 1.0 größere mediane Abnahme als in der Gruppe 2 (95%-KI [0.0; 2.0], $p = 0.075$ im einseitigen U-Test).

Der Median des SGCA zum Ende der Erhaltungsphase war in der Therapiegruppe 1 um 1.0 geringer als in der Therapiegruppe 2 (95%-KI [-3.0; 1.0]) und fiel damit signifikant besser aus ($p = 0.009$).

Tab. 10: Änderungen von Ende Therapiephase zu Ende Erhaltungsphase (PP-Population)

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	p-Wert	Differin 9M
n		11	16		11
Relative Abnahme					
Infl. Läsionen	Mean ± SD	-20.39±106.91	-38.51±89.21	0.214	-40.11±98.14
	Median (Min-Max)	-8.33 (-275.00-85.71)	-29.33 (-260.00-100.00)		-25.93 (-300.00-77.78)
Nicht infl. Läsionen	Mean ± SD	23.77±52.09	-61.59±136.35	0.053	-32.44±135.65
	Median (Min-Max)	25.00 (-66.67-85.71)	-29.17 (-400.00-90.20)		6.25 (-400.00-100)
Läsionen insgesamt	Mean ± SD	15.13±47.28	-35.16±76.89	0.051	-10.42±66.80
	Median (Min-Max)	15.56 (-62.50-81.82)	-30.09 (-214.29-76.00)		-4.17 (-175.00-62.50)
Mikro-komedone	Mean ± SD	16.44±71.99	8.19±70.30	0.336	-17.76±89.65
	Median (Min-Max)	31.13 (-146.43-93.10)	27.93 (-146.15-79.43)		-4.76 (-193.75-93.33)
Differenz (Absolute Abnahme)					

ISGA	Mean ± SD	0.36±0.50	0.19±0.40	0.279	0.09±0.83
	Median (Min-Max)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)		0.00 (-1.00-2.00)
LRAGS	Mean ± SD	0.82±1.17	0.44±0.51	0.210	0.73±1.27
	Median (Min-Max)	1.00 (-1.00-3.00)	0.00 (0.00-1.00)		0.00 (-1.00-2.00)
DLQI	Mean ± SD	1.00±2.41	0.06±2.77	0.075	0.55±4.16
	Median (Min-Max)	1.00 (-5.00-5.00)	0.00 (-7.00-5.00)		0.00 (-5.00-11.00)
Wert zum Ende der Erhaltungsphase					
SGCA	Mean ± SD	2.09±1.51	3.44±1.36	0.009	2.27±0.90
	Median (Min-Max)	2.00 (1.00-5.00)	3.50 (1.00-5.00)		2.00 (1.00-5.00)

An dieser Stelle soll wiederum, ergänzend zu den bisherigen Betrachtungen, ein kurzer Überblick über den gesamten Verlauf einzelner Untersuchungsgrößen gegeben werden.

Hinsichtlich der relativen Veränderungen der Anzahlen entzündlicher Läsionen (von Visite 3 zu Visite 5 bzw. 6) zeigten sich zwischen den Therapiegruppen 1 und 2 signifikante Unterschiede ($p = 0.007$ bzw. $p = 0.048$, einseitiger U-Test). Und auch bezüglich der relativen Veränderungen der Anzahlen nichtentzündlicher Läsionen bzw. der Gesamtläsionenzahl ergaben sich zu den Visiten 5 und 6 Unterschiede ($p = 0.079$ und $p = 0.010$ für nichtentzündliche Läsionen bzw. $p = 0.009$ und $p = 0.010$ für Läsionen insgesamt).

In Bezug auf die relativen Veränderungen der Mikrokomedonenzahl sowie die absoluten Veränderungen der Schweregrade nach ISGA und LRAGS und des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den besagten Gruppen.

Abb. 9: Anzahl entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf

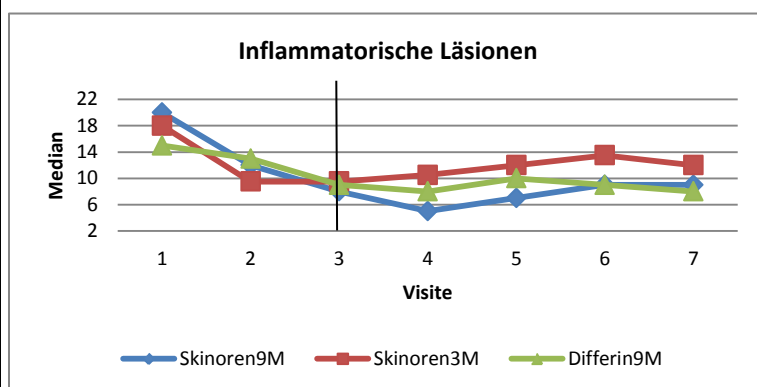


Abb. 10: Anzahl entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf

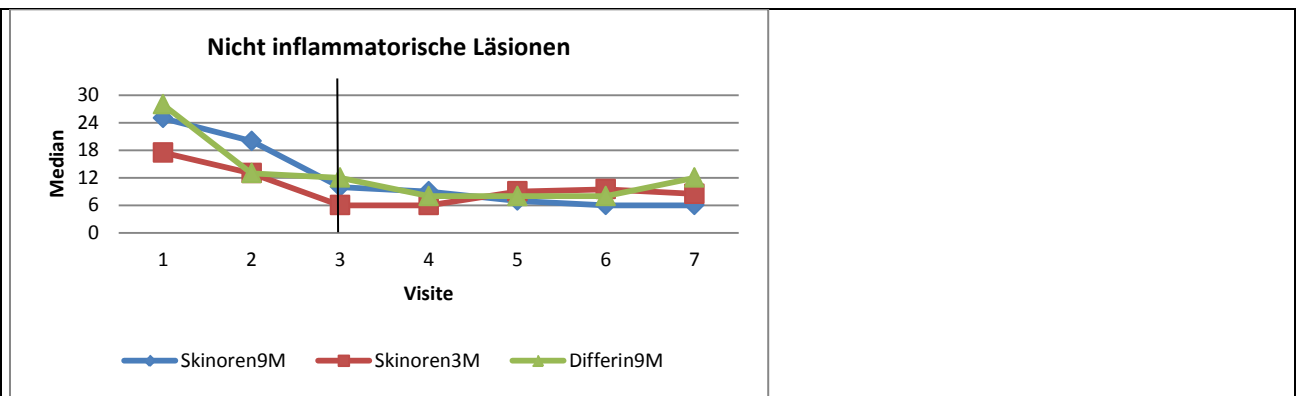
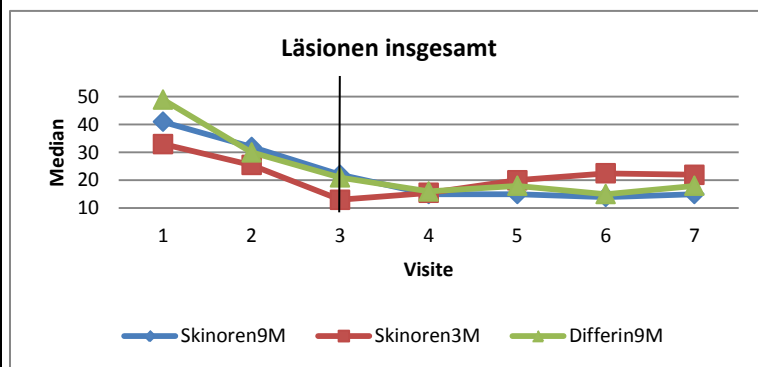
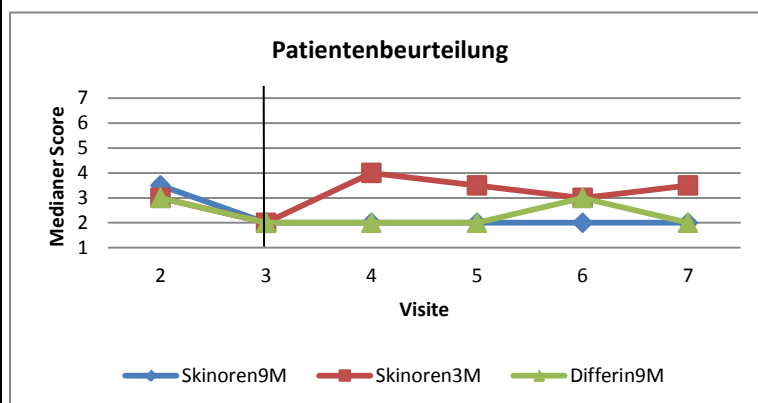


Abb. 11: Anzahl entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf



Bei der Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (SGCA) waren zu den Visiten 4 und 5 signifikante Unterschiede festzustellen, zur Visite 6 ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p = 0.008$, $p = 0.009$ und $p = 0.071$).

Abb. 12: Anzahl entzündlicher Läsionen im zeitlichen Verlauf



5.2 Sicherheitsbewertung

Unerwünschte Ereignisse

Bei 36 Patienten traten im Verlauf insgesamt 67 unerwünschte Ereignisse (UEs) auf, davon 57 UEs bei 28 Patienten während der Behandlungsphase, 53 UEs bei 23 Patienten während der

Erhaltungsphase.

Tab. 11: Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs)

Behandlung		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M
<i>n</i>		17	19	19
Studiendauer gesamt	Personen mit UE	9	14	13
	%	52.9	73.7	68.4
	Anzahl UEs	16	27	24
Behandlungs- phase	Personen mit UE	7	11	10
	%	41.2	57.9	52.6
	Anzahl UEs	13	23	21
Erhaltungs- phase	Personen mit UE	5	10	8
	%	29.4	52.6	42.1
	Anzahl UEs	12	22	19

Von den 36 Patienten mit unerwünschtem Ereignis brachen 3 Patienten (8.3%) die Studie aufgrund des Ereignisses ab. Bei allen drei Patienten handelte es sich um UEs mittleren Schweregrades. Ein Patient hatte eine Bronchitis, bei der ein Zusammenhang zur Medikation eher unwahrscheinlich ist. Bei den anderen beiden Patienten traten eine periorale Dermatitis bzw. eine lokale Hautreaktion auf, die wahrscheinlich jeweils mit der Medikation in Zusammenhang zu bringen ist. Nachfolgende Tabelle liefert einen Überblick zu Art, Schwere und Ursächlichkeit der unerwünschten Ereignisse.

Tab. 12: Unerwünschte Ereignisse mit näheren Angaben

Behandlung		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M
Anzahl UEs		16	27	24
Diagnose	Erkältung	7	14	6
	Angina tonsillaris	1	1	2
	Bronchitis	2	1	1
	Zahnextraktion	1	1	
	Hautreaktionen	1	2	3
	Kopfschmerzen	1	2	1
	Herpes labialis	1	2	
	Grippaler Infekt			2
	Sonstiges	2	4	9
Schweregrad	leicht	8	21	14
	mäßig	6	6	10
	schwer	1		
Zusammenhang mit	unwahrscheinlich	15	26	22
	möglich	1	1	

Studienmedikation	wahrscheinlich			2
Studienabbruch durch Patient aufgrund des UE	nein	14	27	22
	ja	1		2

Verträglichkeitsbewertungen

Hinsichtlich der Verträglichkeitsbewertungen – sowohl durch den Untersucher als auch durch den Patienten – zeigten sich in der Behandlungs- und in der Erhaltungsphase im Wesentlichen leichte Verbesserungen.

Erste Einschätzungen des untersuchenden Arztes in Bezug auf Rötung, Trockenheit und Schuppung zur Visite 2 (nach 6 Wochen) lieferten im Ergebnis Fälle von keiner bis mäßiger Irritation. In 39 bzw. jeweils 41 von 48 vollständig bewerteten Fällen (81.2% bzw. 85.4%) zeigte sich eine durchgängige Verbesserung oder Konstanz hinsichtlich der auftretenden Rötung bzw. Trockenheit und Schuppung. In 5 Fällen (10.4%) bzw. 1 Fall (2.1%) war in der Behandlungsphase eine Verbesserung oder Konstanz und in der Erhaltungsphase eine geringfügige Verschlechterung bezüglich der Rötung bzw. Trockenheit und Schuppung zu verzeichnen. Und in 4 bzw. 6 Fällen (8.3% bzw. 12.5%) kam es in der Behandlungsphase zunächst zu einer geringfügigen Verschlechterung, in der Erhaltungsphase aber zu keiner weiteren Verschlechterung oder sogar zu einer Verbesserung des Erscheinungsbildes der Haut. Die patienteneigene Bewertung der Verträglichkeit in Bezug auf Brennen und Juckreiz auf der Haut zur Visite 2 reichte von keinen bis starken Beschwerden. In 39 bzw. 36 von 49 vollständig bewerteten Fällen (79.6% bzw. 73.5%) war eine durchgängige Verbesserung oder Konstanz zu verzeichnen. In 4 bzw. 5 Fällen (8.2% bzw. 10.2%) zeigte sich in der Behandlungsphase eine Verbesserung oder Konstanz und in der Erhaltungsphase eine Verschlechterung. Und in 6 bzw. 8 Fällen (12.2% bzw. 16.3%) verhielt es sich wiederum umgekehrt.

Wie sich die Bewertungen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen verändern, ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 13: Änderungen in der Verträglichkeitsbewertung

		Skinoren 9M	Skinoren 3M	Differin 9M
	<i>n</i>	13	17	18
Rötung	+, +	12	14	13
	+, -	1	1	3
	-, +		2	2
Trockenheit	+, +	13	14	14
	+, -			1
	-, +		3	3
Schuppung	+, +	13	14	14
	+, -		3	1
	-, +			3
	<i>n</i>	14	17	18
Brennen	+, +	13	16	10
	+, -			4
	-, +	1	1	4
Juckreiz	+, +	12	11	13

+, -	1	3	1
-, +	1	3	4

„+, +“ steht für Verbesserung / Konstanz in Behandlungs- und Erhaltungsphase;
 „+, -“ steht für Verbesserung / Konstanz in Behandlungsphase, Verschlechterung in Erhaltungsphase;
 „-, +“ steht für Verschlechterung in Behandlungsphase, Verbesserung / Konstanz in Erhaltungsphase

Die mittleren Scores zur Schwere der durch den untersuchenden Arzt beurteilten Symptome Rötung, Trockenheit und Schuppung zu den einzelnen Visiten sind in den Abbildungen 13 bis 15 dargestellt.

Abb. 13: Verträglichkeitsbewertung hinsichtlich Rötung

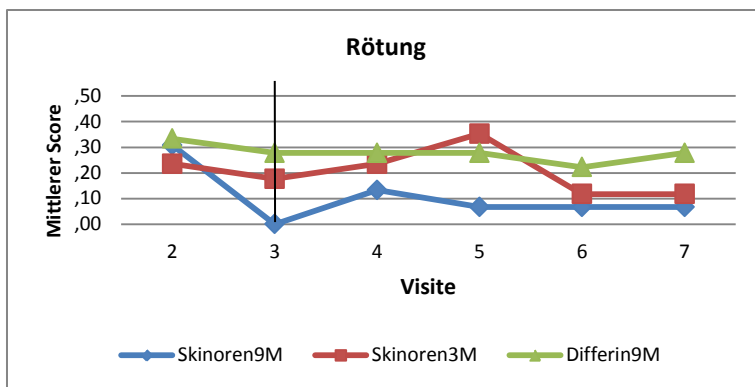


Abb. 14: Verträglichkeitsbewertung hinsichtlich Trockenheit

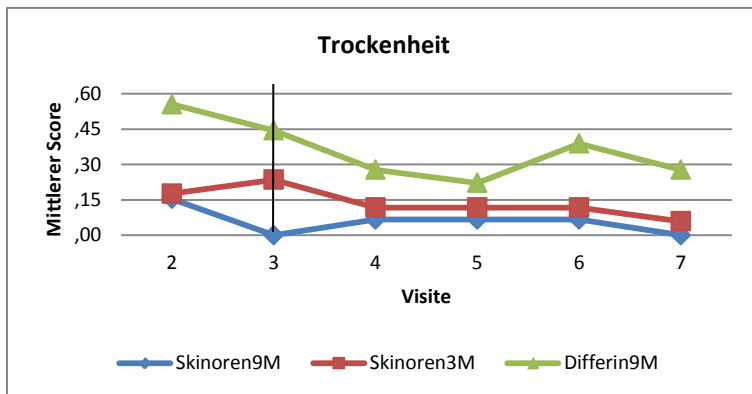
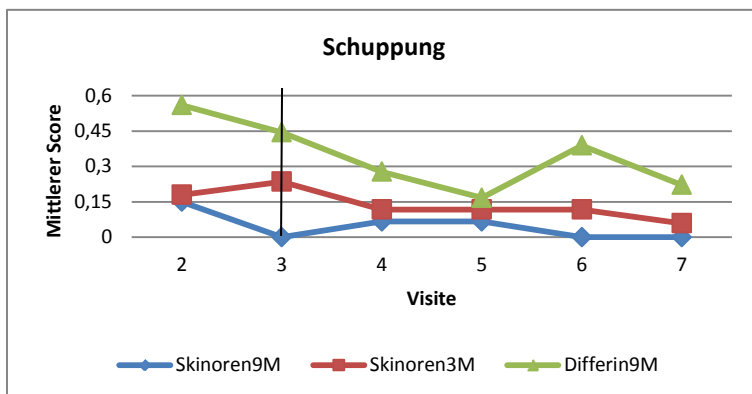


Abb. 15: Verträglichkeitsbewertung hinsichtlich Schuppung



Insgesamt waren die mittleren Scores zur Verträglichkeitsbewertung über die Behandlungs- und auch Erhaltungsphase hinweg niedrig. Im Vergleich der letzten zur ersten Bewertung zeigte sich in allen drei Therapiegruppen eine Verbesserung. Des Weiteren waren die Symptome in der mit Differin behandelten Patientengruppe etwas ausgeprägter.

Die in den Abbildungen 16 und 17 dargestellten zeitlichen Verläufe der mittleren Scores in Bezug auf die vom Patienten angegebenen Beschwerden weichen in ihrer Aussage ein wenig von denen der Untersucherbewertung ab.

Abb. 16: Verträglichkeitsbewertung hinsichtlich Brennen

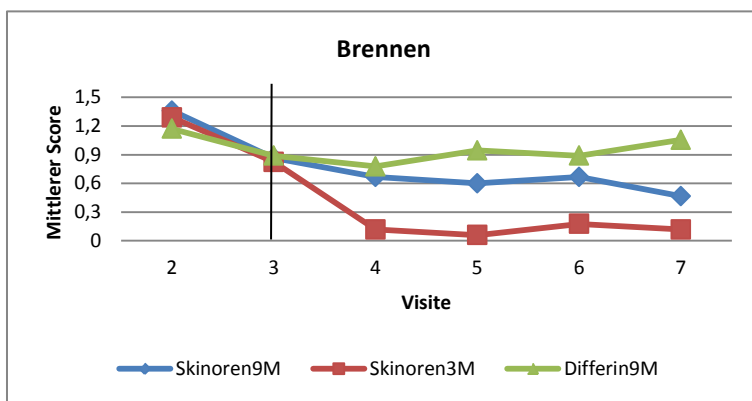
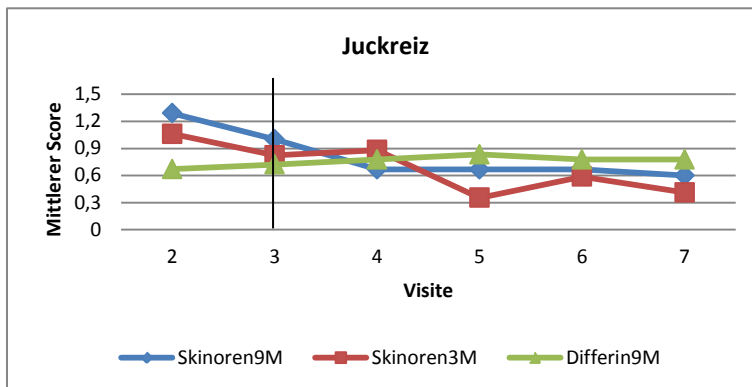


Abb. 17: Verträglichkeitsbewertung hinsichtlich Juckreiz



Insgesamt fielen die mittleren Scorewerte der vom Patienten eingeschätzten Beschwerden etwas höher aus als die Scorewerte der vom Arzt bewerteten Symptome. Die mit Skinoren behandelten Patienten erfuhren eine deutliche Verbesserung der Beschwerden, die mit Differin behandelten Patienten hingegen nicht.

6 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der randomisierten Prüfarzt-verblindeten Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen, deren Durchführung in zwei Phasen – einer Behandlungs- und einer

Erhaltungsphase – über einen Zeitraum von 9 Monaten erfolgte, zeigen durchaus positive Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Azelainsäure (Skinoren® 15% Gel).

Zwar wurde der erste primäre Endpunkt – der Nachweis der Überlegenheit der über 9 Monate mit Skinoren® 15% Gel behandelten Gruppe (Therapiearm 1) gegenüber der nur über 3 Monate mit Skinoren® 15% Gel behandelten Gruppe (Therapiearm 2) hinsichtlich der relativen Änderung entzündlicher Läsionen in der Erhaltungsphase – nicht erreicht. Therapiearm 1 zeigte zum Ende der Erhaltungsphase eine im Mittel um 20.7% geringere Zunahme entzündlicher Läsionen als Therapiearm 2, die sich als nicht signifikant erwies ($p=0.109$).

Aber entsprechende Vergleiche zu den beiden vorangegangenen Zeitpunkten innerhalb der Erhaltungsphase lieferten eine im Mittel um 44.3% bzw. 46.4% geringere Zunahme, die jeweils signifikant ausfiel ($p=0.008$ bzw. $p=0.023$). Hinsichtlich der nichtentzündlichen Läsionen bzw. Läsionen insgesamt als sekundäre Parameter kam es während der Erhaltungsphase im Therapiearm 1 zu einer weiteren Abnahme, im Therapiearm 2 zu einer Zunahme der Anzahlen. Die sich ergebenden mittleren Unterschiede von 62.0% bzw. 39.8% bei den nicht entzündlichen Läsionen erwiesen sich als tendenziell signifikant ($p=0.071$) bzw. signifikant ($p=0.038$). In Bezug auf die Läsionen insgesamt lieferten Berechnungen zu den beiden vorangegangenen Zeitpunkten wiederum signifikante Unterschiede von 36.6% ($p=0.014$) bzw. 49.1% ($p=0.027$).

Analysen zur Rückfallrate bezüglich der entzündlichen und nichtentzündlichen Läsionen sowie der Läsionen insgesamt ergaben, dass es in der Therapiegruppe 1 am häufigsten zu keinem Rückfall kam.

Bei der Beurteilung der allgemeinen Veränderungen des Krankheitsbildes durch den Patienten (SGCA) zum Ende der Erhaltungsphase zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Therapiegruppe 1 ($p=0.013$). Die Werte in dieser Gruppe waren im Mittel um 1.2 geringer als die in der Therapiegruppe 2. Im Hinblick auf die übrigen sekundären Parameter ließen sich in der Erhaltungsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen 1 und 2 zeigen.

Mit Nichterreichen des ersten primären Endpunktes konnte (aufgrund der hierarchischen Abfolge der Primäranalysen) auch keine Signifikanz bei den beiden verbleibenden primären Endpunkten – dem Nachweis der Nichtunterlegenheit von Therapiearm 1 gegenüber der mit Differin® 0.1% Gel behandelten Gruppe (Therapiearm 3) in Bezug auf die Änderung der Skalen LRAGS und ISGA (von Woche 0 zu 36) – erreicht werden. Dabei war eine solche Nichtunterlegenheit bei beiden Skalen an sich gegeben.

Die Analysen wurden sowohl für die (reduzierte) ITT-Population als auch für die PP-Population durchgeführt. Der Vergleich der jeweiligen Ergebnisse zeigt, dass die vorangegangenen Aussagen, die sich auf die ITT-Population bezogen, auch für die PP-Population zutreffen.

Auch wenn in Bezug auf die Primäranalysen kein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen war, so ergibt sich insgesamt doch eine durchaus positive Einschätzung der Behandlung mit Skinoren® 15% Gel. Diese wird auch unterstrichen durch die Ergebnisse der Verträglichkeitsbewertung seitens des Arztes und des Patienten. Eine durchgängige Verbesserung bzw. Konstanz der hier betrachteten Symptome (über Therapie- und Erhaltungsphase hinweg) zeigte sich am häufigsten in der Therapiegruppe 1, gefolgt von der Therapiegruppe 2. Auch bezüglich der mittleren Scores zur Schwere der Symptome (insbesondere bei der Patientenbewertung) ergaben sich unter Skinoren® 15% Gel zum Ende der Erhaltungsphase niedrigere Werte – sowohl im Vergleich zum Beginn der Therapie als auch im Vergleich zur Behandlung mit Differin® 0.1% Gel.

Zusammenfassende Bewertung aus medizinischer Sicht:

Dieses ist die erste randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt zweier etablierter topischer Aknemedikamente in der Behandlung und Erhaltungstherapie der Akne erwachsener Frauen untersucht. Diese Subgruppe leidet häufig unter einer sehr langjährigen und therapierefraktären, in der Regel eher mild ausgeprägten Form der Akne und sucht aufgrund der kosmetischen

Beeinträchtigung besonders häufig medizinische Unterstützung, sodass eine effektive und sichere Langzeittherapie für diese Patientinnen essenziell ist, denn gerade während der in dieser Studie untersuchten Lebensphase gibt es bei Frauen aufgrund von Schwangerschaften/ Stillzeit oder Kinderwunsch häufig Einschränkungen in der Auswahl der geeigneten Therapeutika. Diese Studie zeigt, dass Azelainsäure 15% effektiv, sicher und gut verträglich ist und sogar nach einer kurzzeitigen Behandlungsdauer von 3 Monaten beeindruckende Langzeitergebnisse aufweisen kann. Des Weiteren ist Azelainsäure einem der Goldstandards der topischen Akne- und Erhaltungstherapie, Adapalen-Gel 0,1%, nicht unterlegen und weist eine tendenziell bessere Verträglichkeit auf. Somit erscheint Azelainsäure als ein wirksames und geeignetes Medikament in der Langzeitbehandlung für jegliche Form der Akne erwachsener Frauen.