

Behandling af acne vulgaris – 2009

Af Michael Heidenheim* og Sanne Krogsbøll Buus**

Forekomst

Klinisk behandlingskrævende akne findes med en prævalens på 56 % hos drenge og 45 % hos piger i alderen 14-16 år, hvor 11 % af samtlige aknetilfælde betegnes som moderat til svær.

Ubehandlet akne har et forløb på mellem 8-12 år.

Patogenese

Den vigtigste årsag til akne beror på androgenproduktionen. Der er mindst fire patogenetiske mekanismer:

1. Talgkirtelhyperplasi med seborré
2. Hyperkeratinisering af udførelsesgange
3. Kolonisering med *Propionibacterium acnes*
4. Infektion og inflammation

Kombinationen af talgkirtelhyperplasi og follikulær epidermal hyperproliferation medfører nedsat seborøisk flow med dannelse af mikrokomedoner og forstærket anaerob vækst af *P. acnes*, som fremkalder en inflammatorisk reaktion med fremkomst af papler og pustler og i svære tilfælde cyster til følge.

Medikamina med indhold af binyrebarkhormon, anabolske steroider, lithium og antiepileptika kan fremprovokere akne. Det er derimod kontro-

versielt, hvorvidt der eksisterer en sammenhæng mellem kost og akneaktivitet.

Klinik og gradsinddeling

Akne er en kronisk hudsygdom. Sygdommen er primært lokaliseret til taglkirtler og deres udførelsesgange. Sekundært følger perifollikulær inflammation. Der findes varianter (acne fulminans, acne conglobata), som adskiller sig klinisk med systemiske symptomer.

Det kliniske billede af akne er ofte polymorft med non-inflammatoriske komedoner (åbne og lukkede), inflammatoriske papler, pustler, noduli, cyster og arvævsdannelse.

Sværhedsgraden af akne bestemmes ud fra forekomsten og fordelingen af non-inflammatoriske versus inflammatoriske komponenter med eller uden arvævsdannelse (Tabel I).

Såvel pigmentforandring som arvævsdannelse kan optræde inden for alle sværhedsgrader. Risiko for hyperpigmentering er størst blandt mørkefarvede.

Behandling

Behandlingen er ofte flerårig. Information vedrørende præparatvalg, virkning og mulige bivirkninger er særdeles afgørende for at kunne gennemføre en effektiv behandling.

I praksis skal den behandlende læge være opmærksom på mulige årsager til behandlingssvigt:

1. Fejldiagnose (akne versus rosacea)
2. Fejlvurdering af sværhedsgrad
3. Forkert præparatvalg
4. Monoterapi
5. Insufficient antibiotikadosis
6. Insufficient behandlingsvarighed
6. Urealistiske gensidige forventninger til behandlingseffekten

Tabel I. Inddeling af aknetyper efter sværhedsgrad.

Sværhedsgrad	Morfologi	Klinik	Sequelae
Mild	Komedogen Papulopustuløs	Non-inflammatorisk Inflammatorisk	Hypo- eller hyperpigmentering
Moderat	Papulopustuløs Nodulær < 5 mm	Inflammatorisk Inflammatorisk	Arvæv: • Atrofisk • Hyperplastisk
Svær	Nodulær > 5 mm Cystisk	Inflammatorisk Inflammatorisk	

* Roskilde Sygehus Nord, Dermatologisk Afdeling
** Speciallæge, Hudklinikken Horsens

Behandlingsstrategi

Hovedprincippet i al aknebehandling er brug af flerstofsterapi rettet mod talgkirtelhyperplasia, follikelæpotelets vækst og differentiering, *P. acnes*-koloniseringen og den immunologiske betingede inflammation. Behandlingsalgoritmen sigter ideelt mod alle fire patogene angrebepunkter, således at de enkelte præparaters komedolytiske/keratolytiske, bakteriostatiske/baktericide og antiinflammatoriske virkning kan udnyttes med synergistisk effekt (Tabel II). Denne strategi afkorter behandlingsforløbet og reducerer risikoen for terapivigt. Behandlingen skal tilrettelægges således, at der i alle tilfælde gives lokalbehandling, som initialt kan suppleres med antibiotika, p-piller eller systemisk isotretinoin, som kun kan ordineres af dermatologiske speciallæger.

Valg af lokalbehandling

For at opnå optimal effekt skal behandlingen iværksættes så tidligt som muligt ved applikation på hele regionen og ikke blot på de enkelte læsioner

Lokal retinoider omfatter lokal isotretinoin (Isotrex) og adapalen (Redap), som begge er A-vitaminsyre-

derivater og anvendes som førstevalgspræparat til behandling af komedogen og moderat papulo-pustuløs akne. Virkningsmåden antages at være nedsat mikrokomedondannelse. De foretrækkes også som førstevalgspræparater til vedligeholdelsesbehandling.

Ved inflammatoriske læsioner skal præparterne kombineres med lokal eller systemisk antibiotikum. Begge præparater kan give anledning til hudirritation, afskalning, øget lysfølsomhed, hyper- og hypopigmentering. Præparaterne er godkendt til børn > 12 år. Begge præparater er absolut kontraindicerede ved graviditet pga. kendt teratogen effekt og bør kun med forsigtighed anvendes til fertile kvinder.

Isotretinoin stimulerer celledelingen i epidermis og reducerer intercellulær kohæsion i stratum corneum, hvorved den follikulære hyperkeratose modvirkes ved accelerering af keratolyse.

Den perkutane absorption af isotretinoin er ubetydelig, men præparatet bør ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder et stof med afskallende virkning (som benzoylperoxid).

Adapalen har udover den keratoly-

tiske effekt en antiinflammatorisk effekt. Adapalen findes både som en creme og en gel – det er vigtigt at være opmærksom på, at gelen virker mere udtørrende end cremen.

Lokale antibiotika

Azelainsyre (Skinoren, Finacea) er indiceret ved mild akne og som alternativ til kvinder med moderat akne. Præparatet har en svag antibakteriel og minimal antiinflammatorisk samt komedolytisk effekt. Desuden kan præparatet mindske postinflammatorisk hyperpigmentering. Data for sikkerheden hos gravide er sparsomme, men det anses for sikkert. Bivirkninger ses i form af rødme, irritation, tør hud, stikken og brænden. Sjældent ses misfarvning af huden, hypopigmentering og kontakteksem. Præparatet egner sig særligt til patienter, som er intolerante for lokale retinoider, og kan anvendes i sommerhalvåret, da lyssensibilitet ikke forekommer.

Benzoylperoxid (BPO) (Basiron og kombinationspræparaterne Clindoxyl og Epiduo) anvendes på grund af præparatets forholdsvis stærke antibakterielle effekt og ringe tendens til udvikling af resistens.

BPO virker desuden sebestatisk, antiinflammatorisk og let keratolytisk over for komedoner i samtlige udviklingsstadier. Anvendes som alternativt førstevalgspræparat ved mild til moderat akne. BPO anvendes rutinemæssigt sammen med systemiske antibiotika for at reducere resistensudvikling.

En del patienter vil i de første uger få forbigående erytem, kontaktdermatit og afskalning. Afblegning og misfarvning af hår og tekstiler må forventes. Forsigtighed ved lysudsættelse anbefales. Præparatet er ikke undersøgt hos børn < 12 år.

Clindamycin (Dalacin kutanopløsning) har bakteriostatisk virkning over for grampositive aerobe bakterier og en lang række anaerobe bakterier som *P. acnes*. På grund af risiko for udvikling af resistente bakterier bør præparatet generelt ikke anvendes som monoterapi og kun anvendes ved moderat til svær inflammatorisk akne i så kort tid som muligt. Så snart der ses

Tabel II. Aknemidlernes effekt.

	Komedolytisk		
	Keratolytisk	Antimikrobielt	Antiinflammatorisk
<i>Lokalbehandling</i>			
Isotretinoin	++		(+)
Adapalen	++		+
<i>Antibiotika</i>			
Azelainsyre	+	+	(+)
Clindamycin	(+)	++	+
Benzoylperoxid (BPO)	+	+++	(+)
<i>Kombinationspræparater</i>			
Clindamycin + BPO	+	+++	++
Adapalen + BPO	++	+++	+
<i>Systemisk behandling</i>			
<i>Antibiotika</i>			
Tetracykliner		+++	++
Erytromycin		++	+
<i>Orale antiandrogener</i>			
Isotretinoin	+++		+++
<i>Systemisk glukokortikoid</i>			
Prednisolon			+++

bedring, bør clindamycin seponeres. Kombinationsbehandling med BPO eller lokal retinoid bør altid foretrækkes. Kombinationsbehandling nedsætter risikoen for resistensudvikling. Erfaring med behandling af børn er utilstrækkelig. Præparatet anses for at være sikkert til gravide under hele graviditeten. Bivirkninger er tør hud, kløe, irritation, fedtet hud og kontakteksem.

Kombinationspræparater

Epiduo indeholder adapalen 0,1 % og BPO 2,5 %. *Epiduo* virker signifikant bedre på aknelæsioner end dets to stoffer hver for sig. Præparatet kan anvendes som langtidsbehandling, men med forsigtighed til patienter med atopisk eksem. Overdreven udsættelse for sollys eller UV-stråling bør undgås. Bør ikke anvendes under graviditet, men kan anvendes under amning.

Clindoxyl indeholder clindamycin og BPO. *Clindoxyl* kombinerer let keratolytiske og antibakterielle egenskaber, som gør det effektivt, specielt over for inflammerede læsioner ved let til moderat akne.

Effekten på komedoner er bedre end ved monoterapi med clindamycin, men ikke monoterapi med BPO.

Bivirkningerne er lokale og forekommer med stort set samme frekvens som ved brug af de enkelte stoffer. *Clindoxyl* bør anvendes med forsigtighed til patienter med regional enteritis, colitis ulcerosa og antibiotikarelateret colitis i anamnesen. Pga. risikoen for resistens bør *Clindoxyl* ikke anvendes kontinuerligt i mere end 12 uger.

Systemisk behandling

Systemisk behandling omfatter

1. Antibiotika (tetracykliner, makrolider og sulfamethoxazol/trimetoprim).
2. P-piller.
3. Systemisk isotretinoin (må kun udskrives af dermatologer).
4. Dapson.
5. Prednisolon.

Systemiske antibiotika

Indikationen for behandling med systemisk antibiotikum er moderat til svær akne. De forskellige antibiotika

Tabel III. Behandling af akne.

Mild akne

Komedogen

1. Lokal retinoid.
2. Alternativt lokal retinoid eller azelainsyre.
 - Vedligeholdelse: Lokal retinoid.

Papulopustuløs

1. Lokal retinoid + lokal antibiotikum eller kombinationspræparat.
2. Alternativt lokal retinoid eller azelainsyre + alternativt lokal antibiotikum eller alternativt kombinationspræparat.
 - Vedligeholdelse: Lokal retinoid +/- benzyolperoxid.

Moderat akne

Papulopustuløs

1. Systemisk antibiotika + lokal retinoid +/- benzyolperoxid.
2. Alternativt lokal retinoid + alternativt systemisk antibiotikum +/- benzyolperoxid.

Alternativ for kvinder: Oral antiandrogen + lokal retinoid eller azelainsyre +/- lokal antibiotikum.

 - Vedligeholdelse: Lokal retinoid +/- benzyolperoxid.

Nodulær <5 mm

1. Systemisk antibiotika + lokal retinoid + benzyolperoxid.
2. Systemisk isotretinoin eller alternativt systemisk antibiotikum + alternativt lokal retinoid +/- benzyolperoxid eller azelainsyre.

Alternativ for kvinder: Oral antiandrogen +/- lokal retinoid +/- systemisk antibiotikum +/- alternativt lokal antibiotikum.

 - Vedligeholdelse: Lokal retinoid +/- benzyolperoxid.

Svær akne

Nodulær >5 mm

Cystisk

1. Systemisk isotretinoin +/- prednisolon 10-30 mg dgl.
2. Højddosis systemisk antibiotika + lokal retinoid + benzyolperoxid.

Alternativ for kvinder: Højddosis oral antiandrogen + lokal retinoid +/- alternativt lokal antibiotikum.

 - Vedligeholdelse: Lokal retinoid +/- benzyolperoxid.

reducerer antallet af *P. acnes* og *Staphylococcus epidermidis*. Desuden har stofferne en antiinflammatorisk virkning.

Det er vigtigt at anvende en tilstrækkelig høj dosis i 3-6 måneder.

- Tetracyklin 500 mg × 2 dgl.
- Doxycyklin 100 mg dgl.
- Lymecyklin 150-300 mg dgl.
- Erytromycin 500 mg × 2 dgl.
- Trimetoprim 300 mg × 2 dgl.

Aktuelt er der gennemført flere studier med lav dosis antibiotika (40 mg tetracyklin og 20 mg doxycyklin dgl.), hvor disse præparaters antiinflammatoriske effekt benyttes uden samtidig

aktivering af den antibiotiske effekt. Risikoen for resistensudvikling anses under disse omstændigheder for ringe. Præparaterne forventes markedsført i Danmark i løbet af næste år.

Systemisk antibiotikum skal kombineres med et lokalbehandlingsmiddel med et andet angrebepunkt i patogenesen (Tabel III). BPO bør således altid tilføjes, hvis systemisk antibiotikum gives længere end to måneder. Antibiotikapræparatet udtrappes, så snart der ikke længere ses nye inflammatoriske elementer, og der fortsættes med lokalbehandling. Såfremt fornyet antibiotisk behandling

er indiceret, skal denne forudgås af en uges BPO.

Tetracykliner er førstevalg ved moderat inflammatorisk akne. Tetracykliner giver anledning til hurtig resistensudvikling over for forskellige antibiotikagrupper, men foretrækkes fremfor makrolider, som i højere grad er forbundet med resistensudvikling. Lymecyklin og doxycyklin giver et hurtigere klinisk respons end de gamle tetracykliner, til gengæld er de dyrere. Husk at søge enkelttilskud til patienten. Biotilgængeligheden af tetracyklin nedsættes ved samtidig indtagelse af især mælkeprodukter og jern pga. kelatdannelse. Doxycyklin- og lymecyklinoptagelsen påvirkes ikke i samme grad.

Kontraindikationer omfatter graviditet, nyre- og leverinsufficiens, samtidig behandling med orale retinoider (acitretin og isotretinoin) og børn < 12 år grundet risiko for permanente misfarvninger af tænderne og påvirket knoglevækst.

Bivirkninger. Alle tetracykliner kan være fotosensibiliserende, og der er risiko for udvikling af diarré og vaginal candidiasis under behandlingen.

Hormonbehandling

Kvinder kan behandles med antiandrogene P-piller, som nedsætter den seborroiske aktivitet.

Til mild og moderat akne vælges fx Diane Mite, som hæmmer testosteron og dihydrotestosteron, eller Yasmin, som reducerer androgensyntesen.

Til moderat akne anbefales f.eks. Cilest, Microgyn, Harmonet eller Desorelle.

Systemisk isotretinoin (Accutin)

Svære tilfælde af nodulær cystisk akne eller cikatriciell akne kræver behandling med systemisk A-vitamin-syre, som påvirker alle patogene

mekanismer. Behandlingen ordineres af dermatologer med krav om månedlige blodprøvekontroller (kolesterol, triglycerid og levertal), overholdelse af kontraindikationer og sikker kontrasektion til kvinder.

Præparatet doseres sædvanligvis med 20-40 mg dagligt til en totaldosis på 120 mg/kg. Behandlingsvarigheden strækker sig fra 3-6 måneder.

I løbet af den første behandlingsmåned kan der ses opblussen af akneaktiviteten og markante bivirkninger i form af tørre slimhinder og hud. Hovedpine, depression samt muskel- og ledsmerter kan optræde i en sådan grad, at seponering bliver nødvendig.

Præparatet er teratogent, hvorfor kontrasektion under og mindst 4 uger efter ophørt behandling er påkrævet.

Ved inflammatorisk akne kan behandlingen suppleres med antibiotika – bortset fra tetracykliner, som er kontraindiceret pga. risiko for forhøjet intrakranielt tryk.

Ved udtalt inflammatorisk aktivitet kan 3-stofbehandling med prednison, isotretinoin og antibiotikum være indiceret. Dette gælder særligt i tilfælde af acne fulminans.

Sideløbende lokalbehandling med BPO anbefales, og lokalbehandlingen bør fortsætte som vedligeholdelsesbehandling efter afsluttet systemisk terapi.

Dapson

Dapson benyttes i udvalgte tilfælde af inflammatorisk akne, der ikke har responderet på systemisk isotretinoin, eller hvor bivirkninger umuliggør denne behandling. Blodprøvekontrol er nødvendigt pga. risiko for methæmoglobinæmi samt lever- og nyrepåvirkning. Præparatet er kontraindiceret ved glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel og ved allergi over for sulfa, da der ses krydsreaktion hermed.

Dapson bør ikke anvendes til gravide og ammende.

Andre behandlinger

En evidensbaseret opgørelse af akne og laser, lys og fotodynamisk terapi (PDT) viste bedst effekt på kort sigt på inflammatorisk akne. Behandlingen har bivirkninger i form af smerter og sår. På nuværende tidspunkt berettiger optiske behandlings effekt ikke til, at de vælges som førstevalgsbehandling, men behandlingernes lo-vende effekt bør undersøges yderligere – specielt mht. langtidsvirkning.

Råd og vejledning

- Behandlingsvalg træffes ud fra sværhedsgraden af akne.
- Kombinationsbehandling skal foretrækkes for at mindske risikoen for resistensudvikling under antibiotikabehandling.
- Antibiotikadosis og behandlingslængden skal være tilstrækkelig.
- Afstem de gensidige forventninger til behandlingsresultatet.
- Tæt opfølgning af behandlingsforløbet er særlig vigtig i starten af behandlingen.
- Patienter med arvævsdannende akne, cystisk akne, acne conglobata og acne fulminans samt mørklødede patienter, der ikke responderer på igangsat behandling, bør alle henvises til dermatologiske speciallæger med henblik på systemisk behandling med isotretinoin.
- *Gravide*
- Lokalbehandling med clindamycin, BPO og azelainsyre kan anvendes under hele graviditeten til behandling af akne. I anden og tredje trimester kan systemisk behandling med erytromycin anvendes.
- Lokal og systemisk behandling med retinoider, p-piller og tetracykliner er kontraindiceret under hele graviditeten.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.