

Legemidler i praksis

Behandling av akne

I løpet av de siste 25 år er det utviklet en rekke nye og effektive legemidler mot akne. En internasjonal ekspertgruppe har nylig utarbeidet terapianbefalinger for optimal behandling av sykdommen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ole Fyrand

ole.fyrand@rikshospitalet.no
Hudavdelingen
Rikshospitalet
0027 Oslo

Akne er en hyppig hudlidelse – 80 % av ungdom og yngre voksne i alderen 11–30 år er affisert (1). Ny forskning de siste årene gitt økt kunnskap om aknetilstandens patogene- se og dermed muliggjort utvikling av bedre behandling. Det er vist at den pilosebakkøse enhet (hudens hår- og talgfollikkel) er målorganet for aknebehandlingen. Konsentrasjonen av disse kjertlene er størst i ansikt og på bryst og rygg.

Grunnlaget for utviklingen av akne begynner allerede ved 7–8 års alder (adrenarke), med endret vekst og differensiering av hudens talgfollikler og økt dannning av sebum og keratin (ramme 1). Androgene hormoner virkning på sebocytter og follikulære keratinocytter resulterer i dannning av en komedon som blokkerer follikelkanalen, med utvikling av sekundær inflammasjon.

I den normale follikelen avstøtes keratinocytter enkeltvis til lumen av utførselsgangen og utskilles (2). Ved akne skjer det en hyperproliferasjon av keratinocytter som ikke avstøtes på normal måte. De blir liggende i follikelkanalen, der de pakkes sammen med lipid og monofilamenter, den såkalte komedogenese (3). Propionibacterium acnes er i utgangspunktet en ikke-infeksiøs mikrobe. I talg- og hårfollikelens mikromiljø stimulerer denne mikrobens inflammasjonsfremkallende egenskaper aknegenesen. Å redusere mikrobens vekst og utvikling i

follikelkanalen er derfor et viktig mål for akneterapien.

I de fleste tilfeller foreligger det en mikrokomedon som stimulerer innvekst av CD4-lymfocytter i follikelveggen, med påfølgende ruptur og tiltrekning av nøytrofile granulocytter. Dette resulterer i en follikulær opphopning av lipid, keratiniserte celler (corneocytter) og bakterier, som sprer seg inn i den omliggende dermis og utløser en inflammasjon med erytematøse papler og pustler – acne papulopustulosa (4). Inflam- merte lesjoner i huden (makler, papler, pustler eller noder) resulterer vanligvis i et ønske om behandling. Inflammasjon kan forårsake varige arr.

Via forskning har man fått ny innsikt i aknepatogenesen og verdifull informasjon om tilstandens etiologi, noe som har gitt nye muligheter for bedre behandling. Akne skyldes en kombinasjon av en rekke forskjellige mekanismer i de utsatte follikelstrukturer, noe som understreker betydningen av å bruke en kombinasjon av midler med ulik virkingsmekanisme (ramme 1).

Lokal retinoidbehandling

De fleste blir bedre etter lokalbehandling med retinoider (vitamin A-analoger). Dette påvirker mikrokomedoner, som er forstadier til mer uttalte aknelesjoner. Det er viktig å bruke retinoider lokalt ved mild til moderat akne.

Retinoider normaliserer follikulært epitel, virker inflammasjonsdempende og hemmer dannning av nye komedoner (5). Behandlingen reduserer antall mikrokomedoner. Mengden øker raskt igjen dersom behandlingen opphører, noe som understreker behovet for vedlikeholdsbehandling også etter at aknelesjonene tilsynelatende er forsvunnet. Aktuelle retinoider for lokalbehandling her i landet er tretinoin og adapalen. Adapalen tåles vanligvis best, men den kliniske effekten er lik.

Også ved inflammatorisk akne er det indikasjon for lokalbehandling med retinoider. Slik behandling kan med fordel kombineres med lokale eller systemiske antibiotika, eventuelt også med benzoylperoksid. Lokalbehandling med retinoid er spesielt viktig som første skritt, men kan også brukes som supplement til annen akneterapi.

Lokale retinoider bør være et supplement hos alle som får antimikrobiell behandling. Ved bedring av inflammatoriske lesjoner kan man fortsette med lokale retinoider som monoterapi, også fordi dette hindrer utvik-

ling av postinflammatoriske hyperpigmenteringer hos dem med mørk hud.

Benzoylperoksid

Benzoylperoksid er et trygt og effektivt lokalt aknemiddel. Det har vært brukt i årevis som krem (Basiron) og gel (Brevoxyl). Gel synes å virke best. Det er særlig praktisk til behandling av større hudområder på bryst, skuldrer og rygg. Benzoylperoksid skal brukes over hele det affiserte hudområdet, ikke bare på synlige lesjoner. Ved riktig bruk er det mer effektivt enn lokale antibiotika alene. Benzoylperoksid må ofte kombineres med andre aknemidler, for eksempel med et lokalt antibiotikum om morgenen og et lokalt retinoid om kvelden. Mulige bivirkninger av benzoylperoksid er irritert og tørr hud og bleking av klær. Behandlingen er vist å være svært kostnadseffektiv (6).

Antibakteriell behandling

Antibiotika er viktige i behandlingen av akne, men det kan ta uker til måneder før effekten inntre. Utvikling av resistente stammer kan gi dårlig behandlingsresultat, og resistente stammer kan overføres til andre, for eksempel via leger. Slik resistensutvikling er registrert i blant annet Storbritannia, USA og Spania (7), men er ennå ikke særlig utbredt i Norge. For å unngå resistensutvikling og for å oppnå et godt resultat bør all antibiotikabehandling ved akne, enten den er lokal eller systemisk, kombineres med benzoylperoksid eller azelainsyre. Antibiotika bør helst ikke gis som langtidsbehandling utover 4–6 måneder (8), ev. også med tillegg av retinoider lokalt (ramme 2).



Hovedbudskap

- Ved lett til moderat akne bør lokalbehandling med retinoider og/eller benzoylperoksid forsøkes, ev. kombinert med lokale antibiotikamidler
- Ved moderat til uttalt akne bør systemisk antibiotikabehandling kombineres med lokalbehandling med retinoid, benzoylperoksid og/eller azelainsyre
- Systemisk behandling med isotretinoin er bare aktuelt ved de mest uttalte former for akne og ved uttalte depressive reaksjoner

Ramme 1**Patofysiologi ved akne som grunnlag for behandling**

- Sebakøs hyperplasi av talgkjertelen med økt talgproduksjon (seboré)
- Hyperkeratinisering og okklusjon av talgkjertelutgangen
- Kolonisering av *Propionibacterium acnes* (P acnes) i follikelductus
- Resulterende inflammasjon og immunrespons

Ramme 2**Prinsipper for antibiotika-behandling ved akne**

- På grunn av fare for resistensutvikling ved lengre tids systemisk eller lokal behandling med antibiotika bør bruken begrenses
- Lokale og systemiske antibiotika bør ikke kombineres
- Antibiotika skal ikke brukes som monoterapi
- Antibiotikabehandling bør kombineres med et lokalt retinoid for å få økt effekt på komedoner og inflammatoriske lesjoner
- Lokal eller systemisk bruk av antibiotika bør kombineres med lokalbehandling med benzoylperoksid eller azelainsyre for å unngå resistens av P acnes

Lokal antibiotikabehandling

Et lokalt antibiotikum som klindamycin er mindre effektivt og virker langsommere enn systemiske antibiotika. Det skal aldri brukes som monoterapi pga. faren for resistensutvikling. Ved å kombinere lokal antibiotikabehandling med lokale retinoider, benzoylperoksid og/eller azelainsyre reduseres faren for resistensutvikling. Ved utilfredsstillende respons etter 2–3 måneder bør annen behandling forsøkes.

Systemiske antibiotika

Tetrasyklin gitt peroralt er et trygt og effektivt alternativ ved inflammatorisk akne. Doksisyklin og lymesyklin synes å kunne gi raskere bedring enn førstegenerasjons tetrasykliner. Lymesyklin tolereres godt og er vanligvis virksomt. Midlet konverteres til tetrasyklin og kan brukes som førstevalg ved acne vulgaris når systemisk behandling er indisert, men ikke hos pasienter under 12 år eller i solrike perioder. Det er vist at kombinert med retinoidet adapalen oppnås en raskere og bedre klinisk effekt enn ved bruk av lymesyklin og placebogel, både ved moderat/alvorlig akne og inflammatorisk/ikke-inflammatorisk akne (8). Erytromycin er ikke anbefalt som førstevalgspreparat ved akne pga. faren for resistensutvikling.

Doseringen varierer med preparat og tilstandens alvorlighetsgrad. Vanligst er bruk av tetrasykliner med 500 mg × 2 daglig, med eventuell dosereduksjon til 250 mg × 2 ved oppnådd tilfredsstillende effekt. Ved bruk av doksisyklin er startdosen 100–200 mg × 2 daglig, ved bedring 50 mg × 2 daglig. Lymesyklin gis i doser på 300–600 mg daglig.

Doksisyklin anbefales tatt sammen med et lett måltid, de andre tetrasyklinene må tas utenom måltidene og ikke samtidig med jernmedikasjon eller melk. Ved bedring kan dosen reduseres og midlet kan etter hvert seponeres, i hvert fall for en periode. Fortsatt behandling med lokale retinoider anbefales. Systemisk behandling med isotretinoin bør vurderes ved residiv eller terapivikt eller der det er alvorlige bivirkninger ved bruk av perorale antibiotika.

Systemisk retinoidbehandling

Isotretinoin er et retinoid som brukes systemisk i behandlingen av de mest alvorlige former for akne. Isotretinoin er et fysiologisk retinoid som oppstår ved omdanning av vitamin A i leveren. På grunn av retinoidets potensielle bivirkninger, spesielt dets teratogene egenskaper, må behandling bare iverksettes på streng indikasjon. Dette gjelder i særlig grad kvinner i befruktningsdyktig alder. Nye og strengere regler for utlevering av isotretinoin til systemisk bruk er nylig innført i Norge – bare hudleger kan foreskrive slik behandling. Behandlingen skal bare igangsettes etter grundig informasjon og –

hos kvinner – med regelmessig kontroll for graviditet.

Dosering ved systemisk behandling med isotretinoin er 1 mg/kg/døgn over fire måneder. Blodverdier for levertransaminaser, triglyserider og kolesterol må være normale, og graviditet må utelukkes under behandlingen og i minst en måned etter avsluttet behandling. Behandlingen gir sterkt redusert talgproduksjon, med tilsvarende bivirkninger i huden. Etter fullført kur blir 80 % varig bra, men noen få må gjennomgå etterbehandling med isotretinoin, gjerne med redusert dose.

Pga. rapporter om depresjon og suicid under systemisk retinoidbehandling er det foretatt en rekke studier for å påvise en ev. sammenheng. En analyse av data fra store databaser fra Canada og Storbritannia med flere enn 7 100 pasienter som brukte isotretinoin og nesten 14 000 pasienter som brukte antibiotika, viste ikke økt relativ risiko for nevrotiske eller psykotiske forstyrrelser, selvmord eller forsøk på selvmord blant brukere av isotretinoin (9).

Manuskriptet ble godkjent 11.10. 2005.

Litteratur

1. Kranning KK, Odland GF. Prevalence, morbidity, and cost of dermatological diseases. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 395–401.
2. Cunliffe WJ, Gollnik H. Acne: diagnosis and management. London: Martin Dunitz, 2001.
3. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM et al. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084–91.
4. Kluznic AR, Wood EJ, Cunliffe WJ. Keratin characterization in the pilosebaceous ducts of acne patients. I: Marks R, Plevig G, red. *Acne and related disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 113–5.
5. Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM et al. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001; 145: 19–27.
6. Ozoline M, Eady EA, Avery AJ et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188–95.
7. Ross JI, AM Snelling AM, Carnegi E et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467–78.
8. Wolf JE, Kaplan D, Kraus J. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and klindamycin. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S211–7.
9. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231–6.