

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Behandling af akne med fokus på antibiotika og resistens: hvordan kan vi reducere forbruget?

Af Hans Bredsted Lomholt* og Hans Jørn Kolmos**

Bakteriel antibiotikaresistens er et tiltagende og meget alvorligt problem både globalt og lokalt i Danmark. I mange år er der ikke udviklet nye typer antibiotika, og der er nu infektioner, hvortil der ikke længere findes effektiv behandling. På den baggrund er det vigtigt at begrænse forbruget af specielt bredspektrede antibiotika, idet det vil forebygge og forsinke yderligere resistensudvikling.

Tetracykliner hører til de mest bredspektrede antibiotika, og de er kendt for at være potente inducere af bakteriel multiresistens. I Danmark har tetracyklinforbruget været støt stigende over en årrække, og i 2012 udgjorde det 11% af det samlede antibiotikaforbrug. Størstedelen af forbruget går til behandling af yngre mennesker med akne i almen praksis. Dette forbrugsmønster peger på, at der kan være skred i behandlingsindikationerne. Det er hensigten med denne artikel at danne basis for en mere rationel behandling af akne i al-

men praksis og derved få mindsket det høje tetracyklinforbrug i Danmark.

Akne og livskvalitet

Akne (acne vulgaris) er den hyppigste dermatologiske lidelse og rammer cirka 80% af alle mennesker i varierende sværhedsgrad. For sværere akne er det vist, at sygdommen har en alvorlig indflydelse på patienternes livskvalitet på højde med, hvad der ses ved type I-diabetes, epilepsi og leddegigt, og blandt akneramte er arbejdsløshed, depression og selvmord hyppigere. Desuden har en undersøgelse vist, at teenagere og voksne på en række parametre vurderer mennesker med akne ringere end andre og blandt andet vil være mindre tilbøjelige til at ansætte dem. Moderat til svær akne er således en alvorlig sygdom, som bør behandles så effektivt som muligt. Det er ikke en rimelig løsning bare at undlade behandling.

Akne behandlingsprincipper

Der er publiceret flere internationale guidelines om aknebehandling, men der er ikke fuld konsensus, og for nogen behandlinger foreligger kun svag evidens eller ekspertmeninger. Anbefalingerne i denne artikel ligger tæt op

ad de seneste europæiske guidelines; andre guidelines, se webudgaven på www.irf.dk.

Ved valget af behandling spiller sygdommens sværhedsgrad en væsentlig rolle. Akne kan gradueres i mild, moderat eller svær sygdom alt efter antallet og typerne af elementer (åbne og lukkede komedoner, papler, pustler, cyster, noduli og ar) samt affektionens udbredelse og påvirkning af patienten. Der er publiceret en række gradueringsmetoder, men der er ikke nogen fælles konsensus. En klinisk vurdering, hvor sygdommens indvirkning på patientens livskvalitet inddrages, anbefales.

Lokalbehandling af akne

Ved mild til moderat akne anvendes lokalbehandling i form af gel eller creme, og denne kan ved korrekt anvendelse være lige så effektiv som systemisk antibiotikabehandling. For at opnå god effekt af lokalbehandling er høj patient-komplians afgørende. Det er derfor vigtigt med grundig instruktion til patienten om, at hele området, hvor sygdommen forekommer, og ikke kun elementerne, smøres fast hver dag med et tyndt lag af præparatet. Patienten skal informeres om, at der

* Hudlægecenter Nord, Aalborg og lektor ved Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet

** Klinisk mikrobiologisk afdeling, Odense Universitets Hospital

Boks 1. Behandlingsalgoritmer.*Svær akne*

- Henvis til dermatolog for hurtig vurdering og behandling.

Let til moderat akne

1. Start med lokalbehandling
 - Fortrinsvist kombinationspræparat med benzoylperoxid.
 - Omhyggelig sikring af god kompliance med vedvarende daglig smøring i hele området.
 - Forsigtig start, så irritation minimeres.
 - Informer om misfarvning af farvet tøj. Præparatet skal trænge ind i 15 minutter før kontakt.
 - Oprethold lokal vedligeholdelsesbehandling, så længe patienten har tendens til akne.
2. Ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling kan
 - tillægges tetracyclinpræparat i 6 til 12 uger (stoppes, når der ikke længere kommer nye elementer), mens lokalbehandlingen opretholdes og fortsættes som efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.
3. Ved utilstrækkelig effekt af 6 til 12 ugers kombination af lokalbehandling og systemisk antibiotikum henvises til dermatolog.

kan gå 4-6 uger, før effekt opnås. Herefter skal behandlingen fortsættes som forebyggende vedligeholdelsesbehandling, så længe man har aknesygdommen, eventuelt i adskillige år. Alle midlerne kan i varierende grad give lokalirritation, og man kan med fordel anbefale patienten en forsigtig start med kortvarig smøring hver 2. eller 3. dag i starten og herefter op-

trapning til hver dag med pausering ved irritation. Ved irritationsproblemer kan forsøges anvendt enkeltstoffer eventuelt kombineret med smøring to gange dagligt, eksempelvis benzoylperoxid 2,5% morgen og adapalen 1 mg/g aften.

De lokalvirkende præparater, der er tilgængelige i Danmark, er angivet i tabel 1. Der er ikke sikker forskel på de enkelte stoffers effekt på sygdommen, men adskillige studier har dokumenteret, at kombinationerne af benzoylperoxid-clindamycin, benzoylperoxid-adapalen og benzoylperoxid-tretinoin er mere effektive end enkeltpræparaterne. Der er ingen problematiske langtidsbivirkninger forbundet med anvendelse af benzoylperoxid, acelainsyre eller retinoider lokalt. Det er vigtigt at være opmærksom på, at resistensudvikling finder sted ved brug af clindamycin uden samtidig benzoylperoxid. Ved kombinationen af clindamycin og benzoylperoxid viser de tilgængelige studier ikke udvikling af clindamycinresistens hos *P. acnes* på kortere sigt. En eventuel udvikling af resistens i den øvrige flora på hud og slimhinder er mulig, men er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Forslag til behandlingsalgoritmer til reduktion af antibiotikaforbruget er vist i Boks 1. Følgende punkter kan yderligere fremhæves for lokalbehandling:

- Clindamycin bør kun anvendes i kombination med benzoylperoxid og hvis muligt ikke som første valg. Efter 2-3 måneder kan der skiftes til et præparat uden clindamycin for at reducere risikoen for resistensudvikling.
- Ved akne præget af komedoner kan der med fordel anvendes retinoid alene eller i kombination med benzoylperoxid. Antibiotikaholdige produkter anbefales ikke til komedonakne. Azelainsyre kan bruges.
- Benzoylperoxid 2,5%, 5% og 10% synes lige effektive, men hudirritation er mere udtalt ved højere styrker. Husk at informere om risiko for misfarvning af tøj og sengetøj.

- Adapalen synes mindre irritativt end tretinoin og isotretinoin. Retinoider bør anvendes om aftenen, da effekten kan mindskes af sollys, og de må ikke anvendes under graviditet.

Systemisk behandling af akne med antibiotika

Ved sværere sygdom anvendes systemisk behandling. Her har antibiotika traditionelt spillet en stor rolle, men brugen bør i dag begrænses videst muligt. Ved systemisk antibiotikabehandling af aknepatienter over 12 år, som ikke er gravide eller ammer, anvendes fortrinsvist tetracykliner. De i Danmark tilgængelige præparater er vist tabel 2. Der er ikke vist sikre forskelle i effekten af stofferne, men de adskiller sig farmakokinetisk, på pris og ved deres bivirkningsprofil.

Der findes kun et begrænset antal studier af systemisk antibiotikabehandling af akne, og den ideelle dosis samt behandlingsvarighed kendes ikke. Tidligere gav man meget lange behandlinger på ½ til 1 år, men i lyset af resistensproblemer har man gradvist anbefalet kortere og kortere behandlingstider. Effekten synes at komme i løbet af 6-8 uger, hvor dannelsen af nye elementer ofte vil være aftaget væsentligt. Systemisk antibiotikabehandling bør altid suppleres med lokalbehandling, og denne fortsættes efter ophør med pillerne som vedligeholdelsesbehandling, da der ellers meget ofte hurtigt vil være recidiv.

Makrolider som erythromycin, roxithromycin og azithromycin er effektive til akne, men bør kun bruges undtagelsesvist. Der er en udbredt resistens hos *P. acnes* imod disse stoffer, og det menes at hæmme behandlingseffekten. Makrolider er ligesom tetracyklinerne hyppige årsager til multiresistens, og de anvendes i højere grad i behandlingen af andre alvorlige infektioner og bør forbeholdes disse. Specielt azithromycin har med sin lange halveringstid og vævsfordelelse en meget uheldig resistensudviklingsprofil.

Tabel 1.

Præparat	Indholdstof	Formulering	Pris per gram	Komedytisk	Antimikrobielt	Antiinflammatorisk
Basiron	Benzoylperoxid	2,5%, 5% og 10% gel, wash	1,92 kr.	(+)	+	
Skinoren	Azelainsyre	creme 20%	4,37 kr.	(+)	+	
Finacea	Azelainsyre	gel 15%	3,44 kr.	(+)	+	
Dalacin	Clindamycin	kutanopløsning 10 mg/ml	2,60 kr.		+	(+)
Isotrex	Isotretinoin	gel 0,05%	3,46 kr.	+		
Redap	Adapalene	gel, creme	3,22 kr.	+		(+)
Epiduo	Adapalene+benzoylperoxid	gel BP 2,5%, adapalene 0,1%	6,82 kr.	+	+	(+)
Clindoxyl	Clindamycin+benzoylperoxid	gel Clind 1%, BP 5%	6,84 kr.		+	(+)
Acnatac	Clindamycin+tretinoin	gel Clind 1%, tretinoin 0,025%	6,94 kr.	+	+	(+)

Systemisk behandling af akne med isotretinoin

Isotretinoin er uden sammenligning det mest effektive stof til behandling af akne. Dette stof er forbeholdt speciallæger i dermato-venerologi og har den store fordel, at det efter cirka ½ års kur ofte stopper sygdommen helt. Isotretinoin er aktuelt kun indiceret til svær akne, hvor behandling med systemiske antibiotika ikke har været tilstrækkelig (Sundhedsstyrelsen produktresumé)

Isotretinoin har en række bivirkninger, hvoraf den vigtigste er udtalt teratogenicitet hos fertile kvinder. Dette har ført til en meget stram regulering med krav om sikker antikonception, månedlige fertilitetskontroller, udlevering af tabletter til kun 1 måneds forbrug og grundig information om stoffets meget fosterskadelige egenskaber (Sundhedsstyrelsen produktresumé). Isotretinoin krydser blod-hjernebarrieren, og det diskuteres fortsat, om isotretinoin kan udløse depression. Til gengæld ved man, at akne i sig selv giver øget risiko for depression og selvmordstilbøjelighed. Ligeledes har det været diskuteret, om isotretinoin kan inducere eller forværre inflammatorisk tarmsygdom, men det har ikke sikkert kunnet vises. I de senere år er det blevet klart, at lavdosisbehandling med isotretinoin er effektiv til let og moderat akne og har betydeligt færre bivirkninger.

Tabel 2. Tetracykliner.

Farmakokinetik	Tetracyklin	Oxytetracyclin	Lymecyklin	Doxycyklin
Absorption	75%	75%	80%	90%
Hæmmes af mad	+	+	-	-
Hæmmes af mælk	+	+	-	30% < tetracyklin
Hæmmes af antacida, jern, mineraler	+	+	+	+
T _{1/2} (timer)	7-8	8-10	10	16-22
Dosering	2×dgl. (ofte 500 mg×2)	2×dgl. (ofte 500 mg×2)	1-2×dgl. (ofte 300 mg×2)	1×dgl. (ofte 100 mg)
Udskillelse	Renal	Renal	Renal	Biliær

Modificeret fra Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Moberg H, Degreiff H, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *European journal of dermatology* : EJD. 2004;14(6):391-9.

P-piller, lys, og laser

Hos kvinder kan akne relativt ofte fortsætte op i alderen, og p-piller kan være en egnet behandling for nogle. Sammenlignende data imellem forskellige p-piller er mangelfulde, og der er ikke vist sikre betydende forskelle på kombinations-p-pillers effekt på akne, dog kan begrænsede data tyde på, at p-piller med antiandrogenet cyproteronacetat er lidt mere effektive. Valget af p-pillettepe må således baseres overvejende på ikke-dermatologiske kriterier som tromboembolisk risiko m.m. Hos nogle kvinder kan der være bagvedliggende hor-

monforstyrrelse som eksempelvis polycystisk ovariesyndrom.

I sjældnere tilfælde kan forsøges behandling med lys eller laser eller fotodynamisk terapi. Disse behandlinger er endnu ikke så veldokumenterede og dækkes ikke af Sygesikringen.

Antibiotikabehandling af akne og resistens

Der findes kun enkelte studier af resistensudvikling på slimhinderne ved behandling af akne. Et dansk studie viste tydeligt udvikling af multiresistens hos *E. coli* i tarmen ved længere tids tetracyclinbehandling af akne. Et

andet studie viste udvikling af tetracyclinresistens hos *S. pyogenes* i svælget under aknebehandling.

Der er markedsført en lavdosis doxycyklin-tablet, Oracea, der indeholder 40 mg doxycyklin i en slow-release formulering. Behandlingen hævdes udelukkende at have antiinflammatorisk effekt og at være uden indvirkning på bakterierne og derfor uden resistensudvikling. Præparatet er alene godkendt til behandling af rosacea hos voksne, og effekten på akne er kun svagt underbygget af to mindre studier, som begge viste effekt. Resistensudvikling ved aknebehandling med lavdosis doxycyklin er undersøgt i et enkelt studie, hvor der ikke fandtes resistensudvikling i bakterierne i tarmen. Lavdosis doxycyklin er herudover især undersøgt til behandling af parodontitis, og her har flere studier ikke vist udvikling af resistens lokalt i mundhulen. Alle disse studier er udført af den samme personkreds, hvoraf flere er tilknyttet firmaet, der udviklede stoffet. Et enkelt kommercielt uafhængigt studie viste resistensudvikling. Mikrobiologisk vil man traditionelt opfatte lavdosisbehandling som mere resistensudviklende end højdosisbehandling. Et grundigt svensk *in vitro* studie viste tydeligt resistensudvikling blandt tarmbakterier selv ved meget lave tetracyclinkoncentrationer, så lavdosis doxycyklinbehandling kan ikke sikkert betragtes som risikofri, og der er et klart behov for flere uafhængige klini-

ske studier til belysning af risikoen for resistensudvikling.

Lokal og systemisk brug af antibiotika til akne kan inducere resistens hos bakterien *P. acnes* og herved potentielt mindske effekten af aknebehandlingen. I Danmark findes *P. acnes*-stammer resistente mod erythromycin og clindamycin udbredt hos både aknepatienter og raske kontroller. Tetracyclinresistente *P. acnes* fandtes i det eneste danske studie udelukkende hos aknepatienter, og ikke hos raske kontroller.

Hvordan mindsker vi tetracyclinforbruget til akne?

Hvad kan vi gøre for at mindske brugen af langvarige bredspektrede antibiotikabehandlinger til akne og samtidig opnå et tilfredsstillende behandlingsresultat?

I Boks 1 er vist forslag til en behandlingsalgoritme. Til let og moderat akne fokuseres der på at opnå en høj kompliance og dermed effektiv lokalbehandling, og kun hvis det er nødvendigt suppleres i en kortere periode med systemisk tetracyclinpræparat. Hos kvinder kan overvejes p-piller eventuelt kombineret med lokalbehandling. Ved utilstrækkelig effekt bør man ikke fortsætte med langvarig tetracyclinbehandling, men henvise til speciallæge med henblik på isotretinoinbehandling.

Ved korrekt håndtering af isotretinoinbehandling efter forholdsreglerne med grundig information, sikring af antikonception og månedlige blodprø-

ver vil det formentlig selv ved et udvidet brug dreje sig om et meget lille antal ekstra aborter og alle tidligt i graviditeten. Det er uklart, om der vil være få ekstra tilfælde af depression. Ifølge forfatterens mening vil det derfor være samfundsmæssigt hensigtsmæssigt at revurdere indikationerne for isotretinoin og udvide brugen af stoffet. Stoffet er effektivt, men det er problematisk med kravet om, at man skal have svær sygdom og først have prøvet systemisk antibiotika uden tilstrækkelig effekt. Tidligere behandling, eventuelt i lave doser, vil kunne spare megen langvarig antibiotikabehandling samt mange gener og livslange ardanrelser hos patienterne. Specielt hos mænd burde der ikke være et problem i at give tidlig lavdosis isotretinoin.

Konsekvenserne af ikke at begrænse antibiotikaforbruget er tiltagende alvorlige. Som læger har vi et dilemma, hvor hensynet til den enkelte patient, som skal hjælpes her og nu, må opvejes mod de problemer, som påføres samfundet ved uhenigtsmæssig behandling. Ovennævnte tiltag bør ved en mere rationel brug af de tilgængelige behandlinger kunne mindske antibiotikaforbruget uden yderligere belastning for patienterne.

Korrespondance

Hans Bredsted Lomholt,
hans.lomholt@dadlnet.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Bjørn Krølner (1948-2014)

Vor kollega Bjørn Krølner sov stille ind den 13. september 2014. Bjørn havde været syg i længere tid, men havde alligevel overskud til sine opgaver på IRF, som han varetog næsten til det sidste. Bjørn var altid en fornøjelse at arbejde sammen med, og han besad

en stor og utrættelig kompetence for kritisk vurdering af lægemidler.

Før han kom til IRF, havde Bjørn i en årrække arbejdet som amtslig lægemiddelkonsulent, han havde været redaktør for Månedsskrift for Praktisk Lægegerning, og han havde siddet i Registreringsnævnet for lægemidler.

Ved siden af alle disse aktiviteter passede Bjørn sin praksis i det københavnske nordvest-kvarter. Gennem

hele sin karriere kæmpede Bjørn for en mere rationel anvendelse af lægemidler. Med sin skarpe kritiske sans, store viden og brede erfaring efterlader Bjørn et fagligt tomrum på IRF, som vi vil gøre vores bedste for at udfylde. Bjørn var en meget afholdt kollega på IRF og i Sundhedsstyrelsen, hvor han bidrog med skarp humoristisk sans og stort nærvær. Han vil blive savnet.