
GENEESMIDDELENBULLETTIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2265 BA Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 16, nr 16

18 november 1982

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ACNE VULGARIS *

De diagnose acne vulgaris is over het algemeen niet moeilijk te stellen. Veel meer problemen echter geeft de behandeling ervan en soms lijkt het alsof er een willekeurige greep wordt gedaan uit het arsenaal van middelen die werkzaam zijn bij acne vulgaris. In dit artikel wordt getracht een overzicht te geven van de geneesmiddelen die op het ogenblik bij de behandeling van acne het meest worden gebruikt en wel aan de hand van de factoren die tot het ontstaan ervan bijdragen. Het is meer een praktisch overzicht dan een volledige opsomming van middelen die voor de behandeling van acne zijn beschreven.¹ Fysische en mechanische methoden zijn in dit artikel buiten beschouwing gebleven.

Acne vulgaris is een aandoening van de talgklierfollikel. Bij de pathogenese spelen de volgende factoren een rol: 1. obstructie van het talgklierkanaal; 2. verhoogde sebumproductie; 3. bacteriële kolonisatie, met name met *Propionibacteria acnes*, van de talgklierfollikel; 4. ontstekingsproces rondom de talgklierfollikel.^{2 3 4} Bij de behandeling van acne kunnen dan ook vier groepen van medicamenten worden onderscheiden:

- Stoffen die de verhoorningsstoornissen, en daarmee de obstructie van het talgklierkanaal, beïnvloeden. Deze zijn: salicylzuur, resorcine, zwavel, benzoylperoxide en tretinoïne (vitamine A-zuur).
- Stoffen die de sebumsecretie verminderen. Hieronder worden gerekend: oestrogenen, anti-androgenen, retinoiden.
- Stoffen die het aantal *P. acnes* in de talgklier doen afnemen. Hieronder vallen: benzoylperoxide, lokaal of oraal toegediende antibiotica.
- Stoffen met een anti-inflammatoire werking. Deze zijn: corticosteroiden (prednison). Ook tetracycline wordt in dit verband wel hiertoe gerekend.

STOFFEN DIE DE VERHOORNINGSSTOORNISSEN BEÏNVLOEDEN

De stoffen uit deze groep veroorzaken een beschadiging van de hoornlaag. Als reactie hierop ontstaat een ontsteking die de mitose-activiteit van de epidermis stimuleert. Dit heeft een versterkte verhoorning en afschilfering ('peeling') tot gevolg waardoor het sebum, respectievelijk de inhoud van comedones, gemakkelijker naar buiten kan treden (keratolytisch, resp. comedolytisch effect).

* Prof. dr W.A. van Vloten, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

Salicylzuur is van oudsher, in wisselende concentraties, in crème, zalf of pasta bij de behandeling van acne gebruikt.

Behalve de keratolytische werking heeft het mogelijk ook antimicrobiële eigenschappen. Lokaal aangebracht geeft het zwellen van de keratine, oedeem van de epidermis en een perivascuair ontstekingsinfiltraat.

De gebruikte concentraties zijn 1-15%. Het keratolytische effect treedt echter pas op bij concentraties boven de 3%. De belangrijkste bijwerking is salicylzuurintoxicatie die kan optreden door resorptie wanneer de stof over grote oppervlakten wordt gebruikt.

Resorcine wordt nog steeds als keratolyticum gebruikt bij acne in een concentratie van 5-15% in crème, zalf of pasta. Meestal wordt resorcine gecombineerd met salicylzuur. Resorcine kan soms op de huid toxische en allergische reacties geven.

Door de komst van andere middelen zoals benzoylperoxide en tretinoïne is er minder behoefte om resorcine te gebruiken.

Zwavel is terug te vinden in het merendeel van de commercieel verkrijgbare middelen tegen acne. Zwavel zou naast het keratolytische effect ook een zwak antibacteriële werking hebben. Combinatie met salicylzuur versterkt het keratolytische effect.

Tegenwoordig wordt zwavel bij acne minder vaak toegepast mede omdat werd aangetoond dat zwavel juist de comedovorming zou stimuleren⁵, hetgeen later echter weer werd tegengesproken.⁶ Verder vinden vele patiënten de geur van zwavel een bezwaar.

Benzoylperoxide is een kristallijne stof die slecht oplosbaar is in water en minerale olie. Het is stabiel bij kamertemperatuur maar kan onverwerkt gemakkelijk ontvlammen en exploderen bij verwarming of wrijving. Bij toepassing van benzoylperoxide bevattende preparaten dient men er verder op bedacht te zijn dat deze gekleurd textiel kunnen doen verbleken.

Benzoylperoxide heeft een sterk oxyderende werking. Bij lokale toediening treedt na 10-14 dagen schilfering op van de huid doordat er dehiscentie van de keratine ontstaat.

Door zijn oxyderende eigenschappen

wordt aan benzoylperoxide ook een werking op anaërobe kiemen toegeschreven: na lokaal gebruik bij acne is er althans een afname van het aantal P. acnes (een anaërobe bacterie) te meten. Tevens treedt een duidelijke vermindering op van de vrije vetzuren in de oppervlaktelipiden.⁷

Er werden inmiddels vele klinische studies gepubliceerd over het effect van benzoylperoxide bij acne vulgaris.^{7 8 9} Hieruit blijkt dat de gelvorm een wat beter effect zou hebben dan de lotion.⁹ Bovendien zou twee weken lokale behandeling met benzoylperoxide hetzelfde effect hebben op P. acnes en de vrije vetzuren in de oppervlaktelipiden als zes weken behandeling met oraal toegediende tetracycline.

Het effect van benzoylperoxide zou kunnen worden versterkt door de toevoeging van zwavel.^{10 11}

Verder zou benzoylperoxide eveneens beter werken indien daarnaast lokaal tretinoïne wordt toegepast.^{4 10} Tretinoïne maakt de huid beter doorgankelijk en heeft een sterker comedolytisch effect dan benzoylperoxide.

Bij gebruik van benzoylperoxide kan een toxische of allergische contactdermatitis optreden¹²; de patiënt dient hierop van te voren te worden geattendeerd.

Benzoylperoxide kan in de apotheek worden verwerkt in bijvoorbeeld carbo-meerslijm, voor te schrijven als *Mucilago benzoylis peroxidii* 5 of 10% FNA.

Tretinoïne (vitamine A-zuur) is een metabooliet van vitamine A. Het heeft met name een comedolytische werking doordat het een verhoogde celproliferatie geeft van het epitheel in de talgklierfollikel. Door verminderde synthese van tonofilamenten zijn de epitheelcellen minder aan elkaar vastgehecht; daarbij treedt dehiscentie op van het keratine waardoor er een minder vaste hoornmassa ontstaat in de comedo.⁴

In het begin van de behandeling ontstaat erytheem van de huid, daarna een versterkte afschilfering. Het lijkt alsof de acne in het begin verergert maar na zes weken treedt dan verbetering op. Het is verstandig dit de patiënten mede te delen. Zonlicht (ultra-violet licht) kan op de met tretinoïne behandelde huid een versterkte zonnebrandreactie geven.

Vanaf 1969 is het gunstige effect van tretinoïne bij acne in verschillende publikaties beschreven^{13 14}; hieruit blijkt bovendien dat de combinatie van tretinoïne en oraal toegediende tetracycline een beter resultaat geeft dan elk van de behandelingen afzonderlijk.¹³

Tretinoïne wordt toegepast in concentraties van 0,025-0,1% in crème of lotion, bijvoorbeeld voor te schrijven als Cremor tretinoïni of Solutio tretinoïni 0,05% FNA.

STOFFEN DIE DE SEBUMSECRETIE VERMINDEREN

Oestrogenen, oraal toegediend, hebben een remmende werking op de sebumsecretie bij mannen en vrouwen.¹⁵

De werking berust op remming van de produktie van androgenen en mogelijk ook op remming van de omzetting van testosteron in het (werkzame) dihydrotestosteron in de huid.

Door de bijwerkingen zoals feminisatie bij mannen en menstratiestoornissen bij vrouwen worden deze middelen eigenlijk niet gebruikt.

Anti-androgenen zijn voor de behandeling van acne sterk in de belangstelling gekomen¹⁵; cyproteronacetaat is daarvan de belangrijkste (Gebu 13 (1979) nr 5).

De werking wordt toegeschreven aan remming van de binding van dihydrotestosteron aan het specifieke receptoreiwit (cytosol) in de celkernen van de talgklier.

Cyproteronacetaat vindt in hoge doseringen wel toepassing onder andere bij de behandeling van hirsutisme en seksuele afwijkingen; daarbij is gebleken dat ook de talgproduktie duidelijk afnam.¹⁶

Cyproteronacetaat komt in lage dosering (2 mg), te zamen met ethinylestradiol (0,05 mg), voor in een anti-conceptiepil (Diane®). Deze pil kan bij de behandeling van acne vulgaris een gunstig additioneel effect hebben. Gezien de bijwerkingen van orale anti-conceptiva en omdat lokale therapie, althans wanneer daarmee kan worden volstaan, de voorkeur verdient, mag deze combinatiepil zeker niet de eerste keustherapie zijn bij acne. Indien de patiënt al orale anticonceptiva gebruikt valt het te overwegen

op bovengenoemde combinatie over te schakelen. In verband met de anti-androgene werkingen (o.a. afname van de spermatogenese en van de libido) is cyproteronacetaat in elk geval niet geïndiceerd voor de behandeling van acne bij mannen.

Anti-androgenen voor lokale applicatie zijn (nog) niet voorhanden.

Retinoïden voor orale toepassing. Van deze synthetische stoffen die eveneens zijn afgeleid van vitamine A heeft voornamelijk het isotretinoïne (13-cis vitamine A-zuur) een sterk remmend effect op de sebumproduktie. In 1979 werd dit middel voor het eerst toegepast bij acne conglobata, waarbij zeer duidelijke verbeteringen werden gezien.¹⁷ Sindsdien wordt dit middel, dat zich nog in de fase van klinisch onderzoek bevindt, gebruikt in 'multicenter trials' om de werking en de optimale dosering te bestuderen. De enige indicatie is acne conglobata. Bijwerkingen van isotretinoïne zijn onder meer: droge lippen, ragaden, droge mond en neus, schilfering van de huid en soms enige haaruitval. In de meeste gevallen weegt de ernst van acne conglobata wel op tegen deze, overigens dosisafhankelijke, bijwerkingen.

Er zijn geen overtuigende bewijzen dat dieetmaatregelen van invloed zijn op de sebumproduktie.

STOFFEN DIE HET AANTAL PROPIONIBACTERIA ACNES VERMINDEREN

Antibiotica. De laatste 25 jaar is *tetracycline* met veel succes gebruikt bij de behandeling van acne, vooral bij de papulopustuleuze vorm.

Het remt de groei van *P. acnes* in vitro en de extracellulaire bacteriële lipase-activiteit waardoor ook de samenstelling van de oppervlaktelipiden verandert. Daarnaast heeft tetracycline ook nog een anti-inflammatoire werking doordat het de chemotaxis van de leukocyten naar de talgklierfollikel remt.¹⁸ Een belangrijke factor voor de werking van tetracycline bij acne is onder meer dat het vooral wordt uitgescheiden in de talgklier en dus ter plaatse een hoge concentratie bereikt.

De doseringsschema's verschillen, maar

algemeen wordt nu, afhankelijk van de ernst van de acne, een aanvangsdosis aanbevolen van 1-1,5 g tetracyclinehydrochloride per dag. Bij de meeste patiënten lukt het dan om na ongeveer twee tot drie weken de dosis te verminderen tot 500 mg per dag. Deze lage dosering kan zonder veel bezwaar langdurig worden gegeven (zoals ook de conclusie luidde van het Amerikaanse 'Ad hoc committee on the use of antibiotics in dermatology').^{19 20} Tetracycline dient bij voorkeur één uur voor of twee uur na de maaltijd, en niet met melk of melkprodukten te worden ingenomen.

Bijwerkingen van tetracycline zijn gering; misselijkheid en diarree komen een enkele maal voor. Het gebruik van dit middel bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen alsmede tijdens de graviditeit, moet worden ont-raden.

Als tweede en derde keus wordt bij ernstige acne ook wel *doxycycline* (100-200 mg per dag) en *erytromycine* (500 mg - 1 g per dag) gegeven.

Men moet erop bedacht zijn dat de tetracyclinen fototoxische reacties kunnen geven. Daardoor zal de behandeling tijdens de wintersport of de zomervakantie soms moeten worden gestaakt. Het in de laatste jaren ontwikkelde *minocycline* geeft een sterkere vermindering van het aantal *P. acnes* dan tetracycline. Dit effect, evenals de vermindering van de vrije vetzuren aan het oppervlak, houdt ook langer aan na staken. Daarenboven geeft minocycline door de grote lipofiliteit een grotere concentratie in de talgklier dan tetracycline.

Minocycline wordt toegediend in een dosering van 100-200 mg per dag. De bijwerkingen zijn te vergelijken met die van de andere tetracyclinen. Wanneer tetracyclinehydrochloride, mits goed gedoseerd, onvoldoende resultaat geeft bij ernstige acne dan zou minocycline te overwegen zijn.^{21 22}

Om bijwerkingen van oraal toegediende antibiotica bij acne te vermijden is gezocht naar vormen voor *lokale applicatie*. De moeilijkheid daarbij was het vinden van een geschikt vehiculum. Bij de lokale toepassing van antibiotica bij acne hebben clindamycine, te-

tracycline en erytromycine nu toepassing gevonden.²³

In Nederland worden tetracycline en erytromycine voor acne niet lokaal gebruikt. Tetracyclinelotion is wegens de sterke gele kleur cosmetisch nauwelijks aanvaardbaar en van erytromycine lotion is de werking niet optimaal. Wel wordt clindamycine als hydrochloride toegepast in een lotion met propyleenglycol en ethanol*. De toepassing is echter alleen te overwegen in gevallen van papulopustuleuze acne als andere lokale behandelingen hebben gefaald.

Bij toediening in deze vorm is de kans op pseudomembraneuze colitis minimaal²⁴, maar is niettemin beschreven.

Benzoylperoxide. De werking van deze stof op de anaërobe *P. acnes* werd reeds vermeld.

STOFFEN MET ANTI-INFLAMMATOIRE WERKING

Aan patiënten met zeer uitgebreide laesies van acne conglobata kunnen corticosteroiden (prednison) oraal worden gegeven, met overigens alle bezwaren van dien. Bij ernstige acne conglobata of cysteuzen acne worden corticosteroiden (o.a. triamcinolonacetonide) ook wel intralaesionaal ingespoten.

Tetracycline, dat naast zijn anti-bacteriële werking ook een remmend effect heeft op de chemotaxis van leukocyten, werd reeds genoemd.

RICHTLIJNEN

Er zijn verschillende middelen die bij de behandeling van acne een gunstige werking hebben. De keuze ervan zal echter niet alleen afhankelijk zijn van de ernst van de afwijkingen maar ook van het huidtype, de klachten en de bereidheid van de patiënt om de behandeling ook regelmatig toe te passen.

Hieruit volgt dat voor iedere patiënt een keuze moet worden gemaakt: een standaardbehandeling is niet te geven.¹ Wel kunnen de volgende algemene richtlijnen als leidraad dienen. Daarbij geldt, zoals eerder is opgemerkt, dat, zolang men met lokale therapie kan

* Gebruikelijke samenstellingen: clindamycine HCl 1% met propyleenglycol 10 ml in alcohol ketonatus 70% tot 100 ml, of clindamycine HCl 1% met alcohol ketonatus 95% 50 ml en water 50 ml

volstaan, dit te verkiezen is boven behandeling met oraal toe te dienen middelen.

Algemeen

Geen speciale dieetmaatregelen.
Wassen met water en zeep is niet bezwaarlijk.

Lichte tot matige vorm van acne vulgaris

Deze vormen worden in principe uitsluitend lokaal behandeld:

- benzoylperoxide in carbomeerslijm (b.v. Mucilago benzoylis peroxidi FNA);
- salicylzuur (5-10%) en resorcine (5-15%) in een crème of pasta;
- tretinoïne (0,025-0,1%) in lotio of crème (b.v. Cremor tretinoïni of Solutio tretinoïni 0,05% FNA).

Papulopustuleuze acne

Voor lokale toediening:

- benzoylperoxide in carbomeerslijm;
- salicylzuur en resorcine in een crème of pasta;
- tretinoïne in lotio of crème;

- clindamycine lotio (met propyleenglycol 10 ml in alcohol ketonatus 70% tot 100 ml of in alcohol ketonatus 95% 50 ml en water 50 ml).

Voor orale toediening:

- tetracycline 1-1,5 g, later 500 mg per dag (eventueel minocycline, doxycycline of erytromycine);
- cyproteronacetaat bij vrouwen (aan wie reeds orale anticonceptiva worden voorgeschreven) in de vorm van Diane®.

Acne conglobata

Voor lokale toediening:

- benzoylperoxide in carbomeerslijm;
- salicylzuur en resorcine in hogere concentraties in crème of pasta;
- tretinoïne in lotio of crème;

Voor orale toediening:

- tetracycline (eventueel minocycline, doxycycline of erytromycine);
- prednison;
- cyproteronacetaat bij vrouwen (aan wie reeds orale anticonceptiva worden voorgeschreven) in de vorm van Diane®.

Literatuur

- ¹ Vloten van, W.A. in: Van huidarts tot huisarts. Acne vulgaris. Ed. E.H. Hermans et al., Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, Stafleu Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij, Leiden 1977.
- ² Cunliffe, W.J. & J.A. Cotterill in: The acnes, clinical features, pathogenesis and treatment. W.B. Saunders, London 1975.
- ³ Cunliffe, W.J. et al. Clin. Exp. Derm. 6 (1981) 461
Acne vulgaris, its aetiology and treatment.
- ⁴ Plewig, G. & A.M. Kligman in: Acne. Morphogenesis and treatment, Springer Verlag, Heidelberg, 1975.
- ⁵ Mills, O.H. & A.M. Kligman Br. J. Dermatol 86 (1972) 620
Is sulphur helpful or harmful in acne vulgaris?
- ⁶ Strauss, J.S. et al. Arch. Dermatol. 114 (1978) 1340
Reexamination of potential comedogenicity of sulphur.
- ⁷ Fanta, D. Hautarzt 29 (1978) 481
Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Benzoylperoxid in der Behandlung der Akne.
- ⁸ Cotterill, J.A. Med. Digest. 22 (1977) 31
Treatment of acne vulgaris by a benzoylperoxidase gel: a controlled study.
- ⁹ Puschmann, M. Hautarzt 33 (1982) 257-265
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsnachweis von Benzoylperoxid.
- ¹⁰ Fulton, J.E. et al. J. Cutan Pathol. 1 (1974) 191
Studies on the mechanism of action of topical benzoylperoxide and vit-A acid in acne vulgaris.
- ¹¹ Vasarinsh, P. Cutis 5 (1969) 65
Benzoylperoxide-sulphur lotions in acne vulgaris.
- ¹² Leyden, J.J. & A.M. Kligman Contact Derm. 3 (1977) 273
Contact sensitization to benzoylperoxide.
- ¹³ Kligman, A.M. et al. Arch. Dermatol. 99 (1969) 469
Topical vitamin A acid in acne vulgaris.

- ¹⁴ Kligman, A.M. et al. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 74 (1975) 111
Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics.
- ¹⁵ Fanta, D. in: Akne. Klinische und experimentelle Grundlage zur Hormontherapie, Springer Verlag, Wien 1978.
- ¹⁶ Ebling, F.J. et al. Br. J. Dermatol. 97 (1977) 371
Effect of cyproteron acetate on hair growth, sebaceous secretion and endocrine parameters in a hirsute subject.
- ¹⁷ Peck, G.L. et al. N. Engl. J. Med. 300 (1979) 329
Prolonged remission of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid.
- ¹⁸ Easterly, N.B. et al. J. Invest. Dermatol. 70 (1978) 51
The effect of antimicrobial agents in leucocyte chemotaxis.
- ¹⁹ Arch. Dermatol. 111 (1975) 1630 Ad hoc committee on the use of antibiotics in dermatology
Systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris: efficacy and safety.
- ²⁰ Sauer, G.C. Arch. Dermatol. 112 (1976) 1603
Safety of long term tetracycline therapy for acne.
- ²¹ Leyden, J.J. et al. Arch. Dermatol. 118 (1982) 19
Tetracycline and minocycline treatment.
- ²² Frost, Ph. et al. Arch. Dermatol. 105 (1972) 681
Phototoxic potential of minocycline and doxycycline.
- ²³ Resh, W. & R.B. Stoughton Arch. Dermatol. 112 (1976) 182
Topically applied antibiotics in acne vulgaris.
- ²⁴ Milstone, E.B. et al. Arch. Dermatol. 117 (1981) 154
Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin.

CORRECTIE

Op pagina 34 van Geneesmiddelenbulletin 16 (1982) nr 8 wordt vermeld dat *hypertensie* voorkomt bij de toediening van amfotericine B als begeleidend verschijnsel bij de koortsreactie; dit moet worden gelezen als *hypotensie*.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne