

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE AKEN PRI MLADOSTNIKU IN MLADIH ODRASLIH SYSTEMIC TREATMENT OF ACNAE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

AVTOR / AUTHOR:

prim. Boris Kralj, dr. med.

*Ustanova*

*AKD, Ukmarjeva 4, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: boris.kralj@akd.si

## 1 UVOD

*Acne vulgaris* so bolezen pilosebacealne enote (dlačno – lojnična enota), na koži opažamo značilne spremembe, kot so komedoni, vnetne papule, pustule in nodusi, ciste in brazgotine. Prizadeneje predele kože obraza in prsnega koša. Akne se najpogosteje pojavijo v obdobju pubertete (1).

### POVZETEK

*Acne vulgaris* so bolezen mladostnikov in mladih odraslih. Kadar so močno izražene lahko vodijo v trajne posledice, kot so brazgotine in druge motnje na koži, mladostniki imajo lahko tudi psihološke težave in težave pri vzpostavljanju socialnih stikov. Sistemska terapija je pomembna tako za blažitev akutnih težav, kot tudi za preprečevanje kroničnih zapletov na koži ter psihičnih in socialnih stisk.

### KLJUČNE BESEDE:

*Acne vulgaris, lokalna in sistemska terapija, retinoidi, neželeni učinki*

### SUMMARY

*Acne vulgaris* is a disease of adolescents and young adults, which when severe can produce scarring and permanent disfigurement of the skin. Systemic treatment is necessary to reduce acute symptoms as well as for prevention of chronic skin problems and psychological and social impairment in these patients.

### KEY WORDS:

*acne vulgaris, topic and systemic therapy, retinoids, adverse effects*

Akne najpogosteje srečamo v starostnem obdobju med 15 in 17 let, pri 15 do 20 % obolelih govorimo o srednje težki in težki klinični sliki. Pojavljati se začnejo v zgodnji puberteti, ko nastopi prekomerna mastnost kože, tvorijo se komedoni, prisotni so vnetni procesi (2).

Ločimo več tipov aken:

- komedonske akne,
- papulopustulozne akne,
- nodularne konglobatne akne,
- ostale oblike aken.

**Komedonske akne:** to obliko aken opišemo kot nevnetne komedone s črnimi in belimi zaprtimi komedoni, običajno zajamejo sredinske predele obraza.

**Papulopustulozne akne:** za to obliko aken so značilne nevnetne in vnetne spremembe, ki obsegajo papule in pustule (do 5 mm premera), le-te lahko napredujejo v globoke pustule in noduse. V tem primeru so vnetne spremembe



dolgotrajne, v večini primerov trajajo več tednov, kar povzroči vnetni izgled kože.

**Nodularne - konglobatne akne:** Značilne kožne spremembe opišemo z več pojmi; kot manjše noduse opišemo kožne spremembe, ki merijo manj kot 5 mm v premeru, nodusi so kožne spremembe večje od 5 mm. Kadar so



Slika 1: Komedonske akne



Slika 2: Papulopustulozne akne



Slika 3: Nodularne – konglobatne akne

kožne spremembe večje od enega centimetra, govorimo o velikih nodusih. Pri tej obliki aken so prizadete velike površine kože. Konglobatne akne so boleče, spremljajo jih eksudativne spremembe kože, ki lahko povzročijo uničenje kože in podkožja. Akne konglobata najpogosteje prizadejejo kožo na zgornjem delu trupa, zgornjih delih zgornjih okončin, prizadeta je tudi koža obraza. Poleg komedonov, papul in nodusov pri bolnikih pogosto vidimo tudi globoke vnetne podkožne spremembe. Kadar se akne ne zdravijo pravočasno in pravilno, sledi faza brazgotinjenja.

**Ostale oblike aken** so manj pogoste: fulminantne akne (acne fulminans), gram negativni folikulitis, fulminantna rosacea (rosacea fulminans), mehanične akne, akne novorojenčkov, kronične - perzistentne akne (3).

## 2 PATOGENEZA AKEN

V patogenezi aken igra pomembno vlogo genetika. Predispozicijo za akne pri določenih posameznikih lahko vsaj delno razložimo tudi z genetsko komponento, ki so jo preučevali v več raziskavah, tako glede težavnosti aken kot glede sorodstvenih vezi. Obstaja več kandidatov za gene, ki so lahko povezane z aknami, vključno s polimorfizmi v TNF-alfa, IL-1 alfa, CYP1A1 med drugim (4, 5).

Omeniti velja štiri patogenetske mehanizme:

- produkcija sebuma,
- propionibacterium acne (*P. acne*), ki kolonizira folikle,
- sprememba procesa keratinizacije,
- sproščanje mediatorjev vnetja v kožo.

Najnovejše raziskave hkrati poudarjajo še vlogo lipidov v loju (sebumu). Nova spoznanja o patogenezi aken so bila objavljena v letu 2003 in kažejo, da imunološka in vnetna dogajanja, ki spominjajo na tip IV pozne preobčutljivostne reakcije, nastopijo še pred hiperkeratinizacijo (prekomerno poroženevanje kože). Pomembno vlogo naj bi igrali tudi CD4 limfociti, makrofagi in aktivacija citokinov. *P. acne* hkrati pospeši vnetno dogajanje, ker aktivira receptorje na membranah vnetnih celic. Proliferator peroksisomskega aktivirajočega receptorja regulira tvorbo sebuma (loja). Sebacealne žleze (lojne žleze) so neuroendokrini vnetni organ, ki usklajuje lokalni odgovor na stres. Androgeni imajo vpliv na folikularne korneocite. Oksidirani lipidi v sebumu lahko stimulirajo produkcijo vnetnih mediatorjev (4).

*P. acne* so prisotne v pilosebacealni enoti in igrajo pomembno vlogo pri nastanku aken, prekomerni tvorbi loja (sebuma) in nastanku komedonov (6).

## 3 KVALITETA ŽIVLJENJA IN AKNE

V ospredju problematike aken so vsekakor psihološki vplivi na posameznika, saj akne močno vplivajo na kvaliteto življenja. Akne prizadenejo najbolj vidne dele telesa - kožo in zelo pogosto najbolj izpostavljeni del - obraz. Mladostnik ali mlada odrasla oseba s težko obliko aken lahko kaže znake depresije, samomorilne težnje, anksioznost, psihosomatske simptome in sram.

Večkrat so prisotne težave v navezovanju stikov s sovrstniki, pri iskanju partnerja, pojavi se tako zahtevna socialna problematika, izolacija od družbe. Zaradi aken posamezniki navajajo tudi težave pri iskanju službe in zaposlovanju (2).

## 4 ZDRAVLJENJE AKEN

Zdravljenje je odvisno od oblike in izraženosti aken. Pred pričetkom zdravljenja niso potrebne dodatne preiskave in laboratorijske analize, razen pri tistih bolnikih, kjer je podan sum na hormonske motnje, kot je na primer motnja v delovanju ščitnice, ali hiperandrogene motnje (sindrom policističnih ovarijev).

### 4.1 ZDRAVLJENJE BLAGIH ALI ZMERNIH AKEN

**a) Lokalno zdravljenje blagih ali zmernih aken vključuje predvsem retinoide.** Le ti delujejo komedolitično, zmanjšajo nenormalne mitoze keratinocitov, hiperkeratinizacijo in vnetje. So terapija izbire pri komedonskih in vnetnih aknah.

Med opisanimi neželenimi učinki so lahko lokalna vnetja, draženje kože, preobčutljivost na svetlobo ter izrazito suha koža.

Med zdravila te skupine uvrščamo tretinoin, tezaroten in adapalen.

Zdravilo, ki ga v dermatologiji uporabljamo že dolga leta je **benzoilperoksid (benzoyl peroxide)**, ki deluje antibakterijsko, ne sodi med retinoide. Odstranjuje odmrle celice kože, odstranjuje odvečni loj in maščobo v foliklih, ter zmanjšuje vnetno dogajanje. Posebno učinkovit je v kombinaciji z antibiotičnimi losjoni ali kremami. V lekarnah je dostopen kot emulzija, gel ali krema v koncentracijah od 2,5 do 10 %. Med neželenimi učinki so opisani suha, luščiča in pordela koža, zato je priporočeno, da se koncentracija v pripravkih povečuje postopno, če s preparati nizke koncentracije ne dosežemo pravega učinka.

**Med lokalna antibakterijska sredstva uvrščamo še antibiotike v obliki dermalnih tekočin** ali krem, ki delujejo na *P. acne*. Najbolj znana sta eritromicin ter klindamicin (1). Kadar za zdravljenje aken uporabljamo lokalna antibiotična sredstva velja priporočilo, da jih vedno uporabljamo skupaj z enim od drugih preparatov, kot so na primer benzoilperoksid ali pa lokalni retinoidi. Pri uporabi takšne kombinacije bo učinek terapije boljši (7).

### b) Uporaba sistemskih antibiotikov pri zmernih aknah ali pri težki klinični sliki

Kadar je klinična slika močnejše izražena, kadar je močno prisotna vnetna reakcija, oziroma opazimo znake sekundarne okužbe, posežemo po sistemskih antibiotikih. V tem primeru so med najbolj ustreznimi antibiotiki, ki jih mora bolnik prejemati več tednov: doksiciklin (doxycycline) (odmerki 50 do 200 mg na dan), trimetoprim-sulfametoksazol (odmerki 80/400 mg na 12 do 24 ur) ter minociklin (minocycline) (odmerki 50 mg na 12 do 24 ur) (1). Prav tako med antibiotike izbora uvrščamo eritromicin in tetracikline (odmerki 500 do 1000 mg na dan), ter azitromicin v odmerku 250 mg na dan, trikrat tedensko.

Najpogostejši neželeni učinki tetraciklinov so gastrointestinalne motnje (slabost, ezofagitis), zato priporočamo, da se jemljejo po obroku, kožne reakcije (rdečica, srbež ali preobčutljivost na svetlobo), redko pa tudi vaginalna kandidiaza (8).

Minociklin je danes najpogosteje predpisan antibiotik za dolgotrajno zdravljenje aken. Žal pa je že opisana rezistenca *P. acne* pri dolgotrajni uporabi antibiotikov, ki vodi do ponovnega poslabšanja aken (9).

**c) Pri zdravljenju aken se pogosto uporablja tudi hormonska terapija.** Za mladostnice in mlade ženske uporabljamo hormonsko kontracepcijo, ki zmanjša sintezo androgenov. Tudi v tem primeru klinični odgovor pričaku-



jemo po dolgotrajni uporabi, v povprečju znaki izboljšanja nastopijo po štirih do šestih mesecih uporabe. Lahko jih uporabljamo v kombinaciji s ciproteron acetatom (cyproterone acetat) ali klormedin acetatom (chlormedine acetat), ki sodijo v skupino gestagenov z antiandrogenim in antigonadotropnim učinkom, le ti zmanjšujejo tvorbo loja - sebuma in komedonov (1).

Peroralni kontraceptivi te skupine torej zmanjšujejo prisotnost biološko aktivnega prostega testosterona, ovarijsko tvorbo androgenov, zavirajo ovulacijo, kar vse vodi do zmanjšanja produkcije loja - sebuma (9).

Neželeni učinki teh preparatov so redki, zajemajo pa občutek napetosti v prsih, glavobole, slabost, vmesne krvavitve, opisani so hepatotoksični učinki (8).

*Spironolakton* je antagonist aldosterona, ki ima blagi antiandrogeni učinek, predpišemo ga v odmerku 50-200 mg na dan. Tudi spironolakton zmanjšuje tvorbo loja - sebuma. Njegovo predpisovanje je omejeno zaradi neželenih učinkov, kot so hiperkaliemija, teratogenost in ginekomastija pri moškem in menstrualna disfunkcija pri ženski (1).

Med neželenimi učinki tega preparata so opisani še padeč krvnega tlaka - hipotenzija, ter občutek napetosti v prsih (8).

**d) Preostala zdravila:** Pri bolnikih s kongenitalno adrenalno hiperplazijo že standardno redno zdravljenje z nizkimi odmerki **sistemskih kortikosteroidov** lahko izboljša klinično sliko (9).

V sodobni dermatologiji tudi v zdravljenju aken zavzemajo posebno mesto **laserji**. Uporabljajo so infrardeči, »pulsed dye« laserji ter »intense pulse« laserji, ki delujejo protivnetno, običajno se uporabljajo le kratek čas (2).

## 4.2 ZDRAVLJENJE NAJTEŽJE KLINIČNE SLIKE AKEN: NODULARNE - KONGLOBATNE AKNE

**Peroralni izotretinoin:** Izotretinoin (13-cis retinojska kislina) je peroralni retinoid, ki je v Združenih državah Amerike odobren od leta 1982 za bolnike z težjo obliko aken, kot so, nodularna ali brazgotinska oblika aken, akne konglobata in fulminantne akne. V obdobju med leti 1992 do 2000 se je uporaba tega zdravila povečala za 250 % zaradi dokazane klinične učinkovitosti pri najtežji obliki ali pri ponavljajočih aknah ter dolgih obdobjih remisij, ki dosejajo 70-90 % (10).

Izotretinoin deluje preko zmanjšanja velikosti sebacealne žleze (lojno - znojna enota), zmanjšanjem tvorbe komedonov in zmanjšanjem kolonizacije s *P. acne* (1).

Izotretinoin predpisujemo v odmerkih med 0,5 do 1 mg/kg/dan. Največkrat pričnemo z nižjim odmerkom zdravila, kasneje pa odmerek povečamo na do 1mg/kg/dan, če ga bolnik dobro prenaša. Standardni kumulativni odmerek izotretinoina je med 120 in 150 mg/kg telesne teže. Akne se lahko ponovijo pri bolnikih v do 30 %, tveganje je večje, če bolnik ne prejema zdravila v priporočenem odmerku (10).

Med neželenimi učinki izotretinoina so najpogostejši:

**Depresivnost in suicidalnost**, kjer pa je potrebno pomisliti na morebitno ozadje težav. Ali gre dejansko za depresijo, ki je povezana s prejetjem ali pa nima depresija nobene povezave z prejetjem zdravila (11).

Zaključki številnih raziskav, ki so obravnavale to področje, so pokazali, da je verjetnost depresivnosti in suicidalnosti pri bolnikih, ki jemljejo izotretinoin, izjemno majhna. Tudi kadar se pojavijo znaki depresije, večinoma izzvenijo v zelo kratkem času (dva do sedem dni). Izotretinoin ima v telesu zelo kratko razpolovno dobo in se iz telesa povsem izloči v obdobju enega do dveh tednov. Tako težko povežemo klinično sliko depresije z jemanjem izotretinoina še več mesecev po končani terapiji. Večkrat bi lahko znake depresije povezali z neizpolnjenimi pričakovanji glede terapije ali drugih težav zaradi aken (spremenjen telesni izgled). Pogosto ima bolnik prevelika pričakovanja glede te terapije, lahko pa gre tudi za bolnike, ki imajo neprepoznane znake depresije že pred pričetkom jemanja izotretinoina (11).

Bolniki z nezdravljenimi aknami sodijo v skupino s povečanim tveganjem za razvoj depresije in suicidalnosti, zato potrebujejo posebno obravnavo že pred pričetkom zdravljenja z izotretinoinom ali drugimi sistemskimi oblikami zdravljenja, med samim zdravljenjem ali po njem, priporočamo obravnavo pri psihologu ali pri psihiatru (12).

**Vnetno obolenje prebavnega trakta:** Prvi podatki o povezavi vnetnih obolenj prebavnega trakta z izotretinoinom so se pojavili leta 2006. Zaključki številnih opravljenih raziskav so bili naslednji: tak neželeni učinek lahko pričakujemo po nekaterih raziskavah pri 1 bolniku na 10.000 zdravljenih, po drugih pa pri 1 na 2.977 zdravljenih, vsekakor pa je klinična slika večinoma blaga, kar izniči tveganje zaradi bra-

zgotin na koži, ki ostanejo po nezdravljeni težki klinični sliki aken (11).

**Teratogenost:** sodi med najbolj resne neželene učinke izotretinoina. Kadar nosečnica prejema izotretinoin pride do sponatnega splava v 50% nosečnosti, novorojenčki mamice, ki so prejemale izotretinoin v času nosečnosti, pa imajo v polovici primerov srčno-žilne ali kostne deformacije (13). Zato je izjemnega pomena, da mlade bolnice ustno in pisno obvestimo in poučimo o pomenu zanesljive kontracepcije v času pred in med zdravljenjem z izotretinoinom, v primeru, da do zanositve kljub vsemu pride, pa je potreben pravočasen posvet o morebitni prekinitvi nosečnosti (11).

**Zapleti na koži in sluznicah** so povezani z odmerki izotretinoina. Bolniki opisujejo izjemno suho kožo in sluznice, redko pa se pojavi vnetje očesne veznice - konjunktivitis ali vnetje ustnic in ustne sluznice (heilitis), ki je lahko tudi zaplet okužbe s *P. acnee*. V tem primeru predpišemo lokalne vlažilce kože in sluznic, v primeru vnetja tudi antibiotično zdravljenje (13).

**Med sistemski neželenimi učinki** so opisani glavobol, akutna rdečica, povišani jetrni testi, izpadanje las, srbečica, krvavitev iz nosu - epistaksa, ki pa se le redko pojavijo (13). Med zelo redkimi možnimi neželenimi učinki izotretinoina so še prekomerno izpadanje las - telogeni efluvium, bolečine v mišicah - mialgija, povišane vrednosti LDL holesterola, znižane vrednosti zaščitnega HDL holesterola, Forestierova bolezen ali difuzna skeletna hiperostoza, kalcinacije vezi, ki pa nastopijo le pri zelo visokih odmerkih zdravila (8).

Opisana je še benigna intrakranialna hipertenzija, ki je lahko neželeni učinek izotretinoina in se kaže kot glavobol. Tveganje za ta zaplet je večje, kadar bolnik prejema izotretinoin v kombinaciji z drugimi zdravili - največkrat v kombinaciji s tetraciklini, zato sočasno jemanje obeh zdravil odsvetujemo (9).

## 5 SKLEP

Sistemsko zdravljenje aken predstavlja pomembno terapevtsko možnost pri težkih oblikah aken, ki nezdravljenje vodijo v brazgotinjenje kože ter druge kožne spremembe

ter psihične zaplete (depresivnost, suicidalnost). Lečeči dermatolog mora upoštevati vse terapevtske možnosti, morebitne zaplete zdravljenja aken in neželene učinke uporabljenih zdravil. Izbrati je potrebno najbolj optimalno možnost za zdravljenje aken za določenega bolnika in se pri tem zavedati posledic nezdravljenih aken.

Danes se sodobne raziskave na področju zdravljenja aken usmerjajo na spoznanja patogeneze aken ter molekularnih raziskav bakterij *P. acne*. Razvijajo se nova zdravila, ki bi namesto lokalnih antibiotikov delovala na bazi antimikrobnih peptidov ali uporabe vakcin (12).

## 6 LITERATURA

1. Nguyen R, Su J. *Treatment of acne vulgaris. Pediatrics and child health*;2010:119-125.
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. *Acne vulgaris. Lancet* 2011; 379: 361-72.
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, et al; *European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 1:1-29.
4. Thiboutot D, Gollnick H et al. *New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J AM ACAD Dermatol* 2009; 60:S1-S44.
5. Fulton J, Elston DM. *Acne vulgaris. Medscape Reference 2013* (<http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>. Datum dostopa: April, 2014
6. Beylot C, Auffret N et al. *Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. JEADV* 2014; 28: 271-278.
7. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. *What's new in acne? An analysis of systemic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. Clinincal and Experimental Dermatology* 2011; 36: 840-844.
8. Tripathi SV, Gustafsson CJ, Huang KE, Feldman SR. *Side effects of common acne treatments. Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 39-51.
9. Katsambas A, Papakonstantinou A. *Acne: Systemic Treatment. Clinics in Dermatology* 2004; 22: 412-418.
10. Newman M, Bowe W, Heughehaert C, Shalita A. *Therapeutic Considerations for severe Nodular Acne. Am J Clin Dermatol* 2011; 12(1): 7-14.
11. Wolverton S, Harper JC. *Important Controversies Associated with Isotretinoin Therapy. Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 71-76.
12. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. *Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? International Journal of Dermatology* 2013; 52: 1040-1052.
13. Layton A. *The use of isotretinoin in acne. Dermato Endocrinology* 2009; 1:162-169.

