

# Behandling av akne

## – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

### **Akne – allmän bakgrund**

Mats Berg, Håkan Mobacken

### **Topikala produkter inklusive kombinationspreparat**

Mats Berg, Lena Håkansson

### **Perorala och topikala antibiotika**

Nils Hamnerius, Charlotta Edlund

### **Mikrobiologi och resistensutveckling**

Christian G. Giske

### **Hormonell behandling av kvinnor med akne**

Inger Sundström Poromaa, Viveca Odling

### **Isotretinoin**

Håkan Mobacken, Carin Bergquist

### **Akne och fototerapi**

Desiree Wiegleb Edström



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Akne – allmän bakgrund

Mats Berg, Håkan Mobacken

## Sammanfattning

Akne är huvudsakligen en tonårssjukdom, men fortsätter hos många upp i 30- till 40-årsåldern och även senare (*acne tarda*). Sjukdomen kan även debutera eller försämrans i vuxenåldern. Det finns även en akut form, *acne fulminans*. Diagnosen akne är vanligen enkel att ställa, men kan i vuxenåldern vara svår att särskilja från *rosacea*. De fyra grundpelarna i aknegenesen är ökad talgproduktion, en abnorm keratinisering i utförsången från talgkörtel och hårfollikel, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) och inflammation. Kortison, litium, anabola steroider, testosteron och antikonceptionsmedel med enbart gestagen kan försämrans akne. På senare år har det framkommit studier som antytt att kosten kan ha betydelse, men välgjorda interventionsstudier saknas. De flesta aknepatienter kan skötas i primärvården, men remiss till hudläkare är indicerat vid otillräckligt resultat av antibiotika, täta recidiv, tendens till postinflammatorisk pigmentering/ärrbildning, osäkerhet om aknediagnosen, allmänpåverkan av akne eller akne som ger svåra psykosociala problem. Livskvaliteten är ofta låg vid akne med nedsatt självförtroende, ångest och depressionstendens. Det är därför viktigt att behandla akne adekvat för att undvika inte bara ärr i huden utan även i själen.

## Definition

Akne är en kronisk inflammation i den gemensamma utförsången för talgkörtel och hårfollikel i ansiktet och ofta upptill på bröstet, nacken och ryggen.

## Prevalens, klinik och prognos

Med *acne vulgaris* avses tonårsakne, som drabbar nästan alla i denna period (1). Redan prepubertalt kan icke-inflammatoriska lesioner (komedoner) bildas. De flesta tonåringar får en lindrig till måttligt svår akne med fet ansiktshy (seborré), komedoner och ytliga inflammatoriska lesioner (papulopustler) lokaliserade i ansiktet och enstaka på bålen. I tonåren har 15–20 % en måttlig till svår akne i ansiktet och på överkroppen med djupa pustler (< 5 mm) och i värsta fall noduli (> 5 mm), cystor och fistlar (kallas också nodulocystisk akne) (2). I en svensk studie bedömdes var tredje individ ha en behandlingskrävande akne (3).

Tonårsakne går oftast i remission i 18- till 20-årsåldern, men i brist på longitudinellt följda patientgrupper kan en närmare prognostisering inte lämnas. När akne läker kan det uppstå misspydande hypertrofiska eller atrofiska ärr, vilket är vanligast efter djupa pustler, noduli och cystor. Sådana ärr är svårbehandlade.

Akne är emellertid inte bara ett övergående ungdomsproblem. Efter 20-årsåldern förekommer akne både hos dem vars tonårsakne fortsatt och hos dem som utvecklar akne efter 20-årsåldern (*acne tarda*) (1). I tonåren är akne vanligast och svårast hos män, men i vuxen ålder är det

vanligare hos kvinnor. I en tysk studie fann man synlig akne hos 64 % av dem mellan 20 och 29 år och hos 43 % av dem mellan 30 och 39 år (4). Ännu i åldern 40 till 50 år visade en engelsk undersökning att 5 % av kvinnorna och 3 % av männen hade en mestadels mild akne (5).

Akne är en kronisk sjukdom enligt WHO:s definition från 2004: En långdragen, återkommande, icke självbegränsande åkomma, som manifesterar sig som en akut eller långsamt debuterande sjukdom och som har ett vågliknande förlopp och en betydande psykosocial påverkan (6).

## ”Hypertrofiska och atrofiska ärr kan vara svårbehandlade”

### Diagnostik

Diagnosen tonårsakne är för det mesta enkel att ställa vid: rätt ålder, rätt lokalisering (i ansiktet och ibland även upptill på bröst, skuldror och rygg) och rätt utseende med follikulära lesioner.

### Differentialdiagnostik

- Rosacea: Sällsynt före 20-årsåldern. Lokaliserad centralt i ansiktet, rodnad, inga komedoner, inga utslag utanför ansiktet.
- Perioral dermatit: Oftast hos unga vuxna kvinnor, små papler/pustler symmetriskt runt munnen med fri zon närmast läpparna. Förekommer även ofta kring näsöppningarna.
- Furunkulos: Recidiverande furunklar. Furunkel är en infektion, oftast orsakad av *Staphylococcus aureus*, i hårfollikeln som engagerar dermis och ofta även subcutis.
- Hidradenitis suppurativa: Kroniskt återkommande inflammation (primärt ingen infektion) i talg- och svettkörtelutförsången. Lokaliseras i stora hudveck. Läker med fistelbildning och ärr.
- Pityrosporumfollikulit: Kliande follikuliter på bålen, ingen effekt av aknebehandling.

### Patogenes

Genetiska faktorer spelar en viktig roll i uppkomsten av framför allt svår akne (7). Den exakta patogenetiska mekanismen bakom akne är inte känd, men fyra samverkande faktorer kan urskiljas (2).

1. Talgproduktionen ökar korrelerat till svårighetsgraden av akne, och orsaken anses vara att talgkörteln, som är androgenkänslig, har en ökad känslighet för normala koncentrationer av cirkulerande androgener.
2. En abnorm keratinisering av epitelceller i den gemensamma utförsången för hårfollikel och talgkörtel orsakar en obstruktion av follikeln, som blir utvidgad på grund av retention av talg (en mikrokomedon bildas).

3. Den mikroaerofila *P. acnes*, som ingår i den normala hudfloran, tillväxer i komedonen.
4. *P. acnes* bildar, i samspel med keratinocyter i utförsångens vägg och sebocyter, inflammatoriska och kemotaktiska mediatorer som driver en inflammatorisk process (8).

Vid behandling av akne strävar man efter att påverka så många av dessa faktorer som möjligt.

## ”Livskvaliteten påverkas och korrelerar inte alltid med svårighetsgraden av akne”

### Livskvalitet

För många i den sårbara tonårsperioden medför akne en kraftig psykosocial påfrestning korrelerad till svårighetsgraden av akne (9). Nedsatt självförtroende, missnöje med utseendet, ångest inför sociala möten och isolering från kamrater kan förekomma. Även depressioner och till och med suicidtankar kan uppstå (10). Livskvaliteten korrelerar inte alltid med svårighetsgraden av akne: även en kliniskt lindrig akne kan upplevas stigmatiserande. I en studie mätte en grupp av aknepatienter sämre avseende social funktion och mental hälsa än patienter med andra svåra sjukdomar som diabetes, astma, hjärt-kärlsjukdom och reumatiska sjukdomar (11).

### Utlösande och förvärrande faktorer (12)

Läkemedel: Till exempel systemisk eller lokal behandling med kortikosteroider (steroidakne), anabola steroider, testosteron, litium, antikonceptionsmedel med enbart gestagen.

Yttre faktorer: Mekanisk ocklusion; upprepad kontakt med kosmetika (13), mineraloljor och tjära.

Hormonstörningar: Till exempel polycystiskt ovariesyndrom (PCOS), binjurebarkhyperplasi, missbruk av anabola androgena steroider.

Kost: De senaste decennierna har ett samband mellan födoämnen och akne ansetts vara osannolikt (14). Nu har det dock framkommit studier som kan tyda på att mat med högt glykemiskt index, choklad och mjölkprodukter kan ha en försämrande verkan (1). Det behövs emellertid välgjorda interventionsstudier innan kostråd kan ingå i behandlingen (15).

### Svårighetsgradering

I vetenskapliga studier utgår man från den kliniska bilden med typ och antal av inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner i kombination med patientens egen skattning av hur livskvaliteten har påverkats. I praktiskt/kliniskt arbete kan en förenklad indelning användas som grund för behandlingsriktlinjer (16):

- Komedoakne
- Mild och medelsvår papulopustulös akne
- Svår papulopustulös akne och medelsvår nodulär akne
- Svår nodulär/nodulocystisk akne

### Acne tarda

*Acne tarda* betecknar akne som antingen fortsatt efter puberteten eller debuterat efter 20-årsåldern. Vid sen debut är svårighetsgraden oftast mild till måttlig. Den är vanligast hos kvinnor, och brukar yttra sig som papulopustler nertill på kinder och haka eller stora slutna komedoner (makrokomedoner) (17). De inflammatoriska lesionerna kan läka med nersänkta ärr och postinflammatoriska hyperpigmenteringar. Tänk på möjliga utlösande/försämrande faktorer, för kvinnor särskilt exponering för feta täckande krämer och endokrina störningar som hyperkortisonism och tillstånd med hyperandrogenism (symtom som mensrubbingar, hirsutism, manligt håravfall) (18).

### Fulminant akne

Fulminant akne (*acne fulminans*) är en sällsynt men svår form av akne med allmänsymtom (19). Den drabbar oftast manliga tonåringar med akne efter kort tids behandling med testosteron eller androgena steroider, isotretinoin eller tetracyclin. Akut utvecklas ömma noduli/cystor som övergår i smärtsamma hemorragiska ulcerationer på bröst, rygg och ansikte. Dessutom förekommer feber, ledvärk, SR-stegring och leukocytos (neutrofil).

### Remissindikationer

Remiss till hudläkare vid

- måttlig till svår akne där antibiotika i adekvat dosering kombinerat med lokalbehandling inte gett resultat efter tre månader
- täta recidiv efter avslutade antibiotikakurer
- akne som ger uttalad postinflammatorisk pigmentering eller ärrbildning

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

- akne med hudsår, allmänpåverkan, feber och leukocytos (*acne fulminans*)
- svåra sociala och psykologiska problem på grund av akne.

### Referenser

1. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol 2013;168:474–85.
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012;379:361–72.
3. Larsson P-Å, Lidén S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age. Acta Dermatovener 1980;60:415–23.
4. Schäfer T, Niehaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. Br J Dermatol 2001;145:100–4.
5. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. BMJ 1979;1:1109–10.
6. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N, et al. Global alliance to improve outcomes in acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? Am J Clin Dermatol 2008;9:279–84.
7. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol 2002;119:317–22.
8. Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013, Aug 1, Epub ahead of print.
9. Barnes L, Levender M, Fleischer A Jr, et al. Quality of life measures for acne patients. Dermatol Clin 2012;30:293–300.
10. Halvorsen JA, Stern R, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. J Invest Dermatol 2011;131:363–70.
11. Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. The quality of life in acne: a comparison with general conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 1999;140:672–6.
12. Mobacken H, Berg M, Oprica C. Ny behandlingsstrategi vid acne vulgaris. Antibiotikaförskrivningen måste begränsas. Läkartidningen 2012;109:1085–89.
13. Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. Semin Cutan Med Surg 2001 ;20:209–14. Review.
14. Magin P, Pond D, Smith W, et al. A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: diet, face-washing and sunlight. Fam Pract 2005;22:62–70.
15. Bowers J. Diet & acne. Role of food remains controversial. Dermatol World 2011;Sept:31–4.
16. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:suppl.1:1–29.
17. Preneau S, Dreno B. Femakle acne – a different subtype of teenager acne? J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:277–82.
18. Janssen T, Janssen OE, Plewig G. Acne tarda. Akne im Erwachsenenalter. Hautarzt 2013;69:241–51.
19. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:501–7.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Topikala produkter inklusive kombinationspreparat

Mats Berg, Lena Håkansson

## Sammanfattning

Topikala produkter är grunden för aknebehandling. Detta gäller framför allt de medel som inte innehåller antibiotika, det vill säga bensoylperoxid, adapalen och azelainsyra. Bensoylperoxid har en starkt antibakteriell effekt och används därför bland annat i fasta kombinationer med adapalen och klindamycin. Bensoylperoxid missfärgar textilier. Adapalen är en retinoidliknande substans med antiinflammatorisk effekt och effekt på talgkörtelns keratinisering, vilket resulterar i en nedsatt mikrokomedonbildning. Den fasta kombinationen med adapalen och bensoylperoxid ökar compliance och har förutom god akneeffekt även visats ha förebyggande effekt mot akne. Azelainsyra har bland annat antibakteriella effekter och används i första hand när bensoylperoxid eller adapalen inte tolereras på grund av hudirritationer. Azelainsyra har en långsammare klinisk effekt än de två andra substanserna.

Irritationen av substanserna är störst initialt, då man lämpligen bör applicera dem till exempel varannan dag, för att efter någon vecka öka till daglig behandling. Grundprincipen för ökad compliance är applikation av läkemedlen en gång dagligen. De topikala produkterna används huvudsakligen vid komedoakne och papulopustulös akne. De kan även kombineras med peroral aknebehandling och med p-piller.

## Inledning

Topikala produkter är basterapi vid behandling av akne och är den grupp av läkemedel som majoriteten av patienter får tillräcklig behandlingseffekt av. Till gruppen topikala produkter hör både receptfria och receptbelagda läkemedel. Bensoylperoxid är receptfritt medan adapalen, enbart eller i en fast kombinationsprodukt, samt azelainsyra är receptbelagda. Topikala akneprodukter används också som tilläggsbehandling till patienter som kräver systemisk behandling för att uppnå tillräcklig eller önskvärd klinisk effekt, och för att minska risken för resistens vid antibiotikabehandling av akne. Nedan följer en genomgång av de läkemedel som finns tillgängliga på den svenska marknaden, förutom produkter som innehåller enbart klindamycin, vilket behandlas i kapitlet Perorala och topikala antibiotika samt i behandlingsrekommendationen.

## Peroxider

### Bensoylperoxid

Bensoylperoxid (Basiron AC gel 5 % och 10 %, Basiron AC Wash gel 5 %, Brevoxyl kräm 40 mg/g) har god effekt på mild och medelsvår papulopustulös akne. Produkten appliceras på hela det drabbade området en till två gånger dagligen. Tecken på klinisk förbättring ses vanligen efter 4–6 veckors behandling.

*Verkningsmekanism:* Bensoylperoxid har en antibakteriell aktivitet, framför allt mot *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Dessutom har bensoylperoxid avfällande, keratolytisk samt sebotatisk effekt och motverkar den överdrivna talgproduktion som är associerad med akne.

*Kombinationsterapi:* Kan med fördel användas tillsammans med perorala antibiotika vid svårare fall av akne för att potentiera effekten och begränsa resistensutvecklingen av *P. acnes*. Samtidig användning med isotretinoin bör undvikas då detta kan förvärra en lokal hudirritation.

*Biverkningar:* Torr hud, fjällning, erytem, pruritus och en brännande känsla i huden förekommer.

*Övrigt:* Bensoylperoxid minskar antalet resistenta stammar av *P. acnes* och minskar risken för resistens vid antibiotikaterapi (1), se kombinationsterapi ovan. Produkten kan bleka/missfärga färgat hår och färgade textilier.

## ”Topikala produkter är basterapi vid behandling av akne”

### Retinoider för utvärtes behandling mot akne

#### Adapalen

Adapalen (Differin gel 1 mg/g och kräm 1 mg/g) har god effekt på mild till måttligt svår akne på bröst, rygg och i ansiktet. Produkten doseras en gång dagligen. Klinisk effekt kan ses efter två veckors behandling.

*Verkningsmekanism:* Adapalen är en retinoidliknande substans med antiinflammatoriska effekter. Mekanistiskt binder adapalen till specifika nukleära retinoinreceptorer. Adapalens farmakodynamiska effekt antas vara en normalisering av differentieringen av follikulära epitelceller, vilket resulterar i en nedsatt mikrokomedonbildning (2).

*Kombinationsterapi:* Kan kombineras med all övrig topikalt terapi. En fast kombination med bensoylperoxid finns godkänd (se Epiduo nedan).

*Biverkningar:* Kan orsaka torr hud, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem och uppflammande av akne under den första behandlingsmånaden. Biverkningarna minskar sedan i frekvens och allvarlighetsgrad samt är reversibla.

#### Adapalen i kombination med bensoylperoxid

Epiduo gel 0,1 %/2,5 % innehåller adapalen i kombination med bensoylperoxid. Epiduo har god effekt på mild och medelsvår papulopustulös akne, med tonvikt på medelsvår akne (3). Produkten ska appliceras en gång dagligen på hela det akneangripna området. Tecken på klinisk förbättring ses vanligen efter 1–4 veckors behandling.

*Verkningsmekanism:* Epiduo innehåller adapalen och bensoylperoxid. För information om de ingående substansernas verkningsmekanism, se beskrivningar ovan.

**Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna från appliceringsstället är torr hud, hudirritation, brännande känsla i huden, erytem, hudexfoliation och irritativ kontaktdermatit.

**Övrigt:** Preparatet har en bevisat förebyggande effekt mot akne vid dosering en gång dagligen (4). Epiduo bör inte komma i kontakt med färgat material såsom hår och färgade tyger, eftersom gelen kan orsaka blekning och missfärgning.

### Tretinoin

Tretinoin är avregistrerat och det finns i dag ingen topikal produkt som innehåller enbart tretinoin på den svenska marknaden. Tretinoin kan dock förskrivas som extempore-läkemedel. Nyligen har en kombinationsprodukt med klindamycin godkänts (se nedan) som ska användas vid måttligt svår akne.

## ”Azelainsyra är en endogen substans med antibakteriella egenskaper”

### Tretinoin i kombination med klindamycin

Acnatac gel 10 mg/g + 0,25 mg/g innehåller tretinoin i kombination med klindamycin. Den kliniska effekten av produkten utvärderades på patienter med 20–50 inflammatoriska lesioner och 20–100 icke-inflammatoriska lesioner. Acnatac har god effekt på framför allt inflammatoriska lesioner vid måttligt svår akne. Produkten ska appliceras en gång dagligen på hela det akneangripna området. Tecken på klinisk förbättring ses efter flera veckors behandling. Produkten är relativt ny så klinisk erfarenhet av den saknas i Sverige.

**Verkningsmekanism:** Topikalt tretinoin har både komedolytiska och antiinflammatoriska effekter. Klindamycin har antibakteriell effekt mot *P. acnes* samt en antiinflammatorisk effekt på aknelesioner. Vid kombination av substanserna anses tretinoin öka penetreringen av klindamycin i huden.

**Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna från appliceringsstället är torr hud, erytem, seborré, klåda, hudexfoliation och solbrännskada.

**Övrigt:** Acnatac skall inte användas under graviditet, och kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod. Fotosensitivitet kan inträffa under behandling med Acnatac på grund av förhöjd känslighet för UV-strålning.

### Övriga medel mot akne för utvärtes bruk Azelainsyra

Azelainsyra (Finacea gel 15 %, Skinoren kräm 20 %) har god effekt på mild och medelsvår papulopustulös akne. Azelainsyra appliceras på de hudområden som ska behandlas morgon och kväll och masseras försiktigt in i huden. I allmänhet syns en tydlig förbättring efter 4 veckor vid behandling med azelainsyra (5).

**Verkningsmekanism:** Azelainsyra är en endogen substans

som har antibakteriella egenskaper. Substansen har också en direkt påverkan på follikulär hyperkeratos. Under behandling med azelainsyra hämmas tillväxten av *P. acnes*.

**Kombinationsterapi:** Azelainsyra kan kombineras med andra läkemedel, både topikala och perorala läkemedel.

**Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna är sveda, pruritus och erytem vid applikationsstället, som förekommer hos fler än 1 av 10 användare, medan fjällning, smärta, torrhet samt missfärgning och irritation vid applikationsstället förekommer hos fler än 1 av 100 användare.

**Övrigt:** Finacea har också indikation vid papulopustulös rosacea. Skinoren har enbart indikation vid akne.

### Behandling av komedoakne och mild och medelsvår papulopustulös akne

Utvärtes behandling utgör grunden vid så gott som all aknebehandling. Hela det akneangripna området ska behandlas och inte bara enskilda aknelesioner. Topikala läkemedel kan som regel kombineras, men inte vid samma applikationstillfälle. När önskad effekt uppnåtts bör behandlingen fortsätta profylaktiskt, i första hand med kombinationen av adapalen och bensoylperoxid.

### Komedoakne

Vid komedoakne rekommenderas adapalen i första hand.

### Mild papulopustulös akne

Läkemedel vid behandling av mild papulopustulös akne:

- adapalen 0,1 % (1 mg/g)
- bensoylperoxid 5 %
- azelainsyra 20 %

Läkemedlen appliceras lämpligen en gång dagligen.

Kombinationen av adapalen och bensoylperoxid är effektivare än behandling med enbart adapalen eller bensoylperoxid (6). Detta leder ofta till en irritation initialt, vilket patienten alltid bör informeras om. Vid känslig hud bör patienten starta med smörjning varannan kväll i 2–4 veckor.

Azelainsyra 1–2 gånger dagligen kan vara ett alternativ om ovanstående inte tolereras, men den kliniska effekten insätter då långsammare (> 4 veckor).

### Medelsvår papulopustulös akne

Dokumenterade medel är bensoylperoxid, adapalen och azelainsyra, det vill säga som vid mild papulopustulös akne. Därutöver kombinationsprodukter samt klindamycin, eventuellt också i kombination.

Läkemedel vid behandling av medelsvår papulopustulös akne:

- Förstahandsmedel är kombinationen av bensoylperoxid och adapalen.
- Kombinationen av bensoylperoxid och klindamycin är andrahandsmedel och ska på grund av antibiotikainnehåll och risk för påverkan på mikrobiota inte ges under längre tid än tre månader i sträck. En fast kombination av tretinoin och klindamycin är godkänd. Klindamycin ska med anledning av risk för resistensutveckling hos *P. acnes* inte ges som monoterapi.

- Perorala antibiotika (lymecyklin, tetracyklin) eller p-piller kan övervägas om effekten av ovanstående är otillräcklig efter 6–12 veckors behandling och ska alltid kombineras med topikal behandling. Kombination av bensoylperoxid och adapalen rekommenderas i första hand, alternativt monokomponenterna enbart. Kombination med azelainsyra kan vara ett alternativ om dessa medel inte tolereras.

### Referenser

1. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol* 2013;12:73–4.
2. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:482–5.
3. Tan J. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett* 2009;14:4–5.
4. Pariser D, Westmoreland P, Morris A, et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007;6:899–905.
5. Spellman MC, Pincus SH. Efficacy and safety of azelaic acid and glycolic acid combination therapy compared with tretinoin therapy for acne. *Clin Ther* 1998;20:711–21.
6. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatol Treat* 2011;22:197–205.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Perorala och topikala antibiotika

Nils Hamnerius, Charlotta Edlund

## Sammanfattning

Antibiotika har använts i över 60 år för att behandla akne. Behandling med perorala antibiotika har i ett flertal studier visats ha effekt mot *acne vulgaris*. Av dessa är endast tetracykliner (tetracyklin och lymecyklin) godkända för indikationen måttlig till svår *acne vulgaris*. Förutom en direkt påverkan på *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) bidrar sannolikt även antiinflammatoriska effekter till den kliniska effekten.

Det finns konsensus om att antibiotika inte ska ges som monoterapi vid akne utan antibiotikabehandling bör alltid kombineras med topikal behandling för att uppnå en bättre klinisk effekt. Kombinationen med bensoylperoxid är särskilt gynnsam eftersom den kan minska risken för uppkomst av resistensutveckling hos *P. acnes*.

Den kliniska betydelsen av resistens hos *P. acnes* i studier är svårtolkad och en tydlig korrelation mellan resistens och behandlingsmisslyckande har inte påvisats, förutom för erytromycin.

Peroral antibiotikabehandling ger sällan några svåra subjektiva biverkningar utan tolereras vanligen väl. Dock är överväxt av motståndskraftiga mikroorganismer i munhåla och tarm vanligt förekommande, inte minst i samband med långtidsbehandling med perorala tetracykliner. Förutom den allmänna risken för ökad resistensutveckling i samhället innebär detta potentiella risker för den enskilda patienten. En medicinsk bedömning ska alltid göras före insättande av antibiotika.

## Inledning

Antibiotika har använts i över 60 år för att behandla akne (1). Genom åren har det publicerats många behandlingsstudier, flertalet dock små och rapporterna är överlag heterogena vad gäller dosering, behandlingsduration och effektmått. En bättre uppfattning om det vetenskapliga stödet för antibiotikabehandling fås av de systematiska översikter som publicerats på senare år (2–8) som selekterat de studier som är av acceptabel kvalitet. De senaste är en systematisk översikt av Purdy och de Berkeer (med sökdatum februari 2010) (7) och den kunskapsöversikt som finns tillgänglig på brittiska National Institute for Health Care and Excellence (senast uppdaterad juli 2013) (9). Cochrane-rapport finns bara för minocyklin, ett tetracyklinpreparat som inte tillhandahålls i Sverige. De antibiotika som i första hand är aktuella i Sverige är för lokalt bruk klindamycin och för peroralt bruk tetracyklin, lymecyklin, doxycyklin och erytromycin. Det finns även visst stöd i litteraturen för peroral behandling med trimetoprim-sulfa, azitromycin och dapson.

## Verkningsmekanism vid aknebehandling

Reduktion av antalet *Propionibacterium acnes* är sannolikt en väsentlig effekt av behandling med tetracyklin, klindamycin eller makrolider. Därutöver har dessa preparat även antiinflammatoriska effekter genom att hämma neutrofila leukocyters funktion, minska frisättning av proinflammatoriska och komedogena cytokiner och enzymer av betydelse för inflammationsprocessen såsom metalloproteinaser och bakteriella lipaser (10, 11). Detta torde vara förklaringen till att behandling med doxycyklin i låga doser som inte påverkar bakterieförekomsten ändå ger en måttlig, men statistiskt signifikant effekt på akne (12).

## ”Topikal behandling med klindamycin ger sällan allvarliga biverkningar”

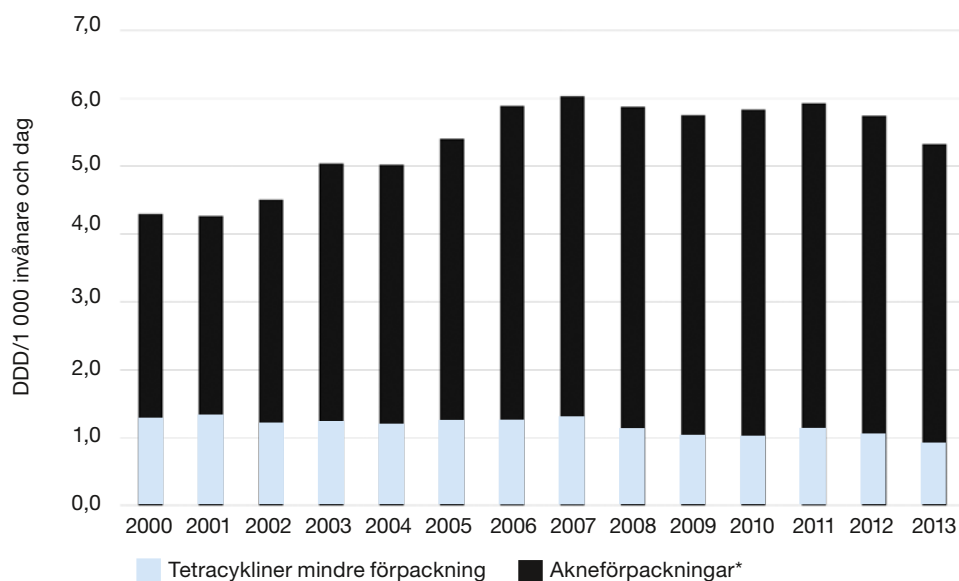
### Topikala antibiotika

Tillgängliga antibiotika för topikal användning i Sverige är klindamycin som monoterapi respektive i fast kombination med bensoylperoxid respektive tretinoin. Klindamycin är en linkosamid som verkar genom att hämma bakteriens proteinsyntes och är aktiv mot anaerober och mot många grampositiva bakterier som stafylokokker och streptokocker. Vid topikal behandling reducerar klindamycin antalet propionibakterier men ger även en antiinflammatorisk effekt. Data i systematiska översikter anger att klindamycin har bättre effekt än placebo vad gäller reduktion av inflammatoriska lesioner, men ingen säker skillnad i effekt vad gäller icke-inflammatoriska lesioner (7). Fast kombination klindamycin/bensoylperoxid är effektivare än klindamycin som monoterapi. Enskilda studier talar för att behandling med den fasta kombination klindamycin/bensoylperoxid är effektivare än behandling med enbart bensoylperoxid. I en stor meta-analys omfattande totalt 5 890 patienter var dock skillnaden i effekt mellan enbart bensoylperoxid och kombinationen klindamycin/bensoylperoxid så liten, om än statistiskt signifikant, att man ifrågasatte den kliniska nyttan av tillägg med klindamycin (5). Den kliniska effekten av den fasta kombinationen klindamycin och tretinoin i jämförelse med enbart klindamycingel, enbart tretinoningel eller placebo har studerats i randomiserade dubbelblindade studier omfattande patienter med *acne vulgaris* med både inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner. Kombinationen visades vara effektivare jämfört med monoterapi för två av tre lesionsvariabler (13).

Topikal behandling med klindamycin är sällan förenad med några allvarliga biverkningar. Den systemiska absorptionen är låg och risken för påverkan på den intestinala floran är ringa. Lokal irritation kan förekomma; kontaktallergi mot klindamycin är mycket sällsynt.



**Figur 1. Tetracykliner sålda på recept i Sverige 2000–2013 till åldersgruppen 17–24 år, uttryckt som DDD/1 000 invånare och dag. Svarta staplar visar andelen förpackningar för behandling av akne\* medan ljusblå staplar visar andelen mindre förpackningar avsedda för behandling av infektioner i luftvägarna.**



\*doxycyklin 100 mg 100 tablett, lymecyklin 300 mg 100 tablett, oxytetracyklin 250 mg 96 tablett, tetracyklin 250 mg 100 tablett.  
Källa: eHälsomyndigheten, Concise, bearbetat av Folkhälsomyndigheten.

## Perorala antibiotika

Behandling med perorala antibiotika har i ett flertal studier visats ha effekt mot *acne vulgaris* (3). Av dessa är endast tetracykliner godkända för denna indikation i Sverige, medan erytromycin används i andra länder. I Sverige är erytromycin ett andrahandsmedel för behandling av akne.

## Tetracykliner

I Sverige tillgängliga tetracykliner för oralt bruk är tetracyklin, lymecyklin och doxycyklin. Av dessa är tetracyklin och lymecyklin godkända för indikationen måttlig till svår *acne vulgaris*. Lymecyklin hydrolyseras under absorption i kroppen till aktivt tetracyklin. Tetracykliner är bredspektrumantibiotika med bakteriostatisk effekt, som verkar genom att hämma proteinsyntesen. Vid aknebehandling har tetracyklin både en antibakteriell effekt mot *P. acnes* och en ospecifik antiinflammatorisk effekt. En nackdel med tetracykliner är den snabba resistensutvecklingen. Resistensen är ofta plasmidmediert och korsresistens föreligger mellan samtliga tetracyklinderivat.

Tetracyklingruppens preparat (inklusive doxycyklin) förskrivs vid infektioner i luftvägarna (främst sinusit och pneumoni) i mindre förpackningar, medan dessa antibiotika vid indikationen akne i stället förskrivs i förpackningar à 100 tabletter. Figur 1 belyser hur andelen av tetracyklingruppens preparat (inklusive doxycyklin) som förskrivs på indikationen akne förhåller sig till den övriga förskrivningen av dessa preparat i åldersgruppen 17–24 år. Förskrivningen av de mindre förpackningarna tenderar att minska, sannolikt delvis som följd av senare års medvetna satsning på att reducera icke-indicerad förskrivning vid till exempel bronkit/hosta, som ett led i strävan att minska det oönskade selektions-

trycket för antibiotikaresistens. Den aknerelaterade förskrivningen har istället ökat sedan år 2000, både i andel och i absoluta tal. Detta gäller för alla åldersgrupper sammantaget men blir mest tydligt i åldersgruppen 17–24 år, där akne är mest vanligt.

## ”P.o. tetracyklinbehandling i mer än 3–4 månader anses inte ge ytterligare förbättring”

### Klinisk effekt

Tetracykliner (tetracyklin, lymecyklin, doxycyklin) och erytromycin har använts sedan länge med framgång för behandling av akne. Tetracykliner är effektivare än placebo (3). Randomiserad placebokontrollerad studie för erytromycin saknas (9). Någon säker skillnad i effektivitet mellan de olika tetracyklinpreparaten har inte kunnat visas, inte heller någon tydlig skillnad mellan effekten av erytromycin och tetracykliner. Tetracykliner är mindre effektiva än isotretinoin.

Det saknas konsensus om dosering av perorala antibiotika vid akne. Doseringen i studierna har i de flesta fall varit 500–1 000 mg/dag för tetracyklin, 150–600 mg/dag för lymecyklin och 100–200 mg/dag för doxycyklin (4). Det är vanligt att inleda med en högre dos (till exempel tetracyklin 1 g/dag respektive lymecyklin 600 mg/dag) och efter 4–8 veckor halvera dosen. Det finns stöd för att detta inte försämrar den kliniska effekten (15), men huruvida peroral behandling med lägre doser ökar risken för selektion av resistent bakteriestammar är okänt. Vad gäller erytromycin finns det en äldre studie som visade att dosen 1 000 mg/dag gav bättre effekt än 500 mg/dag (16).

För att uppnå tydlig effekt av antibiotikabehandlingen är 1 månads behandlingstid otillräcklig. Det krävs vanligen åtminstone 2–3 månaders behandling (15). Däremot anses inte behandlingstider utöver 3–4 månader ge någon ytterligare förbättring. Behandlingseffekten är vanligen övergående, det vill säga akne återkommer om man inte fortsätter med topikal behandling efter avslutad antibiotikabehandling (17).

## ”All antibiotikabehandling ger ekologiska störningar i normalfloran”

### Biverkningar

Peroral antibiotikabehandling ger sällan några svåra biverkningar utan tolereras vanligen väl. Gastrointestinala biverkningar kan förekomma, vanligast vid behandling med erytromycin, men är sällan orsak till utsättande av behandling. Benign intrakraniell hypertension (nypåkommen huvudvärk, synpåverkan på grund av papillödem) kan i sällsynta fall ses vid behandling med tetracykliner (19). Dosberoende fotosensibilitet kan förekomma vid behandling med doxycyklin, men är vanligen inte något bekymmer med andra tetracykliner (20). Det finns även data som kan tala för att antibiotikabehandling av akne kan ge en ökad risk för övre luftvägsinfektioner (21).

Det har diskuterats huruvida perorala antibiotika kan påverka effekten av perorala antikonceptionsmedel, men någon ökad risk för svikt av kombinerade p-piller har inte kunnat visas (22).

### Resistensutveckling

All antibiotikabehandling ger förutom den avsedda effekten på den orsakande patogenen också i varierande grad ekologiska störningar av den normala mikrofloran. Det finns ett klart samband mellan förbrukning och mängden resistenta bakterier, både på individnivå och i samhället. Ur ett internationellt perspektiv ser antibiotikaresistensläget mycket bra ut i Sverige jämfört med i övriga delar av världen (23). Detta har troligtvis sin förklaring i den restriktiva antibiotikapolitik som bedrivs i Sverige. Graden av ekologisk störning och resistensutveckling beror även på val av preparat, administreringsätt, dos och behandlingstid. Topikalt administrerade antibiotika medför främst risker för resistensutveckling i hudfloran medan peroralt administrerade antibiotika i stor utsträckning även påverkar den gastrointestinala mikrofloran, ofta med selektion av resistenta stammar som följd (24).

Det finns data som talar för att framför allt lokalbehandling med erytromycin och klindamycin ger hög prevalens antibiotikaresistenta *P. acnes*-stammar (25). Att förekomst av antibiotikaresistenta *P. acnes* medför en försämrad effekt vid antibiotikabehandling är bäst dokumenterat vid lokalbehandling med erytromycin, en behandling som inte är tillgänglig i Sverige. En systematisk review med sökdatum 2003 analyserade effekten av kliniska prövningar gjorda mellan 1966 och 2003, men fann ingen hållpunkt för mins-

kad effektivitet vad gäller inflammatoriska lesioner vid 12 veckors topikal behandling med klindamycin 1,0 %–1,2 % (26). Eftersom systemabsorptionen av topikalt administrerat klindamycin är mycket låg, är risken för resistensutveckling i tarmfloran mycket låg vid denna administrationsform.

Perorala tetracykliner, som har en utbredd förskrivning vid behandling mot måttlig till svår akne i Sverige, leder till snabb selektion av resistens i den gastrointestinala mikrofloran. I kombination med en uttalad överkonsumtion av denna substansgrupp, framför allt vid luftvägsinfektioner, har detta resulterat i att resistenta stammar förekommer frekvent. Överväxt av motståndskraftiga mikroorganismer i munhåla och tarm är mycket vanligt förekommande, inte minst i samband med långtidsbehandling (27).

Det finns rapporter om ökande frekvens av resistenta *P. acnes* (28). Relevansen av tetracyklinresistenta *P. acnes* vad gäller läkande effekt vid behandling med peroral tetracyklin mot akne är dock oklar (4, 29).

### Kombinationsbehandling

Det finns konsensus om att antibiotika inte ska ges som monoterapi vid akne utan antibiotikabehandling bör kombineras med topikal bensoylperoxid och/eller retinoid (9, 16).

När det gäller topikal antibiotikabehandling finns det ett flertal studier som talat för att en sådan kombination ger bättre effekt än behandling med enbart antibiotikum (9). Stödet för kombinationsbehandling med topikala medel vid behandling med perorala antibiotika är sparsammare. Det finns studier som visar att samtidig behandling med peroral antibiotika och lokalbehandling med adapalen eller den fasta kombination av adapalen och bensoylperoxid leder till bättre effekt än enbart peroral behandling (30). Det har visats att bensoylperoxid vid samtidig topikal antibiotikabehandling förebygger utveckling av resistens hos *P. acnes* (31). Det finns således skäl att förvänta sig att kombination av perorala antibiotika och topikal behandling med bensoylperoxid är bra med tanke på resistensutveckling, men det saknas kontrollerade studier som styrker detta.

### Graviditet och amning

#### Topikal behandling

Klindamycin kan användas under graviditet. Enligt FASS är det inte känt om klindamycin passerar över i modersmjölk vid topikal administrering och topikal behandling förväntas inte ha några effekter på det ammande barnet.

#### Systembehandling

Tetracyklinbehandling kan ske under första trimestern, men ska därefter undvikas då det finns risk för missfärgning av barnets kommande mjölk tänder. Tetracykliner bör undvikas under amning då risk för påverkan på barnets tänder inte kan uteslutas.

Erytromycin ska undvikas under första trimestern då det sannolikt medför en ökad risk för hjärt-kärllmissbildning hos fostret. Erytromycin är i FASS klassificerat som grupp II vid amning, det vill säga risk för påverkan på barnet synes osannolikt med terapeutiska doser.

## Referenser

- Andrews GC, Domonkos AN, Post CF. Treatment of acne vulgaris. *J Am Med Assoc* 1951;146:1107-13.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004;292:726-35
- Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:828-41.
- Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol* 2008;158:208-16.
- Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:52-62
- Fluhr JW, Degitz K. Antibiotika, Azelainsäure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 Suppl 1:S24-30.
- Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *Clin Evid Online* 2011 pii:1714.
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:141-52.
- <http://cks.nice.org.uk/acne-vulgaris> [accessed 2013-11-02].
- Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65.
- Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 2011;63:130-45.
- Skidmore R, Kovach R, Walker C, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003;139:459-64.
- Jarratt MT, Brundage T. Efficacy and safety of clindamycin-tretinoin gel versus clindamycin or tretinoin alone in acne vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2012;3:318-26.
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004;14:391-9.
- Mobacken H. Oral tetracyklinbehandling av acne. Ansiktet snabbt bättre, rygg mer svårbehandlad. *Läkartidningen* 1993;90:2755-7.
- Greenwood R, Burke B, Cunliffe WJ. Evaluation of a therapeutic strategy for the treatment of acne vulgaris with conventional therapy. *Br J Dermatol* 1986;114:353-8.
- Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008;9:279-84.
- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, et al. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:39-51.
- Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:29-37.
- Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol* 1994;130:356-60.
- Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:326-32.
- Toh S, Mitchell AA, Anderka M. Antibiotics and oral contraceptive failure - a case-crossover study. *Contraception* 2011;83:418-25.
- van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14:1722-30.
- Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecologic balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):101-149.
- Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467-8.
- Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403
- Adams J, Cunliffe W, Cooke M. Long-Term Antibiotic Therapy for Acne Vulgaris: Effects on the Bowel Flora of Patients and Their Relatives. *Journal of Investigative Dermatology* 1985;85:35-37.
- Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:204-13.
- Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, et al. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007;87:246-54.
- Tan J, Stein Gold L, Schlessinger, et al. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2012;11:174-80.
- Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992;126:586-90.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Mikrobiologi och resistensutveckling

Christian G. Giske

## Sammanfattning

Hudens mikrobiota (normalflora) omfattar bakterier som *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), stafylokokker och corynebakterier. Av dessa anses *P. acnes* spela en roll i patogenesen vid akne genom att kolonisera komedoner och förvärra inflammationen i dessa. Det finns flera fylogenetiska varianter av *P. acnes* och endast en av dessa har visat sig vara viktig vid patogenesen av akne. Under en period på mer än 40 år har patienter med akne behandlats framgångsrikt med antibiotika, vilket man till stor del tolkat som antibakteriell effekt mot *P. acnes*. Resistens har dock blivit betydligt vanligare och ses nu hos 50 % av isolaten mot klindamycin och erytromycin, samt hos 20 % av isolaten mot tetracykliner. Det finns inget entydigt samband mellan resistens hos *P. acnes* och terapivikt, men en del evidens pekar på att resistens har klinisk betydelse för behandlingsresultat. Det har visats att kombinationsbehandling med bensoylperoxid skyddar mot resistensutveckling, varför man nu helt lämnat monoterapi med antibiotika vid akne.

Minst lika viktig som resistensutvecklingen hos *P. acnes* är den påverkan på kroppens mikrobiota som ses vid topikal, men framför allt vid peroral, antibiotikabehandling. Påverkan på hudens mikrobiota har sannolikt färre kliniska konsekvenser än påverkan på tarmens mikrobiota, som ses vid peroral behandling med antibiotika. Det totala antibiotiketrycket är av betydelse både på samhällsnivå och på individnivå, till exempel genom selektion av resistens i tarmens mikrobiota. Dessa konsekvenser talar sammantaget för att peroral antibiotikabehandling bör minimeras och att man, när peroral behandling är aktuell, alltid kombinerar med topikal behandling med bensoylperoxid.

## Är akne en mikrobiologisk sjukdom?

En av hudens många funktioner är att skydda underliggande vävnader från mikroorganismer. Mikrober som når hudytan kommer först i kontakt med ett lager av döda celler med keratin. Mellanrummet mellan cellerna fylls ut med ett lipidrikt material. De flesta mikrober kan inte bryta ner keratin, varför de döda cellerna utgör en effektiv barriär. Dessutom innehåller hudytan många olika typer av lipider som är vattenavstötande, vilket medför att hudytan blir torr och begränsar bakterietillväxten. Huden har på de flesta ställen lågt pH beroende på sekretion från körtlar och på produkter från mikrobernas egen metabolism, vilket hämmar bakterietillväxt. Flera andra tillväxthämmande substanser finns på hudytan, till exempel fria fettsyror som laurinsyra, linolsyra och linolensyra. Svett innehåller lysozym, som bryter ner cellväggen hos många grampositiva bakterier. Olika specifika och ospecifika försvarsmekanismer bidrar till att reducera antalet mikrober på hudytan (1). De bakterier som oftast påvisas på hudytan är corynebakterier, stafylo-

kokker, *Propionibacterium*-arter och *Micrococcus*-arter (2).

Av de nämnda bakteriearter som förekommer i hudens mikrobiota har särskilt *P. acnes* länge ansetts ha betydelse i patogenesen av akne. Först på 1950-talet började man betrakta *P. acnes* som en del av den normala hudfloran och insåg att den finns hos nästan 100 % av alla vuxna individer (3). Dock observerade man i senare studier att mängden *P. acnes* ökade signifikant vid puberteten (4), vilket sammanfaller med debut av akne, och att akne framgångsrikt kunde behandlas med antibiotika. Dessutom sågs högre nivåer av antikroppar mot *P. acnes* hos patienter med cystisk eller pustulär akne jämfört med patienter med mild komedopapulär akne och personer med frisk hud (5). Man diskuterade därför om akne kunde vara en kronisk inflammation orsakad av *P. acnes*. Dessutom blev det senare klart att *P. acnes* kan producera lipaser som frigör fria fettsyror från triglycerider i talgkörtlar (6) och dessa har visat sig kunna ge komedoner i djurmodeller (7).

## ”I aknelesioner ses oftast propionibakterier, stafylokokker samt svampen *Malassezia*”

Mikrobiologiska data från komedoner har varit mycket varierande och det har även varit svårt att jämföra olika studier till följd av olika och icke-standardiserade provtagnings- och odlingstekniker (2). En observation som dock går igen i flera studier är att man inte sett kolonisation av någon enstaka bakterieart i komedoner och att en del lesioner även har visat sig vara sterila (2). Det senare skulle kunna tala för att akne åtminstone i en del fall inte är en mikrobiologisk sjukdom. Både i inflammerade och icke-inflammerade aknelesioner ses oftast propionibakterier, stafylokokker samt svampen *Malassezia* (2). Sannolikt kan dock kolonisation av talgkörtlar med *P. acnes* ge ett svårare förlopp. En av orsakerna kan vara fria fettsyror (6). En annan möjlig orsak är produktion av porfyriener som oxiderar squalene (prekursor till steroider) (8), eftersom oxiderad squalene har visat sig kunna orsaka akne i djurmodeller (9). *P. acnes* kan även bilda biofilm som i sin tur kan orsaka vidhäftning av keratinocyter, vilka kan förvärra komedonbildningen (10). Andra tänkbara mekanismer är stimulering till ökad talgproduktion (11), utsöndring av proinflammatoriska cytokiner (12), aktivering av komplementsystemet (13), induktion och aktivering av tolllike-receptorer (14,15) och utsöndring av kemotaktiska substanser.

I en relativt nyligen genomförd studie togs hudbiopsier på 38 patienter med akne (6 med komedoner och 32 med inflammerade lesioner) och 38 matchade kontroller (ålder, kön, lokalisation av biopsi) (16). Man använde antikroppar för att kartlägga lokalisationen av *P. acnes*, tillhörighet till

fylotyp, samt uttrycket av så kallad CAMP-faktor, en förmodad virulensmarkör. Patientbiopsier hade signifikant oftare förekomst av *P. acnes* i talgkörtlar (18 vs. 8, 95 % CI 1,23–9,23). Biofilmbildning sågs hos 14 patienter och 5 kontroller. I lesionerna sågs både fylotyp IA och II, samt CAMP-faktor. Det var ingen skillnad avseende detta mellan patienter och kontroller. Skillnaden i förekomst av *P. acnes* kunde inte förklaras av förekomst av talgkörtlar i biopsierna, eftersom kontrollproverna hade signifikant högre antal talgkörtlar. En möjlig förklaring till att man inte alltid hittar *P. acnes* i lesioner ansågs kunna vara att man med biopsiteknik ibland får med ett mycket lågt antal talgkörtlar i biopsierna.

En nyligen publicerad studie baserades på metagenomisk analys av prover från 49 aknepatienter och 52 icke-matchade friska kontroller (17). Både metagenomisk sekvensering och genomsekvensering av framodlade isolat utfördes i studien. Den metagenomiska delen gjordes genom sekvensering av 16S ribosomalt DNA (16S rDNA) och man kunde med hjälp av sekvenserna kartlägga mikrobiomet i olika aknelesioner. Man kunde även skilja mellan olika varianter av *P. acnes*. En fördel med metoden är att man kan differentiera mellan olika bakterieisolat av *P. acnes*, vilket lätt kan missas med vanlig odlingsmetodik. 87 % av alla kloner som hittades i talgkörtlarnas mikrobiota var *P. acnes*, men även *Staphylococcus epidermidis* och andra *Propionibacterium*-arter påvisades. Genomsnittligt hade varje individ 3 olika ribotyper av *P. acnes*. Ribotyperna 4 och 5 sågs signifikant oftare hos aknepatienter, medan ribotyp 6 oftare sågs i frisk hud. Helgenomsekvensering visade att stammar med ribotyp 4 och 5 innehöll plasmider och genomiska öar som kan spela en roll i patogenesen av akne. Studien har kritiserats för provtagningsteknik ("tape-stripping") och att prov togs från näsa (anses vara en icke-representativ lokal) (18).

Sammanfattningsvis kan man säga att *P. acnes* roll i patogenesen vid akne inte är helt klarlagd. Bakteriens närvaro verkar bidra till ökad inflammation, men är sannolikt inte en förutsättning varken för att utveckla komedoner eller inflammatoriska lesioner. Dock kan frånvaro av *P. acnes* i vissa aknelesioner bero på både bristfällig provtagningsteknik och på vilka metoder man använt för att påvisa bakterien. Sannolikt är metagenomiska metoder att föredra i framtida studier av mikrobiomet i aknelesioner.

### ***Propionibacterium acnes***

*P. acnes* (i tidiga publikationer kallad *Corynebacterium acnes*) är en grampositiv stav som växer i både anaerob miljö och aerobt i närvaro av koldioxid. I kliniska laboratorier påträffas bakterien mest vid infektioner i centrala nervsystemet eller vid andra infektioner relaterade till främmande kroppar.

Provmaterial från aknelesioner analyseras mycket sällan, varför alla odlings- och resistensdata baserar sig på andra infektionstyper än akne och har liten relevans för den aktuella diskussionen. En annan begränsning är att kliniska isolat från infektioner relaterade till främmande kroppar testas mot andra antibiotika än de som är aktuella för behandling av akne. Slutligen försvåras diskussionen om resistensutveckling av brist på internationell konsensus om hur man definierar antibiotikaresistens för denna bakterie ur ett kliniskt perspektiv vid akne (gränser för känslig, intermediär och resistent). Dessa förhållanden leder sammantaget till att data från klinisk-mikrobiologiska laboratorier i nuläget är av begränsat värde för diskussionen om *P. acnes* roll vid akne.

## **”Odlingsprov från aknelesioner analyseras mycket sällan”**

Traditionellt har *P. acnes* delats in i fyra fylotyper – IA, IB, II och III, utifrån DNA-sekvensen från *tly*-, *recA*- och *camp*-generna (19). Före DNA-sekvenseringens tid använde man olika serotypningsmetoder, fagtypning och även Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE). Sedan dess har flera grupper arbetat med att utveckla protokoll för multi-locus sequence typing (MLST). Det senaste protokollet baserar sig på 8 gener hos *P. acnes*, varav 6 så kallade housekeeping-gener och 2 förmodade virulensgener (*tly* och *camp-2*) (20). Detta så kallade expanded MLST-protokollet (eMLST) ligger till grund för en ny indelning av isolaten i grupperna IA1, IA2, IB, IC, II och III, en indelning som stöds både av kliniska och fenotypiska data.

Baserat på den ovan nämnda indelningen i tre fylogrupper, varav grupp I är indelad i fyra undergrupper, har man kunnat korrelera kliniska data till MLST-data. Nästan alla fall av akne och ögoninfektioner är associerade med IA-organismer (akne i huvudsak med IA1), medan infektioner i blodbanan, mjukdelsinfektioner och infektioner relaterade till främmande kroppar är associerade med grupperna IB, II och III (20). Man har även kunnat visa att resistens mot medel som används för behandling av akne framför allt återfinns hos typ IA1, vilket sannolikt återspeglar att det är detta fylogenetiska kluster som framför allt associeras med akne.

Närvaro av *P. acnes* tros spela en roll i patogenesen även om akne kan utvecklas i frånvaro av bakterien. En del faktorer av betydelse har redovisats tidigare i texten och omfattar antigeniska och enzymatiska faktorer, komplementaktivering samt utsöndring av cytokiner/kemokiner. Andra faktorer



som i mindre grad har nämnts är det sekretoriska proteinet Christie-Atkins-Munch-Peterson (CAMP) samt enzymet sflingomyelinas, som båda är cytotoxiska mot keratinocyter och monocyter och på så sätt kan inducera inflammation (21). De exakta skillnaderna mellan olika fylogrupper när det gäller förekomst av virulensfaktorer som kan förklara olika typer av förlopp, är dock inte kartlagda.

### Resistensutveckling hos *P. acnes* och antibiotikas påverkan på kroppens mikrobiota

De senaste 40 åren har aknepatienter behandlats mer eller mindre framgångsrikt med orala och topikala antibiotika riktade mot *P. acnes*, vilket har ansetts vara ett av flera bevis på att *P. acnes* spelar en roll i patogenesen. Flera av de medel som använts har dock även antiinflammatorisk aktivitet, vilket skulle kunna vara en delförklaring till deras effektivitet. Eftersom antibiotikabehandling kan pågå i månader till år är det ganska förväntat att se resistensutveckling bland kutana stammar av *P. acnes*. Framför allt ses resistensutveckling mot tetracykliner, makrolider och klindamycin. Resistens mot tetracykliner orsakas av punktmutationer i 16S rRNA. Resistens mot makrolider och klindamycin beror oftast på mutationer i domän V av 23S rRNA, men kan i vissa fall även bero på förekomst av *erm*-gener, som orsakar metylering av ribosomen (22).

Antibiotikaresistenta *P. acnes* har rapporterats från både Europa inklusive Sverige (23), USA, Japan och Nya Zeeland. Data från Europa och Sverige indikerar att upp mot 50 % av patienter med akne är koloniserade av klindamycin- och erytromycinresistenta *P. acnes*, medan 20 % är koloniserade av tetracyklinresistenta stammar. Data från Storbritannien visade resistent stammar hos 60 % av aknepatienter och hos 50 % av nära kontakter. Sammantaget indikerar detta att kolonisation av antibiotikaresistenta *P. acnes* nu är ett etablerat problem i de flesta höginkomstländer (22). Den kliniska betydelsen av kolonisation av resistent *P. acnes* är inte helt klarlagd, men flera studier har pekat på ett sannolikt samband med ökad risk för terapivikt. Det är fortfarande ett problem att en standard för resistensbestämning och SIR-klassificering saknas och att patienter kan vara koloniserade med såväl känsliga som resistent stammar samtidigt.

Erytromycin, klindamycin eller tetracykliner är numera mindre aktuella att ge som topikal behandling, åtminstone i monoterapi, till följd av den ökande resistensutvecklingen. En metaanalys indikerar även en försämrad klinisk effekt av erytromycin över tid (24). Terapivikt har även observerats vid systemisk administration av dessa preparat (25). Kombinationsbehandling med icke-antibiotika har föreslagits för att undvika resistensutveckling och ett av de mest intressanta preparaten är benzoylperoxid. Medlet verkar genom komedolytiska och keratolytiska mekanismer, reducerar nivåerna av fria fettsyror och tycks inte inducera resistens hos *P. acnes*. I en dubbelblind, randomiserad studie av mild till moderat akne som pågick i 16 veckor, sågs ett signifikant lägre antal *P. acnes* och lägre förekomst av klindamycinresistenta *P. acnes*, jämfört med monoterapi med klindamycin (26). Liknande fynd sågs även vid kombination av benzoylperoxid och erytromycin i en bedömarblind randomiserad studie, som visade både lägre förekomst av resistens vid kombinationsbehandling och god klinisk effekt mot erytro-

mycinresistenta *P. acnes* (27). Kombinationsbehandling bör dock inte omfatta mer än ett antibiotikum, på grund av risken för att utveckla multiresistenta *P. acnes* (28).

## ”Resistensutveckling ses främst mot tetracykliner, makrolider och klindamycin”

Frånsett resistensutveckling hos *P. acnes* ger antibiotikabehandling stor påverkan på både hudens och tarmens mikrobiota. Flera studier har visat ökande resistensutveckling hos andra bakterier i hudens mikrobiota (29), ett fenomen som dock inte har lika stor klinisk konsekvens som resistensutveckling i tarmens mikrobiota. Ett flertal studier visar att peroralt tetracyklin ger betydande påverkan på tarmens mikrobiota (30–32). Med den ökande förekomsten av antibiotikaresistenta tarmbakterier hos befolkningen i de flesta länder, inklusive Sverige, utgör denna ekologiska påverkan ett betydande problem. En stor metaanalys visade att användning av antibiotika korrelerar med förekomsten av resistens (OR 2,3; 95 % CI 2,2–2,5) (33), varför peroral antibiotikabehandling av akne bör begränsas så mycket som möjligt. Slutligen har två studier visat att det kan finnas ett samband mellan antibiotikabehandling av akne och ökande förekomst av övre luftvägsinfektioner (34,35). Det är dock oklart om detta beror på ändringar i mikrobiotan i nasofarynx, eller på till exempel immunmodulatoriska effekter av antibiotika.

### Referenser

1. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol* 2007;29:3–14.
2. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011;165:474–85.
3. McGinley KJ, Webster GF, Leyden JJ. Regional variations of cutaneous propionibacteria. *Appl Environ Microbiol* 1978;35:62–6.
4. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, et al. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J Invest Dermatol* 1975;65:379–81.
5. Puhvel SM, Barfatani M, Warnick M, et al. Study of antibody levels to *Corynebacterium acnes* in the serum of patients with acne vulgaris, using bacterial agglutination, agar gel immunodiffusion, and immunofluorescence techniques. *Arch Dermatol* 1964;90:421–7.
6. Marples R, Downing D, Kligman AM. Control of free fatty acids in human surface lipids by *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1971;56:127–31.
7. Kligman AM, Wheatley V, Mills OH. Comedogenicity of human sebum. *Arch Dermatol* 1970;102:267–75.
8. Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, et al. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne I. In vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986;114:535–42.
9. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983;109:191–8.
10. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:722–4.
11. Inuma K, Sato T, Akimoto N, et al. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *J Invest Dermatol* 2009;129:2113–19.
12. Graham G, Farrar M, Cruse-Sawyer J, et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* 2004;150:421–8.
13. Jugeau S, Tenaud I, Knol A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153:1105–13.

14. Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, et al. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931–8.
15. Webster GF, Leyden JJ, Nilsson UR. Complement activation in acne vulgaris: consumption of complement by comedones. *Infect Immun* 1979;26:183–6.
16. Jahns AC, Lundsberg B, Ganceviciene R, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012;167:50–8.
17. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013;133:2152–60.
18. Alexeyev OA, Zouboulis CC. Shooting at skin Propionibacterium acnes: to be or not to be on target. *J Invest Dermatol* 2013;133:2292–4.
19. McDowell A, Valanne S, Ramage G, et al. Propionibacterium acnes types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J Clin Microbiol* 2005;43:326–334.
20. McDowell A, Barnard E, Nagy I, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for Propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One* 2012;7:e41480.
21. Nakatsuji T, Tang DC, Zhang L, et al. Propionibacterium acnes CAMP factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: potential targets for inflammatory acne treatment. *PLoS One* 2011;6:e14797.
22. Tzellos T, Zampeli V, Makrantonaki E, et al. Treating acne with antibiotic-resistant bacterial colonization. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1233–47.
23. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004;10:155–64.
24. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395–403.
25. Ozolins 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.
26. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, et al. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:1117–33.
27. Ozolins M, Eady EA, Avery A, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005;9:iii–212.
28. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, 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(5 Suppl):S1–50.
29. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, et al. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 2010;9:655–64.
30. Moller JK, Bak AL, Stenderup A, et al. Changing patterns of plasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:388–91.
31. Valtonen MV, Valtonen VV, Salo OP, et al. The effect of long term tetracycline treatment for acne vulgaris on the occurrence of R factors in the intestinal flora of man. *Br J Dermatol* 1976;95:311–6.
32. Adams SJ, Cunliffe WJ, Cooke EM. Long-term antibiotic therapy for acne vulgaris: effects on the bowel flora of patients and their relatives. *J Invest Dermatol* 1985;85:35–7.
33. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
34. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Archives of dermatology* 2005;141:1132–6.
35. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: A cross-sectional and prospective cohort study. *Archives of dermatology* 2012;148:326–32.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Hormonell behandling av kvinnor med akne

Inger Sundström Poromaa, Viveca Odlind

## Sammanfattning

På grund av sin östrogena effekt har flertalet kombinerade p-piller som innehåller etinylestradiol god effekt på akne. Kombinerade p-piller som innehåller drospirenon eller desogestrel förefaller vara likvärdiga med det kombinerade preparat som innehåller cyproteronacetat, och som är det enda hormonläkemedel som är indicerat vid akne. Viss evidens talar för att dessa preparat har vissa fördelar jämfört med framför allt levonorgestrelinnehållande preparat. Jämförande studier med andra icke-hormonella aknepreparat saknas. Evidens för att andra antiandrogener som spironolakton och 5-alfareduktashämmare har effekt vid akne saknas. Kombinerade hormonella preventivmetoder bör i första hand rekommenderas till kvinnor som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för djup ventrombos (VTE).

## Etiologisk bakgrund

Akne är en sjukdom som är lokaliserad till talgkörtlarna i huden. Ökad talgbildning i talgkörtlarna påverkas av androgener och är en viktig faktor i etiologin till akne (1,2). Akne utvecklas vanligen under puberteten samtidigt som androgennivåerna ökar, men den förbättring av akne som ofta ses efter avslutad pubertet speglas inte av sjunkande androgennivåer (3). Medan de flesta individer med akne har androgennivåer inom normalområdet ses en ökad androgen aktivitet i huden hos vissa aknepatienter, där ökad konversion av testosteron till 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT) tycks vara en viktig etiologisk faktor (4).

Eftersom aktiviteten i talgkörtlarna stimuleras av androgen har östrogen, som kan sägas vara ett potent antiandrogen, i kombination med olika gestagener, exempelvis i kombinerade p-piller, länge använts för att behandla kvinnor med akne.

## Antiandrogener, östrogener och gestagener vid akne

### Verkningsmekanismer

Kombinerade hormonella medel har effekt på akne via flera mekanismer som samtliga leder till minskad androgenicitet. Den ovulationshämmande effekten av kombinerade p-piller medieras via en hämrad insöndring av gonadotropiner. Eftersom syntesen av androgener också är gonadotropinberoende, leder ovulationshämningen till att även ovariets androgenproduktion hämmas och testosteronnivåerna minskar med cirka 40–50 % (5,6). Östrogenet i kombinerade hormonella medel påverkar också leverproteinsyntesen och ökar nivåerna av transportprotein för steroider flerfaldigt. Det gäller framför allt könshormonbindande globulin (SHBG), som binder främst testosteron men även östrogen (3,4,6). Ökade nivåer av SHBG leder till minskade nivåer av

fritt, bioaktivt testosteron. Ytterligare en möjlig väg för kombinationer av östrogen och gestagen att verka för minskad androgenicitet i huden, är via minskad konversion av den aktiva metaboliten 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT) från testosteron (5).

### Hormonläkemedel

De flesta kombinerade hormonella preventivmedel innehåller samma östrogen (etinylestradiol) men olika gestagen. Olika gestagener har varierande grad av förmåga att binda till androgenreceptorn och utövar därmed viss egen androgen aktivitet. Summan av den östrogena effekten från etinylestradiol och den ”antiöstrogena” effekten från gestagenet kan variera mellan olika preparat, vilket förklarar att olika kombinationspreparat har olika god effekt på akne. Levonorgestrel hör till de mest ”antiöstrogena” gestagenerna och har stark affinitet till androgenreceptorn, medan gestagenerna cyproteronacetat och drospirenon kan beskrivas som kompetitiva androgenreceptorblockerare, det vill säga utövar obetydlig egen ”antiöstrogen” effekt (5,7). Kombinerade hormonella preventivmedel med kroppseget östrogen (estradiol) finns nu också på marknaden.

Idag finns ett kombinerat hormonellt medel som innehåller etinylestradiol och cyproteronacetat. Detta preparat har endast indikationen akne och är inte godkänt för antikonception, även om verkningsmekanismen och administrations sättet är detsamma som för vanliga kombinerade p-piller.

## ”Olika kombinationspreparat har olika god effekt på akne”

### Studier av hormonella medel vid akne

Det är väl känt att de flesta kombinerade hormonella preventivmedel har en positiv effekt på akne, där graden av effekt varierar med typ av gestagen. Effekten av kombinerade hormonella preventivmedel på akne är utvärderad i en systematisk Cochrane-översikt från 2012 (8). Översikten inkluderade 31 kliniska prövningar av kombinerade hormonella preventivmedel som behandling mot akne. Dessa prövningar inkluderade sammanlagt över 12 000 kvinnor och med undantag för en av dessa studier hade samtliga någon form av blindning.

Av de preparat som testats och som är aktuella för Sverige, fann man att kombinerade p-piller bestående av en låg dos etinylestradiol i kombination med gestagenerna levonorgestrel (9,10), norgestimant (11,12) eller drospirenon (13–16), samtliga var bättre än behandling med placebo avseende ett flertal akneparametrar såsom antal akneslesioner och antal inflammatoriska och icke-inflammatoriska



lesioner. Endast drospirenon hade bättre effekt än placebo avseende antal papler och antal stängda komedoner. I samtliga studier fann man också en klar förbättring i patientens subjektiva upplevelse av sin akne i jämförelse med placebo.

Ett antal jämförande studier har gjorts, framför allt mellan olika p-pillerkombinationer och det preparat som innehåller etinylestradiol och cyproteronacetat, då detta preparat har haft störst spridning vid behandling av akne. Inga skillnader i effekt på akneparametrar kunde konstateras i jämförelse med p-piller som innehåller drospirenon (17) eller desogestrel (18,19). Däremot föreföll preparat som innehåller cyproteronacetat vara mer effektiva än p-piller med levonorgestrel avseende effekten på aknelesioner (20,21).

P-piller med drospirenon har jämförts med andra kombinerade preparat i fyra studier. Man fann ingen skillnad jämfört med preparat som innehåller cyproteronacetat (17). Däremot föreföll drospirenoninnehållande p-piller ha vissa fördelar jämfört med norgestimant (22) och preparat som innehåller estradiol istället för etinylestradiol (23).

Tre studier har jämfört desogestrelinnehållande p-piller med levonorgestrelinnehållande kombinerade p-piller. Resultaten är inte konklusiva (24–26).

Förutom en liten studie, har några jämförande studier med andra typer av aknebehandling inte rapporterats (8).

Andra antiandrogener som spironolakton och 5-alfareduktashämmare tycks inte ha någon effekt vid akne, även om de fungerar vid hirsutism (27,28).

## ”Risken för trombos beror på östrogenet i kombinerade p-piller”

### Risker och rekommendationer vid kombinerad hormonell behandling

Det är väl känt att användning av kombinerad hormonell antikonception innebär vissa biverkningar och risker. Framför allt har risken för djup ventrombos (VTE) diskuterats sedan de första p-pillren introducerades för 50 år sedan. En aktuell genomgång av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA visade att risken för VTE hos användare av kombinerad hormonell antikonception är 2–4 gånger ökad jämfört med icke-användare och ligger på 5–12 fall per 10 000 användare och år (29). Risken är störst för nya användare under det första året och allra högst under de första tre månaderna.

Risken för VTE sammanhänger med den östrogena komponenten i kombinerad hormonell antikonception. Emellertid varierar risken beroende på ingående gestagen och förefaller högre med de kombinationer som innehåller cyproteronacetat, drospirenon eller desogestrel jämfört med levonorgestrel. Troligen kan skillnaden i risk för VTE mellan olika gestagener förklaras av deras varierande grad av antiöstrogen effekt (30).

## Konklusion

Det finns god evidens för att kombinerade hormonella medel har effekt på akne. Det är liten skillnad mellan olika preparat, men de som innehåller levonorgestrel eller norgestimant förfaller mindre effektiva, liksom de preparat som innehåller estradiol jämfört med det mer potenta östrogetinet etinylestradiol.

Då det finns en liten ökad risk för VTE bör kombinerade hormonella preventivmetoder i första hand rekommenderas till kvinnor som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för VTE. För mer information om riskfaktorer för VTE hänvisas till Antikonception, Behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket 2014 nummer 2 ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)). Vid förskrivning av kombinerad hormonell preventivmetod till kvinnor med akne bör preparat med drospirenon eller desogestrel väljas på grund av bättre effekt på akne jämfört med levonorgestrel.

## Referenser

- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:188–96.
- Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:571–8.
- Odland V, Carlstrom K, Michaelsson G, et al. Plasma androgenic activity in women with acne vulgaris and in healthy girls before, during and after puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;16:243–9.
- Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* 1991;78:103–7.
- Rabe T, Kowald A, Ortmann J, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:223–30.
- Thornycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, et al. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999;60:255–62.
- Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004;47:277–83.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
- Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:399–409.
- Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001;76:461–8.
- Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746–54.
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:615–22.
- Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249–56.
- Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/20-microg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143–50.
- Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773–81.
- Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol* 2009;8:837–44.

17. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69:2–15.
18. Dieben TO, Vromans L, Theeuwes A, et al. The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne. *Contraception* 1994;50:373–82.
19. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6:46–53.
20. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986;134:29–32.
21. Lachnit-Fixson U, Kaufmann J. [Therapy of androgenization symptoms: double blind study of an antiandrogen preparation (SH B 209 AB) against neogynon (author's transl)]. *Med Klin* 1977;72:1922–6.
22. Thorneycroft I H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004;74:123–30.
23. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:430–43.
24. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, et al. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol* 1984;64:517–23.
25. Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1158–60.
26. Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469–76.
27. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000194.
28. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, et al. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:443–7.
29. Nyttan med kombinerade p-piller överväger risken även efter ny utredning. *Information från Läke medelsverket* 2013;24:22.
30. Od Lind V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482–90.



Samtliga bakgrunds dokumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Isotretinoin

Håkan Mobacken, Carin Bergquist

## Sammanfattning

Oralt isotretinoin är den mest effektiva behandlingen vid svår akne men allvarliga bieffekter finns beskrivna. Noggrann selektion av patienter, information, kontrollprover före och vid återbesök under behandlingen är viktigt. Isotretinoin får endast förskrivas av specialister i dermatologi och det är mycket viktigt att både förskrivare och patienter är väl införstådda med produktens fosterskadande effekt. En korrekt och ansvarsfull förskrivning av isotretinoin är nödvändig.

## Inledning

När isotretinoin (13-cis vitamin A-syra) introducerades i början av 1980-talet innebar det ett genombrott i behandlingen av terapistresistent nodulocystisk akne. Det är fortfarande det mest effektiva läkemedlet för behandling av svår akne och det enda som kan framkalla längre tids remission och utläkning. Globalt har över 20 miljoner personer behandlats.

Isotretinoin var ett licensläkemedel i Sverige fram till juni 2013, då ett isotretinoinpreparat godkändes. Den EU-godkända produktinformationen gäller därmed också i Sverige. Den godkända indikationen är svåra former av akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) hos personer 12 år eller äldre, som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

## Verkningsmekanism

Isotretinoin är en fysiologisk metabolit av vitamin A och förekommer endogent i mycket låga vävnadskoncentrationer. I terapeutiska doser omvandlas det bland annat till tretinoin (all-trans vitamin A-syra), som är den mest aktiva A-vitamin-metaboliten (1). Det är det enda akneläkemedlet som påverkar alla fyra patogenetiska faktorer genom kraftig hämning av talgproduktionen och den abnorma keratiniseringen i follikelmyningen samt motverknin av både *P. acnes*-kolonisationen i follikeln och inflammationen i omgivande hud (2).

## Användningsområde samt klinisk effekt

Som nämnts ovan är den godkända indikationen svåra former av akne som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling. Det finns emellertid sällsynta, svåra former av akne då direkt insättning av isotretinoin kan reducera både ärrbildning i huden och svår psykisk påverkan av akne, vilket påpekat av en europeisk expertgrupp (3). Isotretinoin ska endast användas av läkare med specialistkunskaper om retinoidbehandling och dess risker samt kraven på övervakning. 80–85 % av patienterna som får en dos på 0,5–1,0 mg/kg/dag blir fria eller nästan fria från akne efter 4 till 8 måna-

ders behandling, men enstaka patienter behöver längre behandling (1). En startdos på 0,2 mg/kg/dag jämfört med 0,5 mg/kg/dag ger samma goda slutresultat, mindre risk för att akne ska flamma upp samt lindrigare mukokutana biverkningar och muskelvärk, men förlänger behandlingstiden (4). En kumulativ dos på 120–150 mg/kg eftersträvas för att minska recidivriskerna. Upp till 30 % kan recidivera, oftast inom två år efter behandlingen. Risken är större med lägre kumulativ dos samt vid bål-akne och akne som kvarstår eller debuterar efter 20- till 25-årsåldern (*acne tarda*) (1).

## Biverkningar

Den vanligaste biverkan är mukokutan torrhet som är dosberoende, oftast tolerabel (genom att den kan lindras med enkla medel) och reversibel efter behandlingen (1). Det finns också viss risk för hepatotoxicitet, hyperlipidemi och skelett-påverkan varför återbesök och kontrollprover ska genomföras. Allvarligast är risken för fosterskador, CNS-biverkningar och tarmpåverkan (5).

## ”Isotretinoin får endast användas av läkare med specialistkunskap om retinoidbehandling”

### Risk för fosterskador

Isotretinoin är teratogent och det är därför mycket viktigt att gravida kvinnor inte behandlas (6). De effekter som beskrivits är bland annat missbildningar i centrala nervsystemet, ansiktsdysmorfier, gomspalt, missbildningar av ytterörat, ögon-abnormaliteter, kardiovaskulära missbildningar samt missbildningar i sköldkörtel och bisköldkörtel. Det föreligger också en ökad incidens av spontana aborter (7,8). På grund av oron för fosterskador hos gravida kvinnor i behov av blodtransfusion får blod inte doneras under isotretinoinbehandling och en månad efter.

För att säkerställa en god patientsäkerhet är förskrivningsrätten för isotretinoin begränsad, vilket regleras i Läkemedelsverkets föreskrifter (9). Rätten att förskriva läkemedel som innehåller isotretinoin är begränsad till specialister i dermatologi. Begränsningen motiveras med att specialister antas vara väl införstådda med säkerhetsriskerna med isotretinoin. Läkemedelsverket kan medge dispens för läkare under specialistutbildning under förutsättning att en ansvarig dermatolog anges i dispensansökan.

Det är mycket viktigt att både förskrivare och patienter är väl införstådda med produktens fosterskadande effekt. På europeisk nivå genomfördes för tio år sedan en översyn och harmonisering av produktresumén för isotretinoin, som kompletterades med ett tillägg om att förskrivning till fertila kvinnor endast ska ske inom ramen av ett strikt graviditets-

förebyggande program (*Pregnancy Prevention Programme, PPP*). Detaljerad information om graviditetsförebyggande åtgärder finns i produktresumén och det finns även särskilt informationsmaterial för förskrivare, patienter samt apotekspersonal.

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar samt för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte uppfyller ett antal villkor för att förhindra graviditet. Exempel på dessa villkor är att kvinnan ska vara väl införstådd med den teratogena risken och behovet av att använda effektivt preventivmedel, samt vara införstådd med och acceptera behovet av att genomgå graviditetstester. Förskrivaren måste se till att patienten uppfyller villkoren för att förhindra graviditet, att hon har förstått villkoren på ett tillfredsställande sätt samt godkänt dessa. Kvinnliga patienter måste förse med omfattande information om att förhindra graviditet och bör remitteras till preventivmedelsrådgivning om de inte använder en effektiv preventivmetod i dagsläget. Negativa resultat av graviditetstester ska ha erhållits före, under samt fem veckor efter avslutad behandling.

I det graviditetsförebyggande programmet rekommenderas att isotretinoin förskrivs till kvinnor i barnafödande åldrar för 30 dagars förbrukning i taget. Produkten bör lämnas ut från apotek inom sju dagar efter förskrivningstillfället och genomfört graviditetstest. Helst ska graviditetstest, förskrivning och utlämnande ske på samma dag. Graviditetstest bör utföras varje månad under behandlingen. Läkemedelsverket rekommenderar starkt att dessa rutiner följs.

### Inflammatorisk tarmsjukdom

En koppling mellan isotretinoin och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) har föreslagits, men ett kausalt samband har hittills inte påvisats på ett övertygande sätt (1). I produktresumén anges insjuknande i IBD som en mycket sällsynt biverkan (< 1:10 000).

### Psykiatriska biverkningar

Depression och suicid har förekommit under isotretinoin-behandling. Depression och suicid är långt ifrån ovanligt i de åldrar de flesta aknepatienter befinner sig i – övre tonåren och början av vuxenlivet (10). Svår akne kan provocera fram depression och suicidtankar (11). Å andra sidan medför en framgångsrik behandling av akne en förbättrad livskvalitet, vilket framförallt gäller de med mer depressiva

symtomen före behandlingen (12). I produktinformationen anges depression som en sällsynt biverkan som inträffar vid färre än 1 av 1 000 behandlingar och suicidförsök eller suicid vid färre än 1 av 10 000 behandlingar (2). Ett fåtal individer med depression under behandling blev besvärsfria efter utsättande och fick recidiv vid ny behandling, vilket kan tala för att det finns en sällsynt idiosynkratisk överkänslighet för isotretinoin.

## ”Läkemedelsverket rekommenderar starkt att rutinerna inom det graviditetsförebyggande programmet följs”

### Referenser

1. Moberg H, Sundström A, Vahlquist A. 30 år med isotretinoin. ”Mirakelmedicin” med många biverkningar. *Läkartidningen* 2014;110:93–6.
2. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology* 2009;1:162–69.
3. Layton AM, Dreno B, Gollnick, et al. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:773–6.
4. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;25:1094–98.
5. Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:71–76.
6. Goodfield MJD, Nox NH, Bowser A, et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the UK 2010. *Br J Dermatol* 2010;162:1172–79.
7. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837–41.
8. Lynberg MC, Khoury MJ, Lammer EJ, et al. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of multiple malformations in isotretinoin embryopathy surveillance. *Teratology* 1990;42:513–9.
9. Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande och utlämnande av läkemedel som innehåller isotretinoin. *LVFS* 2013:9.
10. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 2010 Nov 11;341:c5812.
11. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011;131:373–70.
12. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, et al. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol* 2010;163:1323–9.

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Akne och fototerapi

Desiree Wiegleb Edström

## Sammanfattning

Fototerapi har beskrivits som en alternativ behandling mot akne. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) producerar porfyriener, som vid exponering av synligt ljus (blått eller rött) bildar fria syreradikaler, som i sin tur skadar propionibakterierna.

Vid laserbehandling antas det ske dels en liknande reaktion, dels en direkt värmeutveckling i talgkörtlarna, som skadas vilket resulterar i en minskad seborré.

Vid fotodynamisk behandling (PDT, photodynamic therapy) används en fotosensibiliserande kräm, innehållande aminolevulinsyra (ALA) eller metylaminolevulinsyra (MAL), som absorberas av hår-talgkörtel-enheten där en omvandling sker till porfyrin. Krämen appliceras under ocklusion i tre timmar. Därefter belyses området med rött ljus varvid fria radikaler bildas, som skadar talgkörtlarna och därmed hämmar deras funktion.

Sökning är gjord på PubMed 1995–2013. Endast randomiserade kontrollerade studier, eller kontrollerade studier beskrivs nedan. Studierna, som har undersökt ljusbehandling (blått ljus och/eller rött ljus, laser och IPL) av akne, är ofta små och har en kort uppföljningstid med motsägelsefulla resultat. Fotodynamisk behandling har i vissa studier visat effekt på inflammatoriska lesioner, men biverkningar såsom smärta, övergående pustler, erytem och ödem har rapporterats. Ett fåtal studier har använt lokalbehandling som kontroll, och då var behandlingsresultaten jämförbara. Oftast var det mild till måttlig akne som behandlades, som troligen behandlas lika effektivt med sedvanlig lokalbehandling. Det saknas stöd för att rekommendera UV-behandling.

## Bakgrund

Fototerapi har beskrivits som en alternativ behandling mot akne. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) producerar porfyriener, som vid exponering av synligt ljus (blått eller rött) bildar fria syreradikaler, som i sin tur skadar propionibakterierna (1).

Vid laserbehandling antas det ske dels en liknande reaktion, dels en direkt värmeutveckling i talgkörtlarna, som skadas vilket resulterar i en minskad seborré (2,3).

Vid fotodynamisk behandling (PDT, photodynamic therapy) används en fotosensibiliserande kräm, innehållande aminolevulinsyra (ALA) eller metylaminolevulinsyra (MAL), som absorberas av hår-talgkörtel-enheten där en omvandling sker till porfyrin. Krämen appliceras under ocklusion i tre timmar. Därefter belyses området med rött ljus varvid fria radikaler bildas, som skadar talgkörtlarna och därmed hämmar deras funktion (4).

## Metod

Sökning är gjord på PubMed 1995–2013. Endast randomiserade kontrollerade studier, eller kontrollerade studier beskrivs nedan.

## Fototerapi

### Ultraviolett strålning (UV)

Det finns endast äldre observationsstudier gjorda, utan kontrollgrupp, med UV-strålning som behandling mot mild till måttlig akne. Studierna visar liten eller ingen effekt (5,6). Med tanke på DNA-skada efter UV-strålning och dålig dokumentation, anses UV-strålning inte vara en lämplig behandling.

## ”Fotodynamisk behandling kan minska inflammation men medför biverkningar”

### Blått och/eller rött ljus

Det finns några mindre studier gjorda med blått ljus och/eller rött ljus för behandling av mild till måttlig akne. I en studie har 28 försökspersoner behandlats på ena ansiktshalvan med blått ljus två gånger dagligen i fyra veckor, medan andra ansiktshalvan varit kontroll. Vid fyra veckors uppföljning sågs en signifikant förbättring av papulopustulös akne ( $p < 0,05$ ) men ingen effekt på komedoakne och en försämring av nodulocystisk akne ( $p < 0,05$ ) (7).

I en annan studie delades försökspersonerna ( $n = 107$ ) med mild till måttlig akne in i fyra grupper; blå-rött ljus ( $n = 30$ ), blått ljus ( $n = 27$ ), lokalbehandling med 5 % bensoylperoxid ( $n = 25$ ) och placebo med vitt ljus ( $n = 25$ ). Hela ansiktet behandlades. Efter tolv veckors behandling sågs en signifikant förbättring ( $p = 0,006$ ) efter blå-rött ljus jämfört med 5 % bensoylperoxid med avseende på inflammatoriska lesioner, men inte för komedoakne. För komedoner sågs ingen signifikant skillnad mellan ljusbehandling och lokalbehandling. Någon uppföljning rapporterades inte (8).

I en nyligen gjord studie fick försökspersonerna använda en LED-lampa med blått och rött ljus i hemmet två gånger dagligen i fyra veckor. Försökspersonerna ( $n = 18$ ) fick ljusbehandling och kontrollpersonerna ( $n = 17$ ) använde en placebo-lampa. Vid åtta veckors uppföljning sågs en förbättring av både inflammatoriska och icke-inflammatoriska lesioner efter ljusbehandling ( $p < 0,05$ ) (9).

Rött ljus har använts i en studie där försökspersonerna ( $n = 30$ ) behandlade sig själva dagligen i 8 veckor på ena ansiktshalvan, med den obehandlade som kontroll. I slutet av behandlingsperioden sågs en signifikant ( $p < 0,05$ ) förbättring i både antalet komedoner och inflammatoriska lesioner. Dock gjordes ingen uppföljande kontroll efter avslutad studieperiod (10).

I en studie fick försökspersonerna (n = 32) själva behandla sig två gånger dagligen i två dagar på en utvald aknelesion, med en LED-lampa som gav blått ljus på ena kinden och med en placebolampa på en utvald aknelesion på andra kinden. Efter den avslutande fjärde behandlingen sågs en fullständig läkning på den behandlade sidan med 37 % respektive 10 % på placebosidan. Resultatet efter åtta dagars uppföljning redovisas inte (11).

I en annan studie behandlade försökspersonerna (n = 29) sig själva med ljus/värmelampa (450–2 000 nm) på cirka fyra aknelesioner i fyra dagar med bedömning den femte dagen. Kontrollgrupp (n = 32) använde en placebolampa. Förbättring sågs med 87 % för aktiv behandling jämfört med 65 % för placebo den femte dagen (12). Gruppen som använde ljus/värmelamporna hade före behandling fler pustler och färre papler jämfört med kontrollgruppen, varför resultatet är svårvärderat.

## ”Resultat av laserbehandling är motsägelsefulla”

### Laser och intensivt pulsljus (IPL)

Även olika laserapparater och intensivt pulsljus (IPL) har prövats vid behandling av mild till måttlig akne.

I en studie deltog 41 försökspersoner, av vilka 31 vid ett tillfälle behandlades med färgämneslaser (585 nm) medan 10 fick simulerad behandling. Av dessa avslutade 27 respektive 9 studien. Efter tolv veckors uppföljning hade den behandlade gruppen signifikant färre inflammatoriska aknelesioner (median från 29 till 14) jämfört med placebogruppen (median 26 till 20) (p = 0,024). Ingen signifikant skillnad i antalet komedoner (11). I en senare studie behandlades försökspersoner (n = 40) med färgämneslaser vid ett eller två tillfällen på ena halvan av ansiktet med andra halvan som kontroll. 26 personer avslutade studien. Ingen signifikant skillnad i antalet papler, pustler eller komedoner sågs efter tolv veckor på behandlad respektive obehandlad ansiktshalva (12). Doserna var generellt låga och få biverkningar rapporterades.

Det finns även studier med diodlaser (1 450 nm) rapporterades. En studie jämförde 20 patienter (19 avslutade) där hela ansiktet behandlades med diodlaser, och ena ansiktshalvan även behandlades med microdermabrasio. Totalt fyra behandlingstillfällen under tolv veckor och med uppföljning efter upp till tolv veckor. Patienterna förbättrades signifikant, men ingen skillnad sågs mellan metoderna vid tolv veckors uppföljning. Smärtan var kring fem på en VAS-skala för båda behandlingarna (13). I en annan studie behandlades 27 personer på ryggen med diodlaser kombinerat med kryo på ena sidan och endast kryo på andra sidan, vid fyra behandlingstillfällen under tolv veckor. Endast 15 personer deltog vid uppföljning vid 24 veckor, med signifikant minskad akne på laserbehandlad sida (14). I en studie gjord av Jih och medarbetare deltog 20 försökspersoner som behandlades vid tre tillfällen med två olika energidoser på halva ansiktet, med en uppföljning på tolv månader. Endast inflammatoriska aknelesioner bedömdes. Medelantalet inflammatoriska aknelesioner var cirka 16 vid studiens början.

Det rapporterades en signifikant minskning av aknelesioner med 71–76 % (p < 0,01), dock fanns ingen obehandlad jämförande kontroll (15). Slutligen finns en studie där försökspersonerna (n = 38) behandlades på ena ansiktshalvan, med andra ansiktshalvan som kontroll. De fick fortsätta med lokalbehandling, peroral antibiotika eller hormonbehandling under studietiden, då det bedömdes att dessa behandlingar skulle ha samma effekt på båda kinderna. Försökspersonerna fick behandling en gång i månaden vid tre tillfällen. 32 deltog vid en månads uppföljning respektive 23 vid tolv månaders uppföljning. Endast inflammatoriska aknelesioner bedömdes. Vid de båda uppföljningarna fanns ingen signifikant skillnad i inflammatoriska aknelesioner (16).

Biverkningar som erytem, ödem samt smärta kring 5 på VAS-skalan under laserbehandlingen var vanliga och beskrevs i samtliga studier. Enstaka försökspersoner fick även övergående hyperpigmentering (16).

Även KTP-laser (532 nm) finns beskrivet vid behandling av akne. Baugh och medarbetare behandlade ena ansiktshalvan, med den andra som kontroll. Tjugosex försökspersoner deltog och behandlades två gånger per vecka i två veckor. Fem personer avbröt. Efter fyra veckors uppföljning sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlat område och kontroll (17). I en annan studie behandlades 44 försökspersoner och 38 avslutade studien. De behandlades på en ansiktshalva en gång per vecka i fyra veckor eller två gånger per vecka i två veckor. Vid uppföljningen efter fyra veckor sågs en signifikant förbättring av den behandlade sidan jämfört med den obehandlade sidan (18). Dock var utgångsstatus mellan grupperna, samt även individens båda ansiktshalvor, olika vid studiens början, vilket gör resultatet svårbedömt. Inga biverkningar sågs.

Även NdYAG-laser (1320 nm) har använts i en studie där försökspersoner (n = 46) behandlades på halva ansiktet vid tre tillfällen. 30 försökspersoner avslutade studien. Sju och 14 veckor efter studiens början kunde ingen skillnad ses i antalet papler, pustler eller komedoner mellan behandlade och obehandlade ansiktshalvor. Cirka 25 % upplevde betydande obehag under behandlingen. Två försökspersoner fick hyperpigmentering och två utvecklade blåsor (19).

Även kombinerad färgämneslaser (585 nm) och NdYAG-laser (1064 nm) har prövats (n = 18), där ena ansiktshalvan behandlades med båda lasrarna och den andra med endast färgämneslaser. Försökspersonerna fick tre behandlingar med två veckors intervall. 16 av dem avslutade studien. Det sågs en signifikant förbättring (p < 0,05) vid åtta veckors uppföljning jämfört med ursprungsbedömningen, men ingen skillnad mellan metoderna. Dock fanns ingen obehandlad kontroll (20).

IPL har jämförts med färgämneslaser i en studie. 20 försökspersoner behandlades med IPL (530–750 nm) på den ena ansiktshalvan och med färgämneslaser (585 nm) på den andra fyra gånger med två veckors intervall och uppföljning upp till åtta veckor efter sista behandlingen. Andelen inflammatoriska lesioner som fanns kvar vid åtta veckors uppföljning var 45 % för IPL och 14 % för färgämneslasern jämfört med innan behandlingen. Andelen komedoner som var kvar var 57 % respektive 41 %. Smärtan tolererades väl enligt författarna till studien. Försökspersonerna fick ett övergående ödem och erytem under några timmar (21). Inga obehandlade kontroller deltog i studien.

### Fotodynamisk behandling (PDT, photodynamic therapy)

Hongcharu och medarbetade studerade 22 försökspersoner med akne på ryggen. Ryggen delades in i fyra fält som behandlades med PDT, ett fält med en fotosensibiliserande kräm innehållande aminolevulinsyra (ALA) och rött ljus, ett med endast rött ljus, ett med endast ALA samt ett fält som kontroll. ALA-krämen applicerades i tre timmar under ocklusion. Gruppen delades in i en behandling (n = 11) eller multipla behandlingar (n = 11) en gång per vecka i fyra veckor. En signifikant ( $p < 0,05$ ) förbättring vid 20 veckors uppföljning rapporterades för området som behandlats med PDT jämfört med de andra tre fälten. Ingen skillnad sågs mellan singel- respektive multipla behandlingar. Alla försökspersoner fick en uppflamning av papler och pustler tre till fyra dagar efter behandling (22). I en liknande studie av Pollock och medarbetare fick försökspersonerna (n = 8) fyra områden på ryggen behandlade med PDT (ALA och rött ljus från diodlaser), diodlaser eller ALA samt ett område som kontroll. Behandlingen utfördes en gång per vecka i tre veckor och även här applicerades krämen i tre timmar under ocklusion. Vid tre veckors uppföljning sågs en signifikant minskning av antalet inflammatoriska lesioner på området behandlat med PDT; minskningen av antal inflammatoriska aknelesioner före och tre veckor efter behandling var från 12 till 4 lesioner på området behandlat med PDT och från 10 till 6 på kontrollområdet. Alla försökspersoner fick ett urtikariellt erytem direkt efter PDT, som varade i 1–2 timmar. Mild perifollikulär rodnad sågs hos fyra försökspersoner. Samtliga fick en postinflammatorisk pigmentering på PDT-området som försvann inom en månad hos alla utom en person (23).

Wiegell och medarbetare behandlade 21 försökspersoner med PDT (en fotosensibiliserande kräm innehållande metylaminolevulinsyra [MAL] och rött ljus) och hade en obehandlad kontrollgrupp med 15 personer. Två behandlingar utfördes med två veckors intervall. Efter 12 veckors uppföljning sågs en signifikant förbättring av inflammatoriska lesioner med 68 % minskning i PDT-gruppen och ingen förändring i kontrollgruppen. Dock sågs ingen skillnad i icke-inflammatoriska lesioner mellan grupperna. Sju personer fick endast en behandling på grund av biverkningar. Under behandlingen beskrev försökspersonerna en smärta på VAS-skalan mellan 6 och 8. PDT-gruppen rapporterade biverkningar såsom smärta, erytem och övergående utveckling av pustler. En tredjedel av PDT-gruppen utvecklade gula krustor efter några dagar. Ungefär hälften av de försökspersoner som fick PDT stannade hemma från skola eller arbete under en till sju dagar efter behandlingen på grund av dessa biverkningar (24).

Hörfelt och medarbetare applicerade MAL-kräm på ena ansiktshalvan och placebokrämen på den andra och belyste hela

ansiktet med rött ljus (n = 30). Behandlingen upprepades efter två veckor. Tre personer avbröt behandlingen på grund av erytem eller smärta. En signifikant minskning av inflammatoriska lesioner sågs, med 54 % minskning på PDT-sidan och 20 % minskning på placebosidan vid tio veckors uppföljning. Dock sågs ingen signifikant minskning av icke-inflammatoriska lesioner. Ungefär två tredjedelar rapporterade biverkningar, där de vanligast förekommande var smärta (30 %), erytem (27 %) och svullnad (17 %) (25).

Orringer och medarbetare behandlade 44 försökspersoner med ALA-kräm och färgämneslaser på den ena ansiktshalvan med den andra som kontroll. Tre behandlingar gjordes med två veckors intervall. 29 försökspersoner avslutade studien (två fick hyperpigmentering, övriga kom inte eller ville inte fortsätta). Vid 16 veckor sågs ingen signifikant skillnad i antalet komedoner, papler eller pustler mellan behandlad och obehandlad ansiktshalva. Endast ett fåtal övergående biverkningar rapporterades, såsom fjällning och hyperpigmentering (26).

### Ljusbehandling jämfört med lokalbehandling

Några studier jämför olika ljusbehandlingar med lokalbehandling. Den ena, av Pappageorgiou och medarbetare, som är beskriven ovan, visade efter tolv veckors behandling en signifikant förbättring efter blå-rött ljus jämfört med 5 % bensoylperoxid med avseende på inflammatoriska lesioner men inte på komedoner. Ingen uppföljning gjordes (8).

I de övriga studierna sågs ingen skillnad mellan ljusbehandling och lokalbehandling.

I en studie delades försökspersonerna in i tre grupper. En grupp fick färgämneslaser varannan vecka i sex veckor (n = 13), en annan grupp 0,1 % tretinoinkräm och 5 % bensoylperoxid dagligen (n = 13) och en tredje grupp TCA-peeling (triklorättiksyra) efter två veckors daglig användning av 0,025 % retinoidsyrakräm (n = 15). Bedömningen gjordes i slutet av behandlingsperioden, som var tre månader. Man fann ingen signifikant skillnad i resultat mellan de tre behandlingsprotokollen (27). Gold och medarbetare jämförde fyra veckors behandling med blått ljus två gånger per vecka med lokal behandling med 1 % klindamycinlösning två gånger dagligen. Tjugofem försökspersoner (n = 13 klindamycin, n = 12 blått ljus) avslutade efter fyra veckors studie och 18 försökspersoner (n = 9 klindamycin, n = 9 blått ljus) kunde följas upp fyra veckor efter avslutad behandling. Vid fyra veckors uppföljning sågs ingen signifikant skillnad (28).

I en annan studie har blått ljus som gavs två gånger per vecka i fyra veckor (n = 30) jämförts med 5 % bensoylperoxid som gavs två gånger dagligen i fyra veckor (n = 30). Ingen signifikant skillnad på behandlingsresultatet sågs vid två veckors uppföljning (29).



I en annan studie fick försökspersonerna (n = 30) behandla hela ansiktet med bensoylperoxidgel och en ansiktshalva behandlades även med IPL. Vid tre veckors uppföljning sågs ingen signifikant skillnad (30). Slutligen jämfördes effekten av kräm innehållande klindamycin 1 % + bensoylperoxid 5 % (n = 39) med kombinationen färgämneslaser och klindamycin 1 % + bensoylperoxid 5 % (n = 51). Ingen signifikant skillnad kunde ses två veckor efter avslutad behandling (31).

### Referenser

1. Meffert H, Gaunitz K, Gutewort T, et al. Therapy of acne with visible light. Decreased irradiation time by using a blue-light high-energy lamp. *Dermatologische Monatschrift* 1990;176:597–603.
2. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;362:1347–1352.
3. Lloyd JR, Mirkov M. Selective photothermolysis of the sebaceous glands for acne treatment. *Lasers in surgery and medicine* 2002;31:115–120.
4. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* 2000;115:183–192.
5. Mills OH, Kligman AM. Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of acne vulgaris. *Archives of dermatology* 1978;114:221–223.
6. Meffert H, Kölzsch J, Laubstein B, et al. Phototherapie bei Akne vulgaris mit dem Teilkörperbestrahlungsgerät TuR' UV 10. *Dermatol Monatsschr* 1986;172:9–13.
7. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2004;20:266–269.
8. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2000;142:973–978.
9. Kwon HH, Lee JB, Yoon JY, et al. The clinical and histological effect of home use, combination blue–red LED phototherapy for mild to moderate acne vulgaris in Korean patients: a double blind randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2013;168:1088–1094.
10. Na JI, Suh DH. Red Light Phototherapy Alone Is Effective for Acne Vulgaris: Randomized, Single-Blinded Clinical Trial. *Dermatologic Surgery* 2007;33:1228–1233.
11. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *The Lancet* 2003;362:1347–1352.
12. Orringer JS, Kang S, Hamilton, et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2004;291:2834–2839.
13. Wang SQ, Counters JT, Flor ME, et al. Treatment of Inflammatory Facial Acne with the 1,450 nm Diode Laser Alone versus Microdermabrasion Plus the 1,450 nm Laser: A Randomized, Split Face Trial. *Dermatologic surgery* 2006;32:249–255.
14. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, et al. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers in surgery and medicine* 2002;31: 106–114.
15. Jih MH, Friedman PM, Goldberg LH, et al. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;55:80–87.
16. Darné S, Hiscutt EL, Seukeran DC. Evaluation of the clinical efficacy of the 1450 nm laser in acne vulgaris: a randomized split-face, investigator-blinded clinical trial. *British Journal of Dermatology* 2011;165:1256–1262.
17. Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatologic surgery* 2005;31:1290–1296.
18. Yilmaz O, Senturk N, Yuksel, EP, et al Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2011;13:303–307.
19. Orringer JS, Kang S, Maier L, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd: YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;56:432–438.
20. Jung JY, Choi YS, Yoon MY, et al. Comparison of a Pulsed Dye Laser and a Combined 585/1,064 nm Laser in the Treatment of Acne Vulgaris. *Dermatologic Surgery* 2009;35:1181–1187.
21. Choi YS, Suh, HS, Yoon MY, et al. Intense pulsed light vs. pulsed dye laser in the treatment of facial acne: a randomized split face trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010;24:773–780.
22. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* 2000;115:183–192.
23. Pollock B, Turner D, Stringer MR, et al. Topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *British Journal of Dermatology* 2004;151:616–622.
24. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2006;154:969–976.
25. Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *British Journal of Dermatology* 2006;155:608–613.
26. Orringer JS, Sachs DL, Bailey E, et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split face clinical trial of topical aminolaevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *Journal of cosmetic dermatology* 2010;9:28–34.
27. Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2009;11:118–124.
28. Gold MH, Rao J, Goldman MP, et al. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2004;4:64–70.
29. de Arruda LH, Kodani V, Bastos Filho A, et al. A prospective, randomized, open and comparative study to evaluate the safety and efficacy of blue light treatment versus a topical benzoyl peroxide 5% formulation in patients with acne grade II and III. *Anais brasileiros de dermatologia* 2009;84:463–468.
30. Chang SE, Ahn SJ, Rhee DY et al. Treatment of Facial Acne Papules and Pustules in Korean Patients Using an Intense Pulsed Light Device Equipped with a 530 to 750 nm Filter. *Dermatologic surgery* 2007;33:676–679.
31. Karsai S, Schmitt L, Raulin, C. The pulsed dye laser as an adjuvant treatment modality in acne vulgaris: a randomized controlled single blinded trial. *British Journal of Dermatology* 2010;163:395–401.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)