

Richtlijn

Acneïforme dermatosen / Acne

Richtlijn: Acneïforme dermatosen / Acne

Colofon

Richtlijn Acneïforme dermatosen / Acne

© 2010, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Werkgroep

Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof	dermatoloog, voorzitter werkgroep
Mw. J.A. Boer	huidtherapeut
Drs. R.J. Borgonjen	ondersteuner werkgroep
Dr. J.J.E. van Everdingen	dermatoloog
Mw. M.E.M. Janssen	huidtherapeut
Drs. M. Kerzman	NHG / huisarts
Dr. J. de Korte	dermatopsycholoog
Drs. M.F.E. Leenarts	dermatoloog i.o.
Drs. M.M.D. van der Linden	dermatoloog
Dr. J.R. Mekkes	dermatoloog
Drs. J.E. Mooij	promovendus dermatologie
Drs. L. van 't Oost	dermatoloog i.o.
Dr. V. Sigurdsson	dermatoloog
Mw. C. Swinkels	Hidradenitis Patiënten Vereniging / patiëntvertegenwoordiger
Drs. H.C. de Vijlder	dermatoloog i.o.
Drs. H. van der Zee	dermatoloog i.o.
Drs. E.J. van Zuuren	dermatoloog

Hoofdstukindeling

Algemene introductie	4
Inleiding	8
Epidemiologie	9
Pathofysiologie en micromorfologie	10
Klinisch beeld	11
Diagnostiek	12
THERAPIE	12
■ <i>Zelfzorg bij acne</i>	12
■ <i>Acne en voeding</i>	13
■ <i>Lokale therapie</i>	17
<i>Medicamenteuze therapie</i>	17
<i>Andere lokale therapieën</i>	25
<i>Peeling en microdermabrasie</i>	27
<i>Systemische therapie</i>	29
Samenvatting en matrix therapiekeuze	48
VERGELIJKING TUSSEN DE VERSCHILLENDE VORMEN VAN BEHANDELING WAT BETREFT VOOR- EN NADELEN	48
Bijlage 1	49
■ <i>Zoekactie acne en voeding</i>	49
■ <i>Zoekactie acne en antibiotica (gecombineerd met OR)</i>	49

Algemene introductie

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. Richtlijnen zijn vooral van belang bij zaken waar veel verwarring of onenigheid over bestaat en waar consensus kan bijdragen aan duidelijkheid. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn en de daarvan afgeleide documenten geven aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met acneïforme dermatosen en schenken aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep, waartoe behoren: dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten en huidverpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten, huidverpleegkundigen en patiënten. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond van de werkgroepleden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar (6 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd. Aan dermatologen werd een enquête voorgelegd, waarbij respondenten uitgebreid in de gelegenheid werden gesteld zelf onderwerpen aan te dragen. Tevens werd een focusgroep bijeenkomst georganiseerd. Hieraan namen deel: een huisarts, twee patiënten (een patiënt met acne en een patiënt met hidradenitis suppurativa), van wie één namens de hidradenitis-suppurativa patiëntenvereniging, een huidtherapeute en twee dermatologen. De discussie werd geleid door een professionele discussiegroep leider. Daarbij werden patiëntvertegenwoordigers betrokken om vanuit het patiëntenperspectief ook de ervaren problematiek mee te nemen in de afbakening van de richtlijn (zie resultaten focusgroep discussie).

De werkgroep destilleerde uit de resultaten van de enquête de in de uitgangsvragen zoals in deze richtlijn vermeld. Deze werden onder de werkgroep leden verdeeld. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroep leden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroep leden teksten waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in februari 2010 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Resultaten focusgroep discussie

Er werd gestart met een algemene discussie over waaraan een goede richtlijn dient te voldoen en welke functie deze in de dermatologische praktijk moet vervullen. Alle deelnemers onderschrijven het belang van een richtlijn voor de behandeling van acne, rosacea en hidradenitis suppurativa. In de NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)-standaard wordt voor de behandeling van acne een stappenplan gehanteerd. Dermatologen hebben meer behoefte aan een behandelalgoritme, waarin tot een bepaalde behandeling besloten kan worden afhankelijk van de ernst van de aandoening, in relatie tot leeftijd, geslacht, uitwendige factoren en primaire efflorescenties.

Dat leidt tot een veel grotere individualisering. Patiënten ervaren dat behandeling volgens een richtlijn duidt op een consensus tussen verschillende dermatologen. Dit geeft de patiënt meer vertrouwen in het krijgen van een adequate behandeling.

Nadat deze punten waren bediscussieerd, werden verschillende aspecten van bovengenoemde ziektebeelden besproken. De hoofdpunten die naar voren kwamen waren:

- de diagnosestelling en behandeling van acne en rosacea wordt veelal in de huisartspraktijk gedaan. Hidradenitis suppurativa wordt moeilijker herkend en er zijn weinig succesvolle therapeutische opties bekend. Het tijdstip van doorverwijzing door de huisarts verschilt onderling
- adequate behandeling is vooral voor acne en hidradenitis suppurativa belangrijk om blijvende littekenvorming te voorkomen
- huisartsen zijn terughoudender met voorschrijven van systemische toegediend isotretinoïne. Dit komt vaak vanwege de beperkte ervaring met dit geneesmiddel en de angst voor irreversibele bijwerkingen. Dermatologen neigen naar vroegtijdige behandeling met systemisch toegediend isotretinoïne bij beginnende littekenvorming door acne
- de behandeling van hidradenitis suppurativa is ook voor dermatologen moeilijk, aangezien het tot weinig bevredigende resultaten leidt. Behandeling met 'biologics' is een nieuwere therapeutische optie. Over deze behandeling bestaat echter nog weinig wetenschappelijk bewijs. Ook is onduidelijk wanneer de overstap naar 'biologics' gemaakt zou moeten worden
- huidtherapeuten worden afhankelijk van de bekendheid wel of niet ingezet door huisarts en dermatoloog. Zij zouden een aanvullende rol kunnen spelen in verschillende stadia van de genoemde aandoeningen
- de kwaliteit van leven wordt bij alle acneïforme dermatosen beïnvloed, het meeste bij hidradenitis suppurativa. Men is van mening dat de kwaliteit van leven meer aandacht verdient en expliciet meegenomen zou kunnen worden in de therapeutische beslissing.

De rapportage van de bijeenkomst werd besproken in de eerstvolgende vergadering van de werkgroep acneïforme dermatosen. De hoofdpunten, die uit de focusgroep discussie naar voren zijn gekomen, hebben bij de werkgroepleden tot weinig nieuwe inzichten geleid, maar hebben wel de reeds bestaande ideeën over de formulering van uitgangsvragen bevestigd.

De heterogeniteit van de groep kan als een factor voor de lage opbrengst van nieuwe inzichten aangewezen worden. In een heterogene groep is er minder ruimte om dieper in te gaan op specialistische (dermatologische) problemen, waar men in de praktijk tegenaan loopt. Aan de andere kant is het voordeel van een heterogene groep dat vanuit elke invalshoek het ziektebeeld belicht wordt. Een goede samenwerking tussen patiënt, huisarts, huidtherapeut en dermatoloog legt de basis voor een optimaal behandelingsresultaat en tevredenheid bij alle partijen.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarbij ligt de nadruk op de behandeling. De diagnostiek van acneïforme dermatosen levert zelden problemen op. De verrichte zoekacties zijn tot tenminste 01-01-2009 up-to-date tenzij anders vermeld.

Acne

Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in Cochrane Central, Medline en EMBASE. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen (bijvoorbeeld wat betreft het hoofdstuk 'Epidemiologie') werd verder in de tijd teruggedaan. Daarnaast werden referenties van alle gevonden randomized controlled trials (in het vervolg: RCT's) nagelopen evenals de referenties van de belangrijke overzichtsartikelen. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties, (b) gepubliceerd als 'full paper' en (c) studietype. Met behulp van PICO systematiek is de zoekactie opgebouwd.

Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk deze structuur is gehanteerd, te weten Patiënt (P) – Interventie (I) – Controle (C) – Outcome (O). De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijk onderdeel, de overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag:

- voor de P is de volgende afbakening gebruikt: patiënten met acne vulgaris zonder leeftijdsrestricties
- voor de I: ieder type interventie om acne vulgaris te behandelen; combinatiebehandelingen met verschillende types therapieën werden niet meegenomen
- voor de C: versus placebo, werkzame behandeling (active treatment) of geen behandeling.
- voor de O: de volgende uitkomstmaten:
 - impact op kwaliteit van leven
 - door patiënt beoordeelde veranderingen van de ernst van acne vulgaris
 - door arts beoordeelde verandering in de ernst van acne vulgaris waaronder vielen:
 - globale beoordeling van de arts
 - aantal laesies
 - tijd nodig tot verbetering van de laesies
 - duur van de remissie
 - drop-out rates
 - incidentie van bijwerkingen.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in box I.

Box I: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):

- A1: systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2: gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
- B: gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
- C: niet-vergelijkend onderzoek
- D: mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek:

- A1: onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
- A2: onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en zowel de resultaten van de test als de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B: vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, zonder de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C: niet-vergelijkend onderzoek
- D: mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies:

1. één systematische review (A1) of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2. tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3. één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4. mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje "samenvatting van de literatuur". De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiënten voorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Ook bijwerkingen werden hierin meegenomen, voor zover die niet reeds uit wetenschappelijke literatuur waren gedestilleerd en waarvoor dan wel andere bronnen beschikbaar waren.

Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroep vergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt via het web verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH).

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één keer per jaar de searches te 'updaten' om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijds elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden.

Inleiding

Acne is bij alle rassen een zeer veelvoorkomende huidaandoening bij adolescenten en wordt ook nog vaak gezien bij volwassenen. Het is een aandoening met een relatief grote invloed op de kwaliteit van het leven van de (veelal) jonge patiënten. Een scala aan behandelingen is beschikbaar voor patiënten met acne. Dat heeft niet alleen te maken met de multifactoriële pathogenese, waarop de verschillende middelen aangrijpen, maar ook met de uiteenlopende vormen en met de ernst van de acne.

Acne kan een groot probleem zijn, vooral vanwege de ingrijpende psychosociale gevolgen. Dat heeft ook te maken met de lokalisatie in het gelaat en de leeftijdperiode waarin het voorkomt. Onder 9570 adolescenten bleek 14,1% problematische acne te hebben (Purvis et al. 2004). Tevens is aangetoond dat de emotionele en sociale implicaties van acne vergelijkbaar zijn met die van andere chronische aandoeningen als astma en epilepsie (Mallon et al. 1999). Acne is dus een aandoening die niet onderschat mag worden.

Afbakening onderwerp (definitie)

Wanneer in deze richtlijn gesproken wordt over acne, wordt daarmee over het algemeen de meeste voorkomende vorm, te weten acne vulgaris, bedoeld. Andere vormen van acne (acne conglobata, acne neonatorum en acne cosmetica) zijn buiten beschouwing gelaten. Acne ectopica ofwel acne inversa wordt onder de term hidradenitis suppurativa besproken in het betreffende richtlijndeel.

Uitgangsvragen

Epidemiologie

- hoe vaak komt acne voor?

Pathofysiologie en micromorfologie

- hoe ontstaat acne?

Klinisch beeld

- hoe ziet acne eruit?

Diagnostiek

- hoe wordt de diagnose acne gesteld?
- wanneer wordt aanvullend onderzoek bij acnepatiënten geadviseerd en welk onderzoek is dan geïndiceerd?

Therapie

- welke vormen van zelfzorg zijn zinvol bij acne en worden aanbevolen?
- welke rol spelen voedingsmiddelen in de ontwikkeling en instandhouding van acne vulgaris?
- wat zijn de indicaties voor lokale therapie en welke volgorde van behandeling heeft de voorkeur?
- welke plaats heeft benzyolperoxide in de lokale behandeling van acne?
- welke plaats hebben lokale antibiotica in de behandeling van acne vulgaris?
- welke plaats hebben peelingen en microdermabrasie in de behandeling van acne vulgaris?
- welke plaats hebben licht-, laser- en fotodynamische therapie in de behandeling van acne vulgaris?
- welke plaats hebben lokale retinoïden in de behandeling van acne vulgaris?
- wanneer gaat men over op systemische therapie en welke volgorde heeft de voorkeur?
- welke plaats hebben systemisch retinoïden in de behandeling van acne vulgaris?
- welke plaats hebben systemische antibiotica in de behandeling van acne vulgaris?
- welke plaats hebben orale hormonale anticonceptiva in de behandeling van acne vulgaris?

Literatuur

- Purvis D, Robinson E, Watson P. Acne prevalence in secondary school students and their perceived difficulty in accessing acne treatment. *New Zealand Medical Journal*. 2004;117(1200):U1018
- Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *British Journal of Dermatology*. 1999;140(4):672-6.

Epidemiologie

Acne komt voor bij 85% van mensen tussen het 12e en 24e levensjaar (White et al. 1998). Na de tienerjaren neemt de prevalentie van acne sterk af naar ongeveer 5%. Bij vrouwen komt acne op volwassen leeftijd vaker voor dan bij mannen. In de regel is acne een op zichzelf staande aandoening van milde tot matige ernst. Acne kan in uitzonderlijke gevallen samenhangen met andere aandoeningen zoals het XYY-chromosoom genotype en endocrinopathieën zoals het polycysteus ovarium syndroom.

Conclusie

Niveau 4	Ook op latere leeftijd is acne een vrij veel voorkomende aandoening. De term jeugdpuistjes is als synoniem dan ook eigenlijk misplaatst. <i>D Mening van de werkgroep</i>
----------	---

Literatuur

- White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998;39: s34-s37.

Pathofysiologie en micromorfologie

Acne is een multifactoriële aandoening van de haarfollikel/talgklier. Talgklierfollikels komen overal op het lichaam voor, behalve in de handpalmen en op de voetzolen. De dichtheid van de talgklierfollikels en de talgproductie zijn het grootst in het gelaat, op de rug en de borst. De pathogenese van acne is nog niet volledig opgehelderd. Er zijn vier primaire pathogene processen die door middel van een complexe interactie acnelasies veroorzaken (Thiboutot et al. 2009):

- toegenomen talgproductie door de talgklier
- folliculaire kolonisatie met *Propionibacterium acnes*
- veranderingen in het keratinisatieproces
- het vrijkomen van ontstekingsmediatoren in de huid.

Diverse factoren kunnen acne verergeren, zoals endocrinologische factoren en uitwendige mechanische en chemische factoren (Gollnick 2003). De relatie met roken en het wassen met zeep is tot nu toe nooit goed vastgesteld (Firooz et al. 2005, Magin et al. 2005). Voor informatie over voeding en acne wordt verwezen naar het hoofdstuk 'acne en voeding'. Ook tal van geneesmiddelen kunnen acne veroorzaken of verergeren. Behalve androgenen, anabole steroïden en cortison, kunnen diverse geneesmiddelen tot hevige acne leiden, bijvoorbeeld isoniazide en lithiumzouten (Nigen et al. 2003, Valeyrie-Allanore et al 2007, Sharma et al. 1996). De medicamenteus geïnduceerde acne valt zoals gezegd verder buiten de strekking van de richtlijn.

Conclusie

Niveau 3	Diverse factoren kunnen acne verergeren, zoals endocrinologische factoren en uitwendige mechanische en chemische factoren. De relatie met roken en het wassen met zeep is tot nu toe nooit goed vastgesteld. C <i>Gollnick et al. 2003, Firooz et al. 2005, Magin et al. 2005</i>
----------	--

Literatuur

- Thiboutot. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60:s1-50
- Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM et al. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatology*. 2005; 5: 2-4
- 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. *Family Practitioner*. 2005; 22:62-70
- Powell EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 1970; 82: 243-9
- Katsuta Y, Iida T, Inomata et al. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124: 1008-13
- Nagy I, Pivarcsi 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. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124: 931-8
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 49: s1-37
- Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2003 Jun;2(3):278-99
- Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Safety*. 2007;30(11):1011-30
- Sharma VK, Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. *Journal of Postgraduate Medicine*. 1996;42(1):15-22.

Klinisch beeld

Het klinisch beeld van acne is meestal polymorf maar kan monomorf zijn; naast comedonen komen papels en pustels, noduli en cysten voor in wisselende combinaties. Afhankelijk van welke efflorescentie het meest voorkomt kan men verschillende varianten van acne onderscheiden. Milde acne kenmerkt zich door open en gesloten comedonen (comedonenacne). De zwarte kleur van open comedonen wordt veroorzaakt door melaninepigment. Oppervlakkige ontstekingen van de haarfollikels geeft aanleiding tot papels en pustels (acne papulopustulosa). Bij ernstige acne ziet men diepere ontstekingen die tot uiting komen als noduli en cysten (nodulocystische acne en/of acne conglobata). Dit kan aanleiding geven tot onderhuidse fistelgangen en abcessen welke chronisch zijn en aanleiding geven tot lelijke littekens en keloïdvorming.

Acne excoriée (des jeunes filles) wordt vooral gezien bij jonge vrouwen waarbij elk beginnend acne letsel wordt weggekrabd. Naast meer of minder verse krabeffecten leidt dit tot littekens en pigmentverschuivingen. Naast de klassieke vormen kent men ook een aantal bijzondere vormen van acne, zoals acne tarda, acne neonatorum of infantum, acne fulminans en acne venenata. Deze vormen vallen buiten de strekking van de richtlijn.

Conclusie

Niveau 4	Het klinisch beeld van acne vulgaris uit zich als een folliculair probleem. Dat geldt ook voor de varianten van acne vulgaris als acne conglobata, acne ectopica, acne fulminans. De aanwezige comedonen zijn niet altijd macroscopisch zichtbaar. <i>D Mening van de werkgroep</i>
----------	--

Diagnostiek

De diagnose acne vulgaris wordt gesteld op het klinisch beeld. De aanwezigheid van comedonen is een obligaat criterium voor het stellen van de diagnose. Bij aanwezigheid van ook noduli, cysten en infiltraten stelt men de diagnose acne conglobata. Bij acute, heftige acne met koorts, algehele malaise en soms gewrichtsklachten: acne fulminans. Er bestaat geen gestandaardiseerd classificatie- of gradatiesysteem voor acne. Acne wordt daarom vaak op basis van het aantal laesies en de uitbreiding ingedeeld als mild, matig of ernstig. De aanwezigheid van littekens speelt mee in het beoordelen van de ernst van de acne.

Ofschoon een hoge androgeenspiegel bij vrouwen aanwezig kan zijn (Borgia et al. 2004), is het niet zinvol systematisch hormonaal onderzoek te verrichten omdat de relatie tussen een afwijkende labwaarde en een onderliggende hormonale aandoening en/of de ernst van acne ontbreekt (Cibula et al. 2000). Hormonaal onderzoek is alleen aangewezen als een vrouw naast een erg vette huid en veel acneletsels ook menstruatiestoornissen, pijnlijke borsten, overbehairing, overgewicht en/of eventueel haaruitval vertoont. Dat kan bijvoorbeeld wijzen op het polycysteus ovariumsyndroom.

Conclusie

Niveau 3	Ofschoon een hoge androgeenspiegel bij vrouwen een belangrijke factor kan zijn, is het niet zinvol routinematig hormonaal onderzoek te verrichten. C <i>Cibula et al. 2000</i>
----------	---

Aanbeveling

Hormonaal onderzoek is alleen aangewezen als een vrouw naast een erg vette huid en veel acneletsels ook menstruatiestoornissen heeft. Dat kan bijvoorbeeld wijzen op het polycysteus ovariumsyndroom. Andere klachten zoals pijnlijke borsten, overbehairing, overgewicht en / of eventueel haaruitval kunnen hier bij passen.

Literatuur

- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(2):399-404
- Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Dermato Venereologica*. 2004;84(3):201-4.

Therapie

Voor de praktijk is de pathogenese van de acne in hoge mate relevant. Goede uitleg over het beloop, de behandeling en de verwachtingen ten aanzien van acne zijn essentieel.

Zelfzorg bij acne

Bij de behandeling van acne vulgaris spelen niet-medicamenteuze adviezen een minstens zo'n belangrijke rol als medicamenteuze adviezen. Patiënten brengen acne vaak in verband met stress, hygiëne, roken, zweten en seksuele gewoonten. Er is geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat acne wordt verergerd of in stand gehouden door deze factoren. Er bestaat een florerende markt voor vrij (zonder recept) verkrijgbare middelen, welke in wisselende mate soelaas kunnen bieden afhankelijk van de werkzame stof die erin is opgenomen (vaak benzoylperoxide en/of salicylzuur). Per jaar wordt in Nederland voor ruim 15 miljoen euro uitgegeven aan drogisterijartikelen ter bestrijding van acne (Vara Televisie 2004). Ten aanzien van de zelfzorg bij acne zijn een aantal adviezen te geven, welke op de volgende pagina zijn opgenomen:

Veel mensen geloven dat acne te maken heeft met slechte hygiëne, maar hiervoor ontbreekt het wetenschappelijke bewijs (Plewig et al. 2000, Tan et al. 2001)

Acnepatiënten zijn geneigd hun huid overmatig te wassen om de vetheid van de huid te verminderen. Dit kan echter averechts werken en de inflammatoire fase van acne verergeren. Geadviseerd wordt de huid dagelijks mild te wassen met warm water, zonder te schuren of te scrubben (Gollnick et al. 2003)

Ondeskundige manipulatie van comedonen, papels en pustels kan leiden tot littekens en verergering van de inflammatoire laesies

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat zonnebankgebruik een positief effect heeft op acne. Op korte termijn lijkt de zon een gunstig effect te hebben. Zichtbaar licht kan de bacteriën doden en de ontstekingen verminderen. Op een gebruinde huid vallen puistjes bovendien minder op. De zon of de zonnebank verdikken echter de keratinelaag, waardoor makkelijker comedonen ontstaan. (Cunliffe et al. 1989, Goulden et al. 1999)

Een hydraterende crème (moisturizer) kan soms uitkomst bieden bij mensen met een droge huid door het gebruik van lokale keratolytica en/of systemische retinoiden

Zonexpositie tussen de behandeling met chemische peelingen of microdermabrasie moet zoveel mogelijk vermeden worden om de kans op post-inflammatoire hyperpigmentatie te verkleinen

Adviezen ten aanzien van zelfzorg bij acne zijn belangrijk. Een huidtherapeut kan hierbij een rol spelen

Literatuur

- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea, Vol. 3rd edition. New York: Springer Verlag, 2000
- Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 439-45
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1-37
- Cunliffe W. Acne. London: Martin Dunitz, Ltd; 1989
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999; 41: 577-80.

■ Acne en voeding

Uitgangsvraag

Welke rol spelen voedingsmiddelen in de ontwikkeling en instandhouding van acne vulgaris?

Inleiding

De rol van voeding bij acne vulgaris is controversieel. Choi et al. (2005)¹ vonden bijvoorbeeld in een vragenonderzoek onder 103 medisch studenten dat 69,9% denkt dat 'slechte voeding' acne vulgaris verergert, echter onderzoeken uit het verleden lieten tot voor kort geen relatie zien. Mogelijke confounders in studies naar de rol van voeding kunnen daarbij onder andere verschillen in gewicht, BMI, lengte, geboortegewicht, cholesterol, triglyceriden, HDL en glucose waarden zijn. Dit is onderzocht in retrospectief onderzoek van Bataille et al. (2002)¹² onder 1099 twee-eiige tweelingen en 458 een-eiige tweelingen, waarbij vergeleken werd tussen personen met acne vulgaris en zonder acne vulgaris. Er werden daarbij geen significante verschillen gevonden in gewicht, BMI, lengte, geboortegewicht, cholesterol, triglyceriden, HDL en glucose waarden.

Om de rol van voeding bij acne vulgaris boven tafel te krijgen werd er gezocht in Medline, EMBASE en Cochrane CENTRAL. Zoektermen die gebruikt werden, waren acne vulgaris gecombineerd met diet, glycemische index, chocolade, cacao, food, dairy products (milk, margarine, ice cream, cheese, butter), meat, candy, dietary fats (saturated fats), dietary carbohydrates en dietary proteins. Voor de volledige zoekactie wordt verwezen naar de bijlage. Relevante artikelen uit deze zoekactie werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Vervolgens werden deze relevante artikelen full-tekst beoordeeld en samengevat in een evidencetabel (zie evidencetabellen).

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van een systematisch review van Magin et al. (2004). Dit systematisch review is met het CBO-formulier 'systematisch review' beoordeeld, goed bevonden en als basis gebruikt. Magin et al. 2 verrichtten een literatuurzoekactie tot juli 2003; hierna zijn er nog 8 als mogelijk relevant beoordeelde artikelen verschenen.

Samenvatting van de literatuur

In de review, "A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight." van Magin et al. (2004), worden zeven artikelen besproken met betrekking tot de relatie tussen bepaalde voedingsmiddelen en acne vulgaris. Er werden drie trials verricht waarbij deelnemers vergeleken werden die gedurende een bepaalde periode verschillende hoeveelheden chocola of placebo-chocola hadden gegeten. Er werden geen effecten van chocola op acne vulgaris gevonden. De studies waren echter klein van omvang, waren van korte duur, de placeboreep had dezelfde vetsamenstelling als chocola, de acne vulgaris definitie is onduidelijk en er was geen statistische analyse. De andere vier studies waren cross-sectioneel qua opzet en vonden respectievelijk:

- geen effect van suikerconsumptie op acne vulgaris
- een relatie tussen gewicht en acne vulgaris
- geen acne vulgaris in een populatie uit Papua-New Guinea
- een relatie tussen zelfbeoordeelde dieetkwaliteit en acne vulgaris.

Alle studies werden gekenmerkt door methodologische beperkingen. De conclusie van de review luidt dus dat er te weinig bewijs is om een aanbeveling te geven over het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen en acne vulgaris.

Acne vulgaris en voedingssupplementen

Rubin et al. (2008) hebben op basis van een review naar verschillende voedingsbestanddelen met een vermeende positieve invloed op acnelaesies, talgproductie en/of oxidanten een onderzoek uitgevoerd onder vijf patiënten met een supplement dat zoveel mogelijk van deze bestanddelen bevat (omega 3, visolie, zink, selenium, chroom en groene thee extract). Dosering was vier tot één capsule gedurende twee maanden. Een gevalideerd instrument liet zien dat er gemiddeld 24% (20 – 27%) vooruitgang werd geboekt op de mentale, emotionele en sociale toestand. Bij geen enkele patiënt verslechterden de acnelaesies. Gezien de kleine omvang van deze studie wordt deze verder niet meegenomen in de conclusies en aanbevelingen.

Acne vulgaris en melkproducten

Adebamowo et al. (2005) onderzochten in een prospectieve cohortstudie gedurende negen jaar 47.355 vrouwen waarbij in 1989 acne vulgaris werd vastgesteld. Wanneer gekeken werd naar voeding, hadden melk, instant drinkontbijt, sorbet, smeerkaas en cottage cheese een significant hogere prevalentieratio voor ernstige acne vulgaris. Frisdrank, patat, chocola, pizza, vlees en groente hadden geen significant effect op acne vulgaris, evenmin als de hoeveelheid enkelvoudig onverzadigd vet, meervoudig onverzadigd vet, cholesterol en de glycemische index. Er werd een positieve associatie met vitamine D in zowel voeding als supplementen gevonden. De auteurs stellen dat het effect van melkproducten op acne (comedonen) mogelijk berust op hormonen en bioactieve moleculen in melk (producten).

Een ander prospectieve cohortstudie (Adebamowo et al. 2006) onder 6.094 tienermeisjes (9-15 jr) onderschrijft bovenstaande associatie tussen acne vulgaris en melkinname en het gebrek aan een associatie met vet uit zuivel. Dezelfde auteur publiceerde in 2008 een prospectief cohortonderzoek gedurende drie jaar met 4273 tienerjongens welke in 1999 gediagnosticeerd waren met acne vulgaris. In deze studie had magere melk ook een significant hogere prevalentieratio bij acne vulgaris. Hier waren calcium, vitamine D (voeding), totaal vet, type vet en vitamine A (voeding) niet geassocieerd met acne vulgaris; er werd wel een matig positieve associatie aangetoond met vitamine D uit supplementen. Er was wederom geen associatie met chocola, patat en pizza. De uitval in deze studie bedroeg echter 46%.

Acne vulgaris en glycemische index

Kaymak (2007) et al. verrichtten een prospectief cohortonderzoek waarbij een groep van 49 patiënten met acne vulgaris vergeleken werd met 42 gezonde controle personen. Er werd in verloop van tijd gekeken naar onder andere glycemische index, insulineaarden en leptine. Echter de groepen waren onderling niet vergelijkbaar qua samenstelling (o.a. leeftijd, geslacht) en het was onduidelijk of het werkelijk om acne vulgaris ging. Daarom worden er geen uitspraken over deze studie gedaan.

Smith (2006, 2007, 2008) et al. verrichtten een onderzoekerblinde RCT onder 43 mannen met acne vulgaris (langer dan zes maanden bestaand), waarbij verschillen werden bekeken tussen voeding met een lage glycemische index (LG) en voeding met een relatief hoge glycemische index gedurende 12 weken. Na 12 weken was er significant meer verbetering van de inflammatoire en het totaal aantal acnelaesies in de LG groep (respectievelijk -21,9 versus -13,8 in de controlegroep; $p < 0,02$). Tevens was er een significante gewichts- en vetpercentageverlaging in de LG-groep; niet gerelateerd aan de acne verbetering. Ook werd in de LG-groep een lager testosteron en een stijging van de insuline GF (IGF) gemeld. Dezelfde auteur verrichtte als pilot een open studie waarbij 12 mannen gedurende een week een voorgeschreven dieet kregen met een lage of hoge glycemische index. Na een week lieten verschillende endocriene parameters een verschil zien, volgens de auteurs een verklaring voor de acneverbetering bij een voedingspatroon met een lage glycemische index.

Spencer et al. (2009) verrichtten een systematische review waarin de meeste van bovenstaande studies en eerdere studies van matige kwaliteit zijn meegenomen (15 cross-sectionele, 2 case-control en 4 prospectieve cohort studies). Zij concludeerden dat er onvoldoende bewijs was voor een relatie tussen chocola en acne vulgaris, vetinname en acne vulgaris en vetsamenstelling en acne vulgaris. Wat betreft melk(producten) en acne vulgaris was er een positieve associatie tussen melkinname en het risico op acne vulgaris. Regelmatige consumptie van voeding met een hoge glycemische index verhoogd serum insuline concentratie, kon de talgproductie stimuleren, verlaagde het SHBG (sexhormone binding globuline) en verhoogde de androgeenconcentratie en bevorderde daardoor acne vulgaris.

Conclusies

Niveau 3	Ten aanzien van het effect van chocola op acne vulgaris kan er geen eenduidige conclusie worden getrokken. <i>C Magin et al. 2004; Spencer et al. 2009</i>
Niveau 3	Voeding bestaande uit voedingsmiddelen met een hoge glycemische index kan bijdragen aan het instandhouden van acne vulgaris; een voedingspatroon met een lage glycemische index kan bestaande acne vulgaris lesies verminderen. <i>B Smith et al. 2007 ; C Spencer et al. 2009</i>
Niveau 3	Regelmatige melkconsumptie (>1/dg) kan de kans op acne vulgaris verhogen ten opzichte van melk consumptie < 1/wk. <i>C Spencer et al. 2009, Adebamowo et al. 2005, 2006, 2008</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen voor een matig positieve associatie tussen inname van vitamine D uit supplementen en acne vulgaris. Vitamine A en calcium lijken niet van invloed te zijn op acne vulgaris. <i>C Adebamowo et al. 2005, 2006, 2008</i>
Niveau 3	Ten aanzien van het effect van vetinname en vetsamenstelling in de voeding op acne vulgaris kan er geen eenduidige conclusie worden getrokken. <i>C Spencer et al. 2009, Adebamowo et al. 2005, 2006, 2008</i>

Overige overwegingen

Er is nog steeds weinig goed verricht onderzoek voorhanden.

Aanbevelingen

Het bewijs voor de invloed van een bepaald voedingspatroon of specifieke voedingsstof op acne is zeer mager. Er zijn aanwijzingen met bewijsniveau 3 dat een voeding met een hoge glycemische index en melkproducten acne zouden kunnen verergeren. Er ontbreken echter goede eliminatieonderzoeken om deze aanwijzingen te bevestigen of te ontkrachten. Het is daarom op dit moment niet gerechtvaardigd om een bepaalde voeding te adviseren voor patiënten met acne.

Nader kwalitatief beter opgezet onderzoek (gerandomiseerd en geblindeerd) is nodig om exactere uitspraken te kunnen doen wat betreft de waarde voor een acne vulgaris patiënt in het volgen van een bepaald voedingspatroon.

Literatuur

- Choi JM, Kimball AB. Acne beliefs: Fact and fiction. *Cosmetic Dermatology*. 2005;18(8):571-577
- Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: Diet, face-washing and sunlight. *Family Practice*. 2005;22(1); 62-70
- Rubin MG, Kim K, Logan AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids in health and disease*. 2008;7(36)
- Clement A, Adebamowo MD, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. Highschool Dietary intake and teenage acne. *American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):207-214
- Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, Willett WC, Holmes MD. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatology Online Journal*. 2006;12(4):1699-1744
- Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, Willett WC, Holmes MD. Milk consumption and acne in teenaged boys. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):787-793
- Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(5):819-823
- Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86(1):107-115
- Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008;52(6):718-726
- Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *Journal of Dermatological Science*. 2008;50(1):41-52
- Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: A review of the evidence. *International Journal of Dermatology*. 2009;48(4):339-347
- Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;119(6):1317-1322.

■ Lokale therapie

De eerste stap in de behandeling van acne is lokale therapie. Bij onvoldoende effect kan systemische behandeling worden toegevoegd (of worden ingezet als monotherapie). Tevens kan verwijzing naar de huidtherapeut voor zelfzorg en eventuele aanvullende behandeling plaatsvinden. Bijwerkingen van de therapie zijn vanaf het begin aanwezig. In het algemeen nemen zij in de loop van de tijd af.

Medicamenteuze therapie

Benzoylperoxide

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft benzoïlperoxide in de lokale behandeling van acne?

Inleiding

Benzoylperoxide heeft een bactericide, mild keratolytische en sebostatische werking (FTK). Benzoylperoxide is in Nederland verkrijgbaar als hydrogel (5 en 10 %) en als combinatiepreparaat met clindamycine. Bijwerkingen die vermeld worden bestaan uit lokale irritatie van de huid (roodheid, branderig gevoel, jeuk, schilfering en kloven). Sensibilisatie is mogelijk.

In de literatuurdatabases is gezocht naar relevante studies met benzoylperoxide door gebruik te maken van de volgende zoektermen: acne, benzoic acid, benzoyl peroxide, benzoates en dibenzoyl peroxide. Bij het beantwoorden van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology. Hierin werd de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE- instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als uitgangspunt te nemen. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die middelen hebben onderzocht die in Nederland verkrijgbaar zijn. In totaal zijn vier bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag.

Samenvatting van de literatuur

In de richtlijn "Care for acne vulgaris management" van de American Academy of Dermatology (Strauss et al. 2007) is de literatuur onderzocht van 1970 tot en met 2006 en op basis daarvan heeft een expertgroep aanbevelingen geformuleerd over de lokale behandeling met benzoylperoxide. Men geeft aan dat lokaal benzoylperoxide effectief is in de behandeling van acne. Er is te weinig evidence voorhanden om de verschillende beschikbare concentraties te vergelijken. Aangezien lokaal gebruik van benzoylperoxide resistentievorming van *Propioni Acnes* kan tegengaan wordt het vaak gebruikt in combinatie met orale of topische antibiotica. De combinatie van benzoylperoxide met een antibioticum is effectiever dan elke component afzonderlijk.

Zaenglein et al. (2006) gaven aan dat benzoylperoxide het sterkste topische antibacteriële middel is, waarbij tevens geen sprake is van resistentievorming. Benzoylperoxide kan als monotherapie ingezet worden bij inflammatoire acne, echter combinatietherapie met antibiotica is effectiever en zou minder irritatie geven. Bij patiënten met een gevoelige huid zou voor een lage concentratie benzoylperoxide gekozen moeten worden.

Stinco et al. (2007) onderzochten het effect van lokale behandeling met azaleïnezuur, benzoylperoxide en adapalene op de sebumproductie bij 65 patiënten verdeeld over respectievelijk drie groepen. Er werd bijna geen statistisch verschil gevonden tussen de verschillende groepen. Er werd ook geen verschil gezien in therapeutisch effect of bijwerkingen tussen de verschillende groepen.

Langner et al. (2007) onderzochten in een RCT de klinische effectiviteit van twee verschillende behandelingen van acne in het gelaat: (1) een combinatie van clindamycine en benzoylperoxide éénmaal daags en (2) adapalene éénmaal daags. Uit deze gesponsorde studie bleek dat beide behandelingen effectief zijn in de behandeling van acne maar dat de combinatie van clindamycine en benzoylperoxide significant sneller werkzaam is en meer effectief is tegen inflammatoire laesies en het totaal aantal laesies.

Langner et al. (2007) onderzochten tevens in een RCT de klinische effectiviteit van twee combinatiebehandelingen: (1) clindamycine in combinatie met benzoylperoxide 5% éénmaal daags en (2) erythromycine plus zink acetaat tweemaal daags. Uit deze gesponsorde studie bleken beide combinaties effectief in de behandeling van acne, maar dat de combinatie van clindamycine en benzoylperoxide was mogelijk sneller werkzaam is, hetgeen de betrouwbaarheid ten goede kan komen.

Conclusies

Niveau 2	Het gebruik van lokaal benzoylperoxide is effectief in de behandeling van acne vulgaris. <i>B</i> <i>Stinco et al. 2007, Langner 2007, Langner 2007</i> <i>D</i> <i>Zanglein et al. 2006, Strauss et al. 2007</i>
Niveau 4	De combinatie van benzoylperoxide met een antibioticum is effectiever dan elke component afzonderlijk. <i>D</i> <i>Zanglein et al. 2006, Strauss et al. 2007</i>

Overige overwegingen

Benzoylperoxide kan één- tot tweemaal daags worden aangebracht, bij voorkeur 's avonds. De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van acne de benzoylperoxide op het gehele behandelgebied aangebracht dient te worden, niet alleen op de zichtbare laesies. Benzoylperoxide kan haren en gekleurde weefsels verbleken. Bijwerkingen zijn lokaal en mild van aard en variëren van een branderig gevoel tot een droge, rode huid. In de studie van Langner et al. rapporteerden 9,2% van de benzyolperoxide gebruikers dergelijke bijwerkingen.

Aanbevelingen

Lokaal benzoylperoxide wordt 1dd op het gehele behandelingsgebied aangebracht en is één van de middelen die als eerste in aanmerking komt bij de behandeling van acne

Lokaal benzoylperoxide kan, zonder gevaar voor resistentie, langdurig worden gebruikt. Bij irritatie kan overgegaan worden op lagere dosering of applicatie om de dag

Lokaal benzoylperoxide kan, voor zover bekend, zonder gevaar tijdens zwangerschap gebruikt worden

Benzoylperoxide kan in combinatie gebruikt worden met antibiotica, dit zou resistentie doen verminderen en werkzaam zijn dan elke component apart

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de verblekende werking van benzoylperoxide

Literatuur

- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*. 2006;118(3):1188-1199
- Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;21:320-325
- Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single- blind comparison of topical clindamycin + benzoylperoxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(1):122-129
- Langner A, Sheenan-Dare R, Layton A. A randomized, single- blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycine + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(3):311-319
- Kirchik L. Community-based trial results of combination clindamycin 1%--benzoyl peroxide 5% topical gel plus tretinoin microsphere gel 0,04% or 0,1% or adapalene gel 0,1% in the treatment of moderate to severe acne. *Cutis*. 2007;80(1 Suppl):10-14
- Farmacotherapeutisch Kompas. Online beschikbaar op www.fk.cvz.nl.

Lokale retinoïden

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben lokale retinoïden in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

Retinoïden zijn derivaten van vitamine A. In Nederland zijn twee lokale retinoïden beschikbaar, adapaleen en tretinoïne. Retinoïden zijn comedolytisch, normaliseren het keratinisatieproces en hebben anti-inflammatoire eigenschappen. Bij de behandeling met lokale retinoïden is het gangbaar dat de retinoïden op het hele behandelgebied worden opgebracht en niet alleen op de laesies.

In de literatuurdatabases is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de volgende zoektermen; acne vulgaris, topical retinoids, tretinoin, adapalene. Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology. Hiervoor is de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als uitgangspunt te nemen. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die middelen hebben onderzocht die in Nederland verkrijgbaar zijn. In totaal zijn zeven bronnen geïnccludeerd die van voldoende methodologische kwaliteit waren en betrekking hadden op de uitgangsvraag.

Samenvatting van de literatuur

In de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology (Strauss et al. 2007) is de literatuur samengevat van 1970 tot en met 2006 en op basis daarvan heeft een expertgroep aanbevelingen geformuleerd over de lokale behandeling met retinoïden. Men geeft aan dat topicale retinoïden belangrijk zijn bij de behandeling van acne. De effectiviteit en tolerantie van lokale retinoïden is onderzocht in 15 studies¹. Tussen de beschikbare lokale retinoïden (tretinoin, adapalene, tazarotene en isotretinoin) zijn geen duidelijke verschillen aangetoond qua effectiviteit. De concentratie, de toedieningswijze en draagmiddel van de retinoïden kunnen van invloed zijn op de tolerantie.

Thielitz et al. (2007) onderzochten in een RCT welke rol adapalene gel 0,1% als onderhoudsbehandeling kan spelen bij het onder controle houden van het aantal microcomedonen na een combinatiebehandeling bestaande uit benzoylperoxide 2,5% gel en adapalene 0,1% gel. In het onderzoek hebben 49 patiënten deelgenomen aan de onderhoudsfase. De uitkomst is dat het aanbrengen van adapalene 0,1% gel éénmaal daags óf om de dag helpt bij het onder controle houden van het aantal microcomedonen gedurende een onderhoudsbehandeling van twaalf weken. De patiënten hebben in die periode geen bijwerkingen ervaren.

Thielitz et al. (2008) publiceerden een evidence based review over het gebruik van topicale retinoïden bij de behandeling van acne. Zij concludeerden dat alle topicale retinoïden effectief zijn bij de behandeling van matig ernstige acne maar dat zij onderling wel verschillen in effectiviteit en tolerantie. Tazarotene 0,1% is effectiever dan tretinoïne 0,025% gel / 0,1% microsphere gel of adapalene 0,1% gel / crème. Adapalene 0,1% is even effectief als tretinoïne 0,025% of tretinoïne microsphere 0,1% gel, tretinoin 0,05% crème en isotretinoin 0,05% gel. Maar Adapalene 0,1% wordt significant beter getolereerd dan tazarotene 0,1% gel, tretinoïne 0,025% en tretinoïne 0,05% gel, tretinoïne 0,05% crème, tretinoïne microsphere 0,1% gel en isotretinoïne 0,05% gel. De bijwerkingen zijn grotendeels lokaal en betreffen roodheid, droogheid, jeuk en stekend gevoel. De mate waarin de bijwerkingen voorkomen zijn afhankelijk van de concentratie en samenstelling van het product.

¹ (Christiansen et al. 1974; Krishnan 1976; Chalker et al. 1987; Shalita et al. 1996; Clucas et al. 1997; Cunliffe et al. 1997; Dunlap et al. 1998; Galvin et al. 1998; Grosshans et al. 1998; Ionnides et al. 2002; Katika 2000; Shalita et al. 1999; Ellis et al. 1998; Webster et al. 2001; Lucky et al. 1998)

The Cochrane collaboration bereidt een review voor over de effectiviteit van de behandeling met lokale retinoiden bij acne (Naito et al. 2008). Zij geven aan dat lokale retinoiden effectief zijn bij de behandeling van acne. De lokale retinoiden zijn eveneens effectief als onderhoudsbehandeling. Daarnaast kan de behandeling met lokale retinoiden het gebruik van antibiotica minimaliseren. 'The Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group' is deze mening ook toegedaan (Thiboutot et al. 2009).

Pariser et al. (2008) verrichtten bij 202 patiënten een RCT om de effectiviteit en tolerantie tussen het dagelijks gebruik van adapalene 0,1% gel en tazarotene 0,1% crème gedurende 12 weken te vergelijken. De resultaten tonen aan dat beide middelen even effectief zijn in het reduceren van het totale aantal laesies. Adapalene 0,1% gel heeft iets minder bijwerkingen.

Thiboutot et al. (2008) hebben in een RCT de effectiviteit en tolerantie van een nieuwe, hogere concentratie van adapalene bij de behandeling van acne vulgaris onderzocht. Zij vergeleken adapalene 0,3% gel met tazarotene 0,1% gel. Aan het onderzoek hebben 172 patiënten deelgenomen. Uitkomst was dat adapalene 0,3% gel even effectief is als tazarotene 0,1% gel maar beter wordt getolereerd dan tazarotene 0,1% gel. In het onderzoek wordt daarom aangegeven dat adapalene 0,3% gel een goed alternatief voor tazarotene 0,1% gel is. De beschikbaarheid van twee concentraties van adapalene gel geeft artsen meer mogelijkheden bij het doseren.

Conclusies

Niveau 1	Lokale retinoïden zijn effectief in de behandeling van acne vulgaris. A2 <i>Thiboutot et al. 2000; Pariser et al. 2008</i> D <i>Strauss et al. 2007; Naito et al. 2008; Thiboutot et al. 2009</i>
Niveau 1	Alle lokale retinoïden zijn effectief bij de behandeling van milde tot matig-ernstige acne. Mogelijk heeft adapalene minder bijwerkingen. A2 <i>Thiboutot et al. 2008; Pariser et al. 2008</i> D <i>Thielitz et al. 2008</i>
Niveau 1	De bijwerkingen van lokale retinoïden zijn lokaal en zijn afhankelijk van de concentratie en toedieningswijze/draagmiddel van het product. A2 <i>Thiboutot et al. 2008; Pariser et al. 2008</i> D <i>Strauss et al. 2007; Thielitz et al. 20; Naito et al. 2008; Thiboutot et al. 2009.</i>
Niveau 3	Lokale retinoïden zijn waarschijnlijk ook effectief bij de onderhoudsbehandeling van acne vulgaris. B <i>Thielitz et al. 2007</i> D <i>Naito et al. 2008; Thiboutot et al. 2009; Mening van de werkgroep</i>

Overige overwegingen

- Lokale retinoïden worden bij voorkeur éénmaal daags 's avonds opgebracht in verband met de mogelijke lichtgevoeligheid. Bij het starten van de behandeling met lokale retinoïden kan in het geval van irritatie worden overgegaan op een applicatie om de dag. Later kan de patiënt dan eventueel alsnog overgaan naar eenmaal daags applicatie
- Het gebruik van lokale retinoïden wordt afgeraden tijdens de zwangerschap vanwege hun mogelijke teratogene bijwerkingen
- De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van acne de lokale retinoïden op het gehele behandelgebied aangebracht dienen te worden, niet alleen op de zichtbare laesies. Hierdoor worden naast de zichtbare comedonen en inflammatoire laesies ook de klinisch niet zichtbare microcomedonen mee behandeld. In alle trials waarin lokale retinoïden zijn onderzocht is dat ook de gebruikelijke manier van applicatie geweest
- Uit een aantal onderzoeken kan worden geconcludeerd dat adapalene mogelijk beter wordt getolereerd omdat het tot minder bijwerkingen zou leiden. De werkgroep wil hier echter de kanttekening bij plaatsen dat de sponsoring van deze onderzoeken hier mogelijk op van invloed kan zijn geweest en is van mening dat op dit moment nog geen voorkeur voor het soort lokale retinoïd kan worden uitgesproken
- Evenals benzoylperoxide kunnen lokale retinoïden gecombineerd worden met zowel lokale als orale antibiotica.

Aanbevelingen

Lokale retinoïden zijn één van de middelen die als eerste in aanmerking komen bij de behandeling van milde tot matig ernstige acne vulgaris

Lokale retinoïden worden bij voorkeur éénmaal daags 's avonds opgebracht

Bij het starten van de behandeling met lokale retinoïden kan bij irritatie worden overgegaan op een applicatie om de dag

Lokale retinoïden dienen op het gehele behandelgebied aangebracht te worden

Lokale retinoïden kunnen ingezet worden als onderhoudsbehandeling

Tijdens de zwangerschap dient een behandeling met lokale retinoïden te worden vermeden

Literatuur

- Naito A, Ovaisi A, Ovaisi S, Roberts IG. Topical retinoids for acne vulgaris (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;3. . Art. No.: CD007299
- Thielitz A, Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne - an evidence-based overview. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2008;6:1023-103
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007;56:651-663
- Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0,1%. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007;21(6):747-753
- Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0,3% gel compared to tazarotene 0,1% gel in the treatment of acne vulgaris. Journal of Drugs in Dermatology. 2008;7(6 Suppl):S3-10
- Thiboutot D. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60:S1-50
- Pariser D, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Adapalene 0,1% gel compared to tazarotene 0,1% cream in the treatment of acne vulgaris. Journal of Drugs in Dermatology. 2008;7(6 Suppl):S18-23.

Antibiotica

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben antibiotica in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

Lokale antibiotica hebben een anti-inflammatoire en anti-bacteriële werking en worden ingezet bij matig ernstige tot ernstige inflammatoire acne. Verkrijgbaar zijn erythromycine gel en lotion (1-4%) en clindamycine lotion (1%). Een systemische behandeling van acne wordt toegepast als een plaatselijke behandeling niet voldoende is en als het gevaar van littekenvorming bestaat. In de regel wordt een systemische behandeling gecombineerd met een plaatselijke behandeling. Een systemische behandeling van acne kan uit antibiotica per os (tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycine, trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim en azithromycin) bestaan.

In Medline (tot november 2008), Embase (tot oktober 2008) en Cochrane Central is gezocht naar systematische reviews, 'grand RCT's' en RCT's door gebruik te maken van de zoektermen beschreven in de bijlage.

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' (2007) van de American Academy of Dermatology. In deze richtlijn is de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als uitgangspunt te nemen. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na 2006. Alleen studies die middelen hebben onderzocht die in Nederland verkrijgbaar zijn, zijn geïnccludeerd. In totaal zijn twaalf studies geïnccludeerd die betrekking hadden op de uitgangsvraag en van voldoende methodologische kwaliteit waren.

Samenvatting van de literatuur

De richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology (Strauss et al. 2007) heeft literatuur van 1970 tot en met 2006 samengevat en op basis daarvan heeft een expertgroep aanbevelingen geformuleerd over de lokale behandeling met antibiotica. Men geeft aan dat lokale antibiotica effectief zijn bij de behandeling van acne. In 15 studies² is de effectiviteit en tolerantie van lokale antibiotica onderzocht. De afgenomen gevoeligheid voor antibiotica bij acne-patiënten zou het gebruik van deze medicatie als enige behandelvorm kunnen beperken.

In de richtlijn worden lokale antibiotica vooral aanbevolen bij de behandeling van lichte inflammatoire acne. De medicatie wordt goed getolereerd maar geeft soms lichte huidirritatie en branderigheid. Ook is het gebruik van alleen lokale antibiotica geassocieerd met de ontwikkeling van bacteriële resistentie. Een combinatiebehandeling van lokale retinoïden en lokale erythromycine of clindamycine is effectiever dan het afzonderlijk gebruiken van deze middelen. Combinatie van clindamycine of erythromycine met benzoylperoxide voorkomt of reduceert de bacteriële resistentie

Zaenglein et al. (2006) beamen in een review met aanbevelingen van experts de aanbevelingen van de richtlijn; bacteriële resistentie komt vaak voor, met name in situaties van langdurig gebruik of zonder de combinatie met benzoylperoxide. Om die reden worden lokale antibiotica niet meer als monotherapie aanbevolen.

Schlessinger et al. (2007) beschreven in twee fase III (vier armen) studies en één RCT (vergelijking CLIN/RA met clindamycine) de effectiviteit en veiligheid van CLIN/RA gel (= clindamycine 1,2% en isotretinoïne 0,025%). De vier armen bestonden uit: CLIN/RA gel, clindamycine 1,2%, isotretinoïne 0,025% en placebo CLIN/RA gel. In totaal deden 4.550 patiënten mee, onderverdeeld over studie één, twee (vier-armen-studies) en drie (RCT). De interventie bestond uit het éénmaal daags opbrengen van de CLIN/RA gel (tegen bedtijd, na het wassen van het gezicht). Op vijf momenten werden de patiënten geëvalueerd: bij aanvang, in week twee, vier, acht en twaalf.

² (Bernstein et al. 1980; Jones et al. 1981; Prince et al. 1981; Leshner et al. 1985; Pochi et al. 1988; Dobson et al. 1980; Mills et al. 2002; Padilla et al. 1981; Thomas et al. 1982; Shalita et al. 1984; Leyden et al. 1987; McKenzie et al. 1981; Kuhlman et al. 1986; Becker et al. 1981; Ellis et al. 1988)

Evaluaties werden onafhankelijk gemaakt met de Evaluator's Global Severity Score (EGSS) zonder kennis van de basis score. Er waren geen significante verschillen in elke studie tussen de behandelgroepen wat betreft gemiddelde leeftijd (19), geslacht en ras. De belangrijkste uitkomstmaten waren voor studie één en twee een gemiddeld percentage verandering van het aantal ontstoken laesies, het aantal niet-ontstoken laesies, het totaal aantal laesies en het percentage patiënten die schoon of bijna schoon waren. Uitkomstmaat voor studie drie was meer dan twee graad verbetering op de EGSS. Bij elk bezoek werd daarnaast gelet op de aanwezigheid en ernst van: vervelling, roodheid, jeuk, branderigheid en prikkend, stekend gevoel op een schaal van nul (niet) tot drie (ernstig).

Uit studie één en twee bleek dat het hoogste percentage patiënten die in week twaalf 'schoon' of 'bijna schoon' scoorden op basis van de EGSS uit de CLIN/RA groep (21%) kwamen. Uit studie drie bleek dat gebruik van de CLIN/RA gel significant beter was dan clindamycine. Deze conclusie gold op basis van alle effectmaten: 41 % van de patiënten scoorde 'schoon' of 'bijna schoon' op basis van EGSS vergeleken met 34% (p= 0,002). Zowel het gemiddelde als het mediaan percentage van het verminderde aantal laesies waren significant beter in de CLIN/RA groep dan in de clindamycine groep voor ontstoken laesies (gemiddeld 61% versus 45%), niet-ontstoken laesies (gemiddeld 50% versus 41%) en het totaal aantal laesies (gemiddeld 54% versus 47%; p< 0,001; CLIN/RA versus allemaal).

Het aantal patiënten dat minstens één bijwerking rapporteerde was ongeveer gelijk onder alle drie de groepen (CLIN/RA gel: 27%; Clindamycin phosphate 1.2%: 22%; Tretinoin 0,025%: 27% en vehicle: 22%). Van de niet-serieuze bijwerkingen rapporteerden 614 patiënten milde, 309 patiënten matige en 40 patiënten ernstige bijwerkingen. Zestien patiënten rapporteerden serieuze bijwerkingen. Geen van deze zestien serieuze bijwerkingen waren gerelateerd aan de studiemedicatie.

'The Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group' geven ook aan dat lokale antibiotica niet gebruikt moeten worden als monotherapie. Daarnaast zou het tegelijk gebruiken van lokale en orale antibiotica vermeden moeten worden omdat het risico op bacteriële resistentie dan zal toenemen. Zij adviseren juist wel een combinatie met lokale retinoïden omdat het de effectiviteit vergroot. Zij zijn van mening dat lokale antibiotica niet gebruikt moeten worden als onderhoudsbehandeling maar dat gekozen zou moeten worden voor lokale retinoïden, waarbij benzoylperoxide toegevoegd kan worden wanneer een antimicrobieel effect gewenst is. Lokale antibiotica zouden een beperkte periode gebruikt moeten worden en men geeft aan dat na zes tot acht weken het effect geëvalueerd moet worden. Men zou de behandeling met lokale antibiotica moeten staken wanneer geen of minimale verbetering is opgetreden. Wanneer de patiënt een recidief krijgt, zou indien mogelijk hetzelfde antibioticum gebruikt moeten worden waarmee eerder een goed resultaat is bereikt (Thiboutot et al. 2009).

Conclusies

Niveau 3	<p>Lokale antibiotica (clindamycine en erythromycin) zijn effectief bij de behandeling van acne.</p> <p><i>B</i> <i>Schlessinger et al. 2007</i> <i>D</i> <i>Strauss et al. 2007, Thiboutot et al. 2009</i></p>
Niveau 3	<p>Lokale antibiotica worden goed getolereerd maar geven soms milde huidirritatie en branderigheid.</p> <p><i>B</i> <i>Schlessinger et al. 2007</i> <i>D</i> <i>Zaenglein et al. 2006</i></p>
Niveau 4	<p>Het gebruik van alleen lokale antibiotica kan leiden tot de ontwikkeling van bacteriële resistentie.</p> <p><i>D</i> <i>Strauss et al. 2007, Thiboutot et al. 2009</i></p>

Niveau 4	Een combinatiebehandeling van lokale benzoylperoxide of lokale retinoïden en lokale erythromycine of clindamycine is meer effectief dan het afzonderlijk gebruik van deze middelen. <i>D</i> <i>Zaenglein et al. 2006, Strauss et al. 2007, Thiboutot et al. 2009</i>
----------	--

Overige overwegingen

- De behandeling met lokale antibiotica zou na zes tot acht weken geëvalueerd moeten worden om de effectiviteit, bijwerkingen (zoals huidirritatie) en therapietrouw vast te stellen. Als nauwelijks sprake is van verbetering zou de behandeling heroverwogen moeten worden. Is echter een verbetering zichtbaar dan is de werkgroep van mening dat men vier tot zes maanden de behandeling kan continueren om vervolgens over te gaan op een onderhoudsbehandeling met benzoylperoxide of retinoïden lokaal
- Lokale antibiotica dienen in principe altijd gecombineerd te worden met lokale retinoïden om de microcomedonen te behandelen en/of met benzoylperoxide of zink om resistentie te voorkomen. De klinische relevantie daarvan is echter nog onduidelijk. Ook om deze reden wordt een combinatie van lokale en systemische antibiotica afgeraden
- Lokale antibiotica worden meestal éénmaal daags op het gehele behandelgebied aangebracht
- Het gebruik van lokale erythromycine tijdens de zwangerschap is toegestaan. Over de behandeling van lokale clindamycine tijdens de zwangerschap bestaat onvoldoende duidelijkheid.

Aanbevelingen

Lokale antibiotica zijn één van de eerste middelen die in aanmerking komen bij de behandeling van acne vulgaris met een duidelijke inflammatoire component, altijd in combinatie met lokale retinoïden of benzoylperoxide

Lokale antibiotica worden bij voorkeur eenmaal daags opgebracht en dienen op het gehele behandelgebied aangebracht te worden

Bij het gebruik van lokale antibiotica moet rekening gehouden worden met mogelijke bacteriële resistentie. De klinische relevantie van de bacteriële resistentie is echter nog onduidelijk

Het gebruik van lokale erythromycine tijdens de zwangerschap is toegestaan

De behandeling met lokale antibiotica zou na zes tot acht weken geëvalueerd moeten worden om de effectiviteit, bijwerkingen (zoals huidirritatie) en therapietrouw vast te stellen

Na een behandeling van vier tot zes maanden met lokale antibiotica moet overwogen worden de behandeling te stoppen

Literatuur

- Schlessinger J, Menter A, Gold M, Leonardi C, Eichenfield L, Plott RT, et al. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0,025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2007;6(6):607-615
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56:651-663
- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management *Pediatrics*. 2006;118(3):1188-1199
- Thiboutot DM. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60:S1-50.

Andere lokale therapieën

Lichttherapie

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben licht-, laser- en fotodynamische therapie in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

De laatste jaren wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van lichttherapie bij de behandeling van acne. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende laser- en lichtbronnen, waaronder Intense Pulsed Light, pulsed dye laser (PDL), infrarood diode laser, Nd-Yag laser en de breed spectrum continue golf zichtbare lichtbronnen (blauw licht/rood licht), al dan niet gecombineerd met een exogeen toegediende fotosensitieve stof: fotodynamische therapie (PDT).

Het veronderstelde werkingsmechanisme van lichtbehandeling is fothermische verhitting van de talgklieren en fotochemische inactivatie van acne-patiënten door middel van ingrijpen op de fotosensitieve coproporphyrines en protoporphyrines die de acne-patiënt van nature in kleine hoeveelheden produceert. Het laatste mechanisme wordt versterkt door het cutaan appliceren van precursors van de fotosensitieve porfyrynes (5-aminolevulinezuur (ALA) en methylaminolevulinezuur (MAL)). Door bovenstaande mechanismen induceren fotoimmunologische reacties wat zal leiden tot een verbetering van acne (Ros et al. 2005).

In de literatuur is gezocht naar bewijs voor bovenstaande behandelingen door gebruik te maken van de volgende zoektermen: clinical trial, acne, acne vulgaris, acne vulgaris/therapy, light, laser, intensified pulsed light, photodynamic therapy. Er is bij de selectie geen beperking in talen of in periode gehanteerd.

Bij het beantwoorden van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van een review-artikel van Hædersdal et al. (20081). Het artikel scoort "voldoende" op het CBO beoordelingsinstrument voor systematische reviews. In de review is literatuur tot en met maart 2007 bestudeerd. Daarnaast zijn relevante RCT's gepubliceerd na maart 2007 tot maart 2009 meegenomen. In totaal zijn vier bronnen geïnccludeerd die betrekking hadden op de uitgangsvraag en van voldoende methodologische kwaliteit waren.

Samenvatting van de literatuur

In het review-artikel "Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris" van Haedersdal et al. (20081) is de literatuur samengevat tot en met maart 2007. Er zijn in totaal zestien randomized clinical trials en zes controlled trials geïnccludeerd en op basis daarvan concluderen de auteurs dat behandelingen met laser- en lichtbronnen en fotodynamische therapie een goed korte termijn effect (tot twaalf weken) kan hebben op acne vulgaris, met de meeste consistente uitkomsten voor fotodynamische therapie. De follow-up-duur van patiënten in deze 22 trials is maximaal twaalf weken. Intensified Pulsed Light, rood licht en blauw licht gecombineerd met MAL of ALA (fotodynamische therapie) lijkt beter te zijn dan behandeling met respectievelijk Intensified Pulsed Light, rood licht en blauw licht alleen (Yeung 2007, Rojanamatin 2006, Santos 2005, Hörfelt 2006, Hongcharu 2000, Pollock 2004, Goldman 2003).

In twee trials wordt lichtbehandeling met conventionele behandeling vergeleken. In een studie van Gold et al. (2005) wordt de behandeling met blauw licht tweemaal per week vergeleken met lokaal clindamycine tweemaal per dag gedurende vier weken, waarna de inflammatoire acne laesies respectievelijk 36% en 14% waren verminderd. In een artikel van Papageorgiou et al. (2000) wordt behandeling met rood-blauw licht vergeleken met behandeling met lokaal benzoylperoxide. Dagelijks behandeling met gemixed rood-blauw licht gedurende twaalf weken geeft significant meer reductie van inflammatoire acne laesies in vergelijking tot dagelijks lokaal benzoylperoxide (76% versus ongeveer 58%). In geen van de 22 studies worden laserbronnen onderling en laserbronnen met lichtbronnen vergeleken. In de studie van Papageorgiou et al. (2000) wordt dagelijkse behandeling met rood-blauw licht ook vergeleken met blauw licht. Na vier en acht weken follow-up is behandeling met rood-blauw licht significant beter, na twaalf weken is het verschil in verbetering niet meer significant (76% versus ongeveer 63%).

In één studie wordt MAL-PDT met ALA-PDT vergeleken (Wiegell et al. 2006). Er wordt een vergelijkbaar resultaat gezien in reductie van inflammatoire laesies (59% versus 57%). Er is geen verschil in pijnbeleving tijdens de behandeling. Beschreven bijwerkingen van behandelingen met laser en licht en fotodynamische therapie kunnen pijn, erytheem, oedeem, crustae, hyperpigmentatie en pustulaire erupties zijn. De bijwerkingen zijn veelal reversibel, en zijn het ergst bij fotodynamische therapie.

In de RCT beschreven door Uebelhoer et al. (2007) wordt behandeling van acne vulgaris met diode laser (1450nm) met hoge fluence vergeleken met lage fluence. De reductie van acne laesies bij beide behandelingen is hoog (57,6% versus 49,8%). De pijnklachten bij low fluence lijken iets lager. Chang et al. (2007) vergelijken (1) Intensed Pulsed Light gecombineerd met dagelijks benzolperoxide met (2) alleen het gebruik van dagelijks benzoylperoxide. De studie bevindt geen significante verschil in reductie van acne laesies.

In RCT's van Akaraphanth et al. (2007) en Haedersdal et al. (20082) wordt de behandeling van acne met fotodynamische therapie met blauw licht en fotodynamische therapie met long-pulsed dye laser (long-PDL) vergeleken met respectievelijk blauw licht en long-PDL. Bij een follow-up van zes weken gaven vier behandelingen met fotodynamische therapie met blauw licht een reductie van acne laesies met 71% ten opzichte van 57% na vier behandelingen met alleen blauw licht. Een behandeling van fotodynamische therapie in combinatie met long-PDL resulteerde in een significant grotere reductie van acne laesies dan een behandeling met alleen long-PDL, bij een follow-up van twaalf weken (70% versus 50%). Bij de groep die behandeld werd met fotodynamische therapie werd meer pijn tijdens en meer roodheid en pustels na de behandeling gerapporteerd. De resultaten zijn vergelijkbaar met het review-artikel: behandelingen met laser en lichtbronnen resulteren in een significante vermindering van acne laesies. Fotodynamische therapie geeft een grotere verbetering maar heeft meer bijwerkingen dan alleen het gebruik van een laser- en lichtbron.

In 2009 is er een literatuur review gepubliceerd door Taylor et al. waarin specifiek gekeken is naar het effect van verschillende variabelen op de effectiviteit en bijwerkingen van PDT bij de behandeling van acne vulgaris. Op basis van 5 RCTs, 12 controlled trials, 2 case reports en 2 abstracts werden de volgende conclusies getrokken: PDT na een korte incubatietijd van ALA of MAL (90 minuten of minder), gebruikmakend van een breed spectrum continue golf lichtbron met behandelingsintervallen van 2 tot 4 weken met in totaal 2 tot 4 behandelingen geeft het beste effect (Taylor et al. 2009). Het effect op papulopustuleuze acne vulgaris is het grootst en bij huidtypes van IV en hoger bestaat er een verhoogd risico op postinflammatoire hyperpigmentatie. PDT uitgevoerd met lage fluence of lage fluence rate lijkt minder pijnklachten te geven in vergelijking tot hoge fluence-(rate)-PDT (Taylor et al. 2009; Wiegell et al.2009).

De optimale MAL of ALA concentratie, de golflengte van het zichtbare licht en andere belichtingsinstellingen behoeven nog meer onderzoek. De effectiviteit en bijwerkingen van behandeling met licht alleen zijn minder, zodoende zullen meerdere behandelingen dan hierbovenbeschreven noodzakelijk zijn om hetzelfde effect te behalen.

Conclusies

Niveau 2	Licht- en laserbehandelingen geven een verbetering van lichte tot matige ernstige acne vulgaris <i>B</i> <i>Hædersdal et al. 2008¹</i>
Niveau 2	Behandeling met licht of laser in combinatie met MAL of ALA, fotodynamische therapie, leidt tot meer verbetering in vergelijking tot behandeling met licht of laser alleen <i>B</i> <i>Hædersdal et al. 2008¹, 2008²</i> <i>B</i> <i>Akaraphanth et al. 2007</i>

Niveau 2	Behandeling met licht of laser in combinatie met MAL of ALA (fotodynamische therapie) geeft meer bijwerkingen dan behandeling met licht of laser alleen
	B <i>Hædersdal et al. 2008¹, 2008²</i>
	B <i>Akaraphanth et al. 2007</i>

Overige overwegingen

- retrospectieve vergelijkende studies waarin het gebruik van laser en breedband lichtbronnen worden vergeleken laten gelijke effectiviteit zien (Clark, 2003)
- breedspectrum continue golf zichtbare lichtbronnen hebben als voordeel dat ze goedkoper en gemakkelijker in gebruik zijn, weinig onderhoud behoeven en een groot veld kunnen belichten in vergelijking tot laserlichtbronnen
- zowel MAL als ALA zijn niet geregistreerd voor de behandeling van acne vulgaris.

Aanbeveling

Behandeling van acne vulgaris met licht, laser en PDT kan een alternatieve behandeling zijn voor lichte tot matig ernstige acne vulgaris. Aangezien in de literatuur resultaten op de langere termijn en vergelijkende studies met andere therapieën ontbreken is behandeling met licht, laser en PDT geen eerste keuze alternatief.

Literatuur

- Ross EV. Optical treatments for acne. *Dermatologic Therapy*. 2005;18:253-266
- Haedersdal M, Togsverd-Bo, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology*. 2008;22:267-278
- Uebelhoer NS, Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Rohrer TE. Comparison of stacked pulses versus double-pass treatments of facial acne with a 1,450-nm laser. *Dermatologic Surgery*. 2007;33:552-559
- Chang SE, Ahn SJ, Rhee DY, Choi JH, Moon KC, Suh HS, Soyun-Cho. Treatment of facial acnepapules and pustules in Korean patients using an intense pulsed light device equipped with a 530- to 750-nm filter. *Dermatologic Surgery*. 2007; 33(6):676-679
- Akaraphanth R, Kanjanawanitchkul W, Gritiyaransan P. Efficacy of aminoaevalinic acid photodynamic therapy versus blue light in the treatment of acne. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2007;23:186-190
- Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58:387-394
- Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminoaevalinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2003;19:134-141
- Taylor MN, Gonzalez ML. Practicalities of photodynamic therapy in acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2009;160:1140-1148
- Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HA. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *British Journal of Dermatology*. 2008;158:727-733.

Peeling en microdermabrasie

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben peelingen en microdermabrasie in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

In 1980 werden chemische peelingen geïntroduceerd in cosmetica en acne behandelingen. Chemische peelingen hebben een keratolytisch effect tot aan het stratum granulosum. Het aanbrengen van de chemische peeling zorgt voor celvernieuwing in het stratum corneum en stimuleert de collageensynthese in de oppervlakkige dermis (Clark et al. 1996). De intensiteit van de peeling berust op de pH-concentratie en de inwerkingstijd van het product (Kempiak et al. 2008).

In de literatuur is gezocht naar studies met chemische peelings en microdermabrasie door gebruik te maken van de volgende zoektermen: peeling, chemical peeling, skin peeling, glycolic acid, salicylic acid, microdermation, dermabrasion, peeling dermabrasion and tri-chloro acid.

Samenvatting literatuur

Glycolzuurpeeling

De meest gebruikte chemische peeling binnen de huidtherapeutische praktijk is glycolzuur of ook wel de alpha hydroxyzuren (AHA's). In de studie van Atzori et al. (1999) zijn 80 vrouwen behandeld met 70% glycolzuur, gemiddeld elke 10 dagen. Na ongeveer 3 a 4 behandelingen namen het aantal comedonen laesies met 50% af. Wang et al. (1997) hebben een studie gedaan bij 40 patiënten naar de effecten van chemische peeling bij huidtype III en IV. Hieruit is naar voren gekomen dat er significante vermindering optreedt in aantal comedonen, papels en pustels. Tevens verbetert de huidstructuur. Voor ernstige acne laesies en cysten is langdurige en frequentere behandeling noodzakelijk. Bijwerkingen zoals hyperpigmentatie worden nauwelijks gezien. Vermindering van de sebumproductie door chemische peelings is niet aangetoond. (Lee et al, 2006)

Overige oppervlakkige chemische peelings

Een andere gebruikte chemische peeling is de salicylzuurpeeling. In een dubbelblinde, split-face studie werd bij 20 patiënten 30% salicylzuur vergeleken met 30% glycolzuur om de week gedurende 3 maanden (Kessler et al. 2008) Er werd in beide groepen een duidelijke afname in het aantal acnelesies gezien. Er was geen significant verschil tussen beide groepen, waarbij opgemerkt moet worden dat de behandeling met glycolzuur mogelijk suboptimaal was omdat er geen gangbare 70% concentratie werd gebruikt.

Een andere split-facestudie met Jessners peeling (14% salicylzuur, melkzuur en resorcinol) en 70 % glycolzuur onder 26 patiënten liet een significante afname zien van het aantal acne laesies in beide groepen (Kim et al. 1999). Resultaten van overige peelings (resorcinol, melkzuur, trichloroacetylzuur, pyruvaatzuur) beperken zich tot enkele case-reports (Kempiak et al. 2008).

Microdermabrasie

Er zijn weinig onderzoeken over de behandeling van acne met behulp van microdermabrasie. Shim et al (2001) heeft een onderzoek gehouden onder 14 patiënten, waarvan 11 patiënten comedonen hadden en 3 acne littekens. Hieruit is naar voren gekomen dat er een duidelijke verbetering van de huidstructuur optreedt en hyperpigmentaties worden verminderd. Het aantal comedonen laesies zijn niet significant verminderd.

Conclusies

Niveau 2	Het gebruik van glycolzuurpeeling 30 en 70%, salicylzuurpeeling 30% en Jessners peeling is effectief in de behandeling van acne vulgaris; de oppervlakkige chemische peeling doet het aantal acnelaesies verminderen. <i>B Kessler et al. 2008, Kim et al. 1999, C Atzori et al 1999</i>
Niveau 3	Glycolzuurpeeling geeft eveneens een significante vermindering van het aantal acne laesies bij huidtype III en IV <i>C Wang et al. 1997</i>
Niveau 3	Microdermabrasie verbetert de huidstructuur en in sommige gevallen ook oppervlakkige acnelittekens. <i>C Shim et al. 2001</i>

Overige overwegingen

- Gebruik van sunblock minimaal SPF 25 wordt noodzakelijk geacht tijdens oppervlakkige chemische peeling en microdermabrasie
- Ervaringen uit de praktijk laten zien dat glycolzuurpeeling en microdermabrasie zonder problemen herhaaldelijk kunnen worden toegepast. Wanneer behandeld wordt met glycolzuurpeeling en/of microdermabrasie bij matige tot ernstig acne wordt behandeling eenmaal per 2 weken geadviseerd.

Aanbevelingen

Verwijzing naar de huidtherapeut voor de behandeling van de acne laesies met behulp van chemische peeling of microdermabrasie is een alternatief. Vanwege het ontbreken van prospectieve gerandomiseerde studies van voldoende omvang is de toegevoegde therapeutische waarde nog niet duidelijk en is het geen eerste keuze alternatief

Wanneer behandeld wordt met glycolzuurpeeling kan dit, voor zover bekend, zonder gevaar tijdens zwangerschap gebruikt worden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met huidtype > III vanwege de kans op post inflammatoire hyperpigmentatie

Microdermabrasie en glycolzuurpeeling kunnen in combinatie met antibioticakuren toegepast worden. De combinatietherapie met isotretinoïne wordt afgeraden

Literatuur

- Kempiaik SJ, Uebelhoer N. Superficial chemical peels and microdermabrasion for acne vulgaris. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008;27(3):212-220
- Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;12(2):119-122
- Lee SH, Huh CH, Park KC, Youn SW. Effects of repetitive superficial chemical peels on facial sebum secretion in acne patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20(8):964-968
- Wang CM, Huang CL, Huh CT, Chan HC. The effect of glycolic acid on the treatment of acne in Asian skin. *Dermatological Surgery*. 1997;23(1):23-29
- Shim EK, Barnette D, Hughes K, Greenway HT. Microdermabrasion: a clinical and histopathologic study. *Dermatologic Surgery*. 2001;27(6):524-530
- Kessler E, Flanagan K, Chia C, et al: Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatological Surgery*. 2008;34:45-50
- Kim SW, Moon SE, Kim JA, et al: Glycolic acid versus Jessner's solution: Which is better for facial acne patients? A randomized prospective clinical trial of split-face model therapy. *Dermatological Surgery*. 1999; 25:270-273
- Clark CP. Alpha hydroxy acids in skin care. *Clinical Plastic Surgery*. 1996; 23:49-56.

Systemische therapie

Patiënten met matig ernstige tot ernstige acne komen in aanmerking voor systemische (orale) therapie. De meest gebruikte middelen zijn antibiotica, antiandrogene hormonen en isotretinoïne. In het algemeen geldt dat systemische therapie, met uitzondering van de antibiotica, langdurig moet worden toegepast, soms jarenlang.

Antibiotica

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben systemische antibiotica in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

Als plaatselijke behandeling niet voldoende is kan een systemische behandeling van acne uit antibiotica per os (tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycine, trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim en azithromycin) bestaan. In Medline (tot november 2008) en Embase (tot oktober 2008) en Cochrane Central is gezocht naar systematische reviews, 'grand RCT's' en RCT's door gebruik te maken van de zoektermen beschreven in de bijlage.

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' (2007) van de American Academy of Dermatology. In deze richtlijn is de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE-instrument en de werkgroep is tot de conclusie gekomen dat de richtlijn van voldoende kwaliteit is om als uitgangspunt te nemen. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na 2006. Alleen studies die middelen hebben onderzocht die in Nederland verkrijgbaar zijn, zijn geïnccludeerd. In totaal zijn twaalf studies geïnccludeerd die betrekking hadden op de uitgangsvraag en van voldoende methodologische kwaliteit waren.

Samenvatting van de literatuur

In de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology (Strauss et al. 2007) wordt de literatuur van 1970 tot en met 2006 samengevat en op basis daarvan heeft een expertgroep aanbevelingen geformuleerd over de systemische behandeling met antibiotica. De effectiviteit en tolerantie van systemische antibiotica (tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycine, trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim en azithromycin) is onderzocht in 32 studies³. Men is van mening dat patiënten met minder ernstige vormen van acne niet behandeld zouden moeten worden met systemische antibiotica en dat de behandelduur beperkt moet zijn. Een probleem bij de behandeling van acne met antibiotica is de bacteriële resistentie. Resistentie komt voor bij alle antibiotica maar het meest bij erythromycine.

In de richtlijn wordt aanbevolen dat systemische behandeling een belangrijk rol speelt bij de behandeling van matige tot ernstige acne en therapieresistente vormen van inflammatoire acne. Ondanks tegensprekend bewijs lijken doxycycline en minocycline effectiever dan tetracycline en er is bewijs dat minocycline superieur is boven doxycycline in reductie van acne bij patiënten. Erythromycine is effectief en men zou dit kunnen reserveren voor patiënten die tetracyclines niet kunnen gebruiken, zoals zwangere vrouwen en kinderen onder de zes jaar in verband met de potentiële beschadiging van het skelet en gebit. De incidentie van bijwerkingen door systemische antibiotica is laag.

Zaenglein et al. (2006) gaven als internationale werkgroep 'Global Alliance to Improve Outcome in Acne' in hun richtlijn aan dat systemische antibiotica alleen voorgeschreven zouden moeten worden bij matige tot ernstige acne. Daarnaast zouden systemische antibiotica niet gebruikt moeten worden als monotherapie maar juist als combinatietherapie (met lokale retinoiden of BPO) omdat daarmee sneller en betere resultaten worden behaald. Door de hogere effectiviteit van de combinatietherapie kunnen de orale antibiotica eerder gestaakt worden en daarmee zal het ontwikkelen van resistentie tegen antibiotica verminderen. De behandeling met orale antibiotica moet dus zo snel mogelijk gestopt worden (gewoonlijk binnen de acht tot twaalf weken). De aanbevelingen zoals gegeven door Strauss et al. (2007) overeen met hetgeen door Zaenglein wordt geadviseerd.

In de systematische review van Garner et al. (2009) werd de effectiviteit en de veiligheid geëvalueerd van minocycline bij acne vulgaris. De intentie was om de resultaten van de individuele studies (RCTs en één dosis respons studie) te poolen, om zo een algemeen opgesomde uitkomstmaat te krijgen. Dit was niet mogelijk vanwege het feit dat de meeste studies inadequate designs hebben gebruikt. Tevens speelden de ongelijksoortige uitkomstmaten en de methodologische verschillen hierin een rol. Veel van de studies waren onvolledig en de conclusie kon vaak niet goed worden geëvalueerd. In totaal werden 27 studies in de systematische review geïnccludeerd, waarvan 26 volledig geëvalueerd konden worden (van één studie konden de data niet verkregen worden via de auteur of de sponsor).

³ (Lane et al. 1969; Smith et al. 1976; Gratton et al. 1982; Katsambas et al. 1987; Braathen et al. 1984; Anderson et al. 1976; Blaney et al. 1976; Rapaport et al. 1982; Norris et al. 1991; Sauer 1976; Baer et al. 1976; Plewig et al. 1971; Harrison 1988; Skidmore et al. 2003; Hersle et al. 1976; Sheedan-Dare et al. 1990; Samuelson 1985; Poliak et al. 1985; Goulden et al. 1996; Gammon et al. 1986; Al-Mishari 1987; Parsad et al. 2001; Christian et al. 1975; Cunliffe et al. 1973; Poulos et al. 1976; Panzer et al. 1977; Stoughton et al. 1980; MacDonald et al. 1972; Hersle 1972; Cotterill et al. 1971; Gibson et al. 1982; Bottomley et al. 1993)

De studies verschilden nogal wat betreft de dosis minocycline; 100 milligram per dag in één of twee doseringen tot 100 milligram of 200 milligram per dag, later gevolgd door 50 of 100 milligram per dag na de eerste vier weken. De behandelduur varieerde van 5 tot 24 weken (gemiddeld was dit twaalf weken).

De belangrijkste uitkomstmaten in de studies waren: aantal laesies (totaal en ontstoken en de niet ontstoken laesies afzonderlijk in 15 van de 26 studies), graad en ernst score (in 11 van de 26 studies), subjectieve vaststelling door de dokter, subjectieve vaststelling door de patiënt, bijwerkingen (overall incidentie; incidentie gastro intestinale klachten), de incidentie van ernstige bijwerkingen waardoor mensen uit de studie vielen en het totale percentage uitvallers. Minocycline is effectief, echter slechts twee studies toonden aan dat de werking van minocycline superieur was boven andere tetracyclines. Beiden waren open trials en waren methodologische slecht waardoor de resultaten met veel voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

De bijwerkingen liepen fors uiteen; in slechts twee studies werd de aard en de frequentie van de bijwerkingen vermeld. In de eerste vond men een incidentie van 13,6% (95/700), en in de tweede constateerde men dat minocycline geassocieerd was met een 8,5 keer verhoogd risico op een Systemisch Lupus Erythematosus (SLE) lijkend syndroom (95% betrouwbaarheidsinterval van 2,1 tot 35) vergeleken met een 1,7 keer verhoogd risico (95% betrouwbaarheidsinterval 0,4 tot 8,1) voor andere tetracyclines.

Er is geen bewijs gevonden dat bij minocycline minder resistentie optreedt dan bij andere therapieën. De dosis respons studie evalueerde slechts tot acht weken na therapie. Het aantal uitvallers uit de studie varieerde in de interventiegroep van 0 tot 34% en in de controle groep 0-29%. Er waren vier studies waarin niets werd gerapporteerd over uitvallers.

Leyden et al. (2006) onderzochten bij 110 patiënten in een gerandomiseerd onderzoek de effectiviteit van de volgende drie vormen van onderhoudsbehandeling (totale behandelduur van 24 weken): (1) lokale tazarotene, (2) minocycline per os en (3) lokaal tazarotene gecombineerd met minocycline per os. Alle drie de onderhoudsbehandelingen leken effectief te zijn in het behoud van verbetering van de acne. Er waren geen significante verschillen tussen de groepen. De onderzoekers gaven aan dat het gebruik van lokale retinoïden de voorkeur heeft boven systemische antibiotica als onderhoudstherapie om de resistentie tegen antibiotica te minimaliseren.

Simonart et al. (2007) verrichtten een systematische review naar de effectiviteit en optimale dosis van tetracycline per os bij de behandeling van acne. Er werd gekeken naar de volgende tetracyclines: eerste generatie tetracycline, doxycycline, minocycline en lymecycline (deze laatste is niet in Nederland verkrijgbaar). Er werd geen verschil in effectiviteit gevonden tussen de verschillende tetracyclines. Er is geen significant verschil aangetoond in verbetering van inflammatoire (32 studies, $p=0,898$) en niet-inflammatoire laesies (23 studies, $p=0,429$). De dosisvariatie had geen impact op de effectiviteit van de inflammatoire ($p=0,609$) en niet-inflammatoire ($p=0,654$) laesies. Er was geen afname in effectiviteit gedurende de studieperiode.

Oprica et al. (2007) vergeleken bij 52 patiënten met matig ernstige tot ernstige inflammatoire acne in een gerandomiseerde open studie de behandeling met tetracycline per os met een behandeling met adapalene lokaal (groep één) en isotretinoïne per os (groep twee). Beide groepen lieten na vier en zes maanden behandeling een afname in het aantal inflammatoire en niet-inflammatoire acne laesies zien ten opzichte van de baseline ($p < 0,001$). Verder liet groep twee een significante hogere reductie zien van licht inflammatoire en niet-inflammatoire laesies ten opzichte van groep één; ook na twee maanden follow-up. In beide groepen gaven patiënten in een scorende patiëntenquête aan een verbetering in kwaliteit van leven te ervaren na zes maanden behandeling ($p < 0,001$). Microbiologisch gaven beide behandelingen een significante reductie van het aantal propionibacterium acnes ten opzichte van de baseline, maar de behandeling van groep twee leidde tot significant meer reductie.

Gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling in groep twee waren xerosis/cheilitis (92%), droge ogen (58%) en epistaxis (42%). In groep één werden de volgende bijwerkingen gemeld: misselijkheid (10%) en droge huid/jeuk/roodheid (15%). De hoeveelheid resistente acne patiënten veranderde niet significant tijdens de behandeling en er was geen correlatie tussen resistentievorming en klinisch respons.

Ochsendorf et al. (2006) concludeerden in een literatuurreview naar 'evidence' voor behandeling van acne met antibiotica dat systemische tetracyclines (tetracycline 1000 milligram per dag, doxycycline 100-200 milligram per dag, minocycline 100-200 milligram per dag, lymecycline 300-600 milligram per dag) en erythromycine van 1000 milligram per dag effectiever zijn dan placebo bij inflammatoire acne. De mate van bewijs is het hoogst voor tetracycline. Even effectief is clindamycine. Het is waarschijnlijk dat ook cotrimoxazol en trimethoprim effectief zijn. Verschillen in effectiviteit tussen de tetracyclines onderling en met erythromycine kunnen niet bevestigd worden. De combinatie van orale antibiotica met retinoiden of benzoylperoxide lokaal is effectiever dan de monotherapie met antibiotica.

'The Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group' geeft aan dat orale antibiotica niet gebruikt moeten worden als monotherapie. Daarnaast zou het tegelijk gebruiken van lokale en orale antibiotica vermeden moeten worden omdat het risico op bacteriële resistentie dan zal toenemen. Zij adviseren een combinatie met lokale retinoïden omdat het de effectiviteit vergroot. Zij zijn van mening dat orale antibiotica niet gebruikt moeten worden als onderhoudsbehandeling maar dat gekozen zou moeten worden voor lokale retinoïden, waarbij benzoylperoxide toegevoegd kan worden wanneer een antimicrobieel effect gewenst is. Orale antibiotica zouden een beperkte periode gebruikt moeten worden, idealiter gedurende drie maanden.

Men geeft aan dat na zes tot acht weken het effect geëvalueerd moet worden. Men zou de behandeling met orale antibiotica moeten staken wanneer dan geen of minimale verbetering is opgetreden. Wanneer de patiënt een recidief krijgt, zou, indien mogelijk, hetzelfde antibioticum gebruikt moeten worden waarop eerder effectief is gereageerd (Thiboutot et al. 2009).

Dréno et al. (2004) geven aan dat orale antibiotica de belangrijkste behandeling is voor matig ernstige tot ernstige inflammatoire acne. Daarbij preferen zij de tweede generatie van tetracycline afgeleide antibiotica (lymecycline, doxycycline en minocycline) boven de eerste generatie tetracyclines (tetracycline HCl, oxytetracycline) evenals de macroliden (erythromycine, clindamycine). Op basis van de mogelijke bijwerkingen zou doxycycline en lymecycline de voorkeur hebben.

Er is onvoldoende bewijs betreffende de optimale dosis, duur van de behandeling en de duur van de onderhoudsbehandeling. Zij geven echter in de richtlijn wel adviezen hierover. Voor de dosering: 300-600 milligram per dag voor lymecycline, 100-200 milligram per dag voor minocycline en doxycycline en één gram per dag voor tetracycline HCl en oxytetracycline. Geadviseerd wordt om orale antibiotica gedurende drie maanden te gebruiken. Als het klinisch resultaat goed is kan men voor een langere periode doorgaan met de combinatiebehandeling met benzoylperoxide. Het controleren van therapietrouw is van belang bij patiënten die onvoldoende reageren op de behandeling.

De Europese werkgroep is van mening dat orale antibiotica in combinatie met retinoïden en/of benzoylperoxide lokaal gebruikt behoren te worden. Voor de onderhoudsbehandeling, in het licht van het voorkomen van terugval, worden lokale retinoïden geadviseerd, eventueel gecombineerd met benzoylperoxide.

Conclusies

Niveau 1	<p>Orale antibiotica (tetracycline, doxycycline, minocycline, erythromycine, trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim en azithromycine) zijn effectief bij de behandeling van matig ernstige tot ernstige acne. Er is onvoldoende bewijs dat antibiotica onderling verschillen in effectiviteit.</p> <p><i>A1 Simonart et al. 2007</i> <i>B Leyden et al. 2006</i> <i>D Dréno et al. 2004; Ochsendorf et al. 2006; Zaenglein et al. 2006; Strauss et al. 2007; Thiboutot et al. 2009</i></p>
Niveau 1	<p>Er is geen bewijs gevonden dat minocycline effectiever bij acne is dan één van de andere antibiotica of een snellere dan wel langdurige werking heeft. Het is echter duurder dan tetracycline. Er is onvoldoende informatie van goede kwaliteit om een uitspraak te doen over een goed werkzame dosis minocycline die gebruikt zou moeten worden.</p> <p><i>A1 Gardner 2009</i></p>
Niveau 3	<p>Een probleem bij de behandeling van acne met antibiotica is dat bacteriële resistentie kan optreden. Er is echter onduidelijkheid in hoeverre dit invloed heeft op de klinische respons.</p> <p><i>B Leyden et al. 2006</i> <i>D Dréno et al. 2004; Zaenglein et al. 2006; Strauss et al. 2006; Thiboutot et al. 2009</i></p>
Niveau 3	<p>De combinatiebehandeling van tetracycline per os met adapalene lokaal is een effectieve behandeling. De reductie in het aantal acne laesies dat men hiermee bereikt is echter minder en houdt minder lang aan dan de reductie die de behandeling met isotretoïne per os geeft. De combinatiebehandeling van tetracycline per os met lokale adapalene geeft minder bijwerkingen dan de behandeling met isotretoïne per os.</p> <p><i>B Oprica et al. 2007</i></p>
Niveau 3	<p>De kwaliteit van leven verbetert door de behandeling met tetracycline per os en adapalene lokaal. Deze verbetering is vergelijkbaar met het effect na de behandeling met isotretoïne per os.</p> <p><i>B Oprica et al. 2007</i></p>
Niveau 4	<p>Tetracyclines per os zijn gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen evenals bij kinderen onder de acht jaar in verband met de potentiële beschadiging van het skelet en gebit.</p> <p><i>D Dréno et al. 2004, Zaenglein et al. 2006, Strauss et al. 2007</i></p>
Niveau 4	<p>Er zijn aanwijzingen dat de combinatiebehandeling van orale antibiotica met benzoylperoxide of retinoiden lokaal een aanvullende werking heeft en daardoor meer effectief is.</p> <p><i>D Dréno et al. 2004, Ochsendorf 2006, Zaenglein et al. 2006, Thiboutot et al. 2009</i></p>

Overige overwegingen

- ochsendorf et al. (2006) geven aan dat resistentie te voorkomen is door systemische antibiotica te combineren met een lokale onderhoudsbehandeling met benzoylperoxide
- tetracyclines zijn gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en bij kinderen onder de tien vanwege irreversibele gele tandverkleuringen en aantasting van het glazuur (Ochsendorf 2006). Het farmacotherapeutisch kompas (www.fk.cvz.nl) geeft acht jaar aan
- tetracycline, doxycycline en minocycline geven in vier procent der gevallen bijwerkingen, meestal gastro-intestinaal van aard (Ochsendorf 2006)
- tetracyclines kunnen oesofagitis geven bij inname zonder vloeistof voor het slapen gaan (Degitz 2008)
- minocycline is geassocieerd met een op Systemisch Lupus Erythematosus lijkend syndroom en met auto-immuun hepatitis (Ochsendorf 2006)
- de werkgroep kan op basis van de beschikbare gegevens over bijwerkingen geen voorkeur uitspreken voor een van de verschillende tetracyclines
- trimethoprim-sulfamethoxazole en trimethoprim kunnen alleen gegeven worden in situaties waar andere antibiotica niet gebruikt kunnen worden (Dréno et al. 2004). Het is in Nederland niet gangbaar deze middelen in te zetten. De werkgroep is echter van mening dat het gebruik van deze middelen overwogen kan worden
- het gebruik van systemische antibiotica is geassocieerd met bijwerkingen, de incidentie is echter laag. Vaginale candidiasis kan bij alle soorten antibiotica voorkomen. Doxycycline wordt geassocieerd met lichtgevoeligheid en minocycline met hyperpigmentatie van de huid, slijmvlies en tanden; met name bij patiënten die een hoge dosis ontvangen of bij lange behandelduur
- dreño et al. (2004) gaven aan dat er geen interactie is tussen antibiotica en orale anticonceptie. Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat tetracyclines de betrouwbaarheid van oestrogeen bevattende orale anticonceptiva kunnen verminderen, waardoor doorbraakbloedingen kunnen optreden en mogelijk zelfs zwangerschap. Het gebruik van erythromycine tijdens de zwangerschap is toegestaan. Over de behandeling van clindamycine tijdens de zwangerschap is onvoldoende duidelijkheid. Archer et al. (2002) gaven in een review aan dat er geen farmacokinetisch bewijs is voor verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva bij het gelijktijdig gebruik van orale antibiotica (ampicillin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, metronidazole, ofloxacin, roxithromycin, temafloxacin en tetracycline), met uitzondering van rifampine. Er zijn echter geen prospectieve gerandomiseerde studies voorhanden. In enkele case-reports wordt wel beschreven dat orale antibiotica van invloed zijn op de effectiviteit van orale anticonceptiva. Dit betreffen anekdotes waarbij sprake is van bias en gebrek aan adequate controle. Men concludeert dat er geen sterk bewijs is voor de bewering dat de effectiviteit van orale anticonceptiva wordt verminderd door orale antibiotica. Op basis van het aanwezige bewijs heeft de American College of Obstetricians and Gynecologists verklaard dat het gebruik van tetracycline, doxycycline, ampicilline en metronidazol geen effect heeft op het steroïde niveau van de orale anticonceptie. In een besluit van de United States District Court for the Northern District of California is de aanbeveling geformuleerd dat het voor vrouwen, die behandeld worden met orale antibiotica, niet noodzakelijk is om, naast de orale anticonceptie, extra anticonceptie maatregelen te nemen
- de behandeling met orale antibiotica zou na zes tot acht weken geëvalueerd moeten worden om de effectiviteit, bijwerkingen en therapietrouw vast te stellen. Als nauwelijks sprake is van verbetering zou overgegaan kunnen worden op een ander antibioticum of op isotretinoïne. Treedt echter verbetering op dan zou men de behandeling 4 tot 6 maanden kunnen continueren om vervolgens te stoppen en over te gaan op een onderhoudsbehandeling met benzoylperoxide of retinoïden lokaal
- doxycycline, erythromycine, trimethoprim en azithromycine zijn niet geregistreerd voor acne vulgaris.

Aanbevelingen

Orale antibiotica worden aanbevolen als behandeling bij matig ernstige tot ernstige vormen van acne vulgaris met een duidelijke inflammatoire component. De keuze tussen een lokaal en oraal antibioticum is arbitrair en hangt mede af van de voorkeur van patiënt, ernst, therapietrouw, falen van eerdere therapie, co-medicatie en co-morbiditeit

Een combinatiebehandeling van orale antibiotica met benzoylperoxide of retinoïden lokaal wordt aanbevolen

- de behandeling met orale antibiotica wordt bij voorkeur binnen de zes tot acht weken geëvalueerd op effectiviteit, bijwerkingen en therapietrouw
- als sprake is van een waarneembare verbetering kan de behandeling vier tot zes maanden gecontinueerd worden
- als sprake is van een beperkte verbetering óf een recidief is het wenselijk de behandel mogelijkheden met de patiënt te bespreken. Men zou namelijk over kunnen gaan op een andere antibioticum of isotretinoïne

Tijdens de zwangerschap dient de behandeling met tetracyclines niet te worden gegeven. Het gebruik van erythromycine is tijdens de zwangerschap wel toegestaan.

Bij kinderen tot acht jaar dient de behandeling met tetracyclines niet te worden gegeven.

Aangezien bewijs voor een mogelijke interactie tussen tetracyclines en orale anticonceptiva ontbreekt, is er volgens de werkgroep geen reden om een patiënt te informeren over de vermeende verminderde betrouwbaarheid van orale anticonceptiva bij gebruik van orale antibiotica. Het is niet noodzakelijk dat deze patiënten extra anticonceptie maatregelen nemen.

Literatuur

- Archer JSM, DF Archer. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(6):917-923
- Degitz K, Ochsendorf F, Degitz K, Ochsendorf F. Pharmacotherapy of acne. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9(6):955-971
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendation on the use of oral antibiotics for acne. *European Journal of Dermatology*. 2004;14(6):391-399
- Ghoshal L, Banerjee S, Ghosh S, Gangopadhyay D, Jana S. Comparative evaluation of effectiveness of adapalene and azithromycin, alone or in combination, in acne vulgaris. *Indian Journal of Dermatology*. 2007;52(4):179-183
- Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Archives of Dermatology* 2006;142(5):605-612
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(3):540-546
- Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006;4(10):828-841
- Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Dermato-Venereologica*. 2007;87:246-54
- Simonart T, Dramaix M, de Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(2):208-216
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56:651-663
- Thiboutot DM. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60:S1-50
- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*. 2006;118(3):1188-1199.

Systemische retinoïden

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben systemische retinoïden in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

Isotretinoïne is een systemische retinoïde en een zeer effectief middel tegen acne. Het is een metabool van vitamine A. Verondersteld wordt dat systemische retinoïden de talgklierdifferentiatie en –proliferatie remmen, de grootte van de talgklier verkleinen, de talgproductie onderdrukken, de folliculaire afschilfering normaliseren, anti-inflammatoir werken en het aantal propionibacterium acnes reduceren.

In de literatuur is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de volgende zoektermen: acne vulgaris, systemic retinoids, isotretinoin. Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology. In deze richtlijn is de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die middelen hebben onderzocht die in Nederland verkrijgbaar zijn. In totaal zijn vijf bronnen geïnccludeerd die betrekking hebben op de uitgangsvraag en van voldoende methodologische kwaliteit zijn.

Samenvatting van de literatuur

Effectiviteit

In de richtlijn 'Care for Acne vulgaris management' (2007) van de American Academy of Dermatology (AAD) is de literatuur van 1970 tot en met 2006 onderzocht. Men geeft aan dat orale isotretinoïne effectief is bij de behandeling van ernstige acne. Dat geldt ook voor minder ernstige vormen van acne die therapieresistent zijn of die psychische problemen geven. De effectiviteit en tolerantie van orale retinoïden is onderzocht in 15 studies⁴.

De dosering van isotretinoïne is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, eventuele bijwerkingen en het effect op de acne tijdens de behandeling. Men start met 0,5 milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag in één of twee doses tijdens de maaltijd gedurende vier weken. Na deze maand komt de patiënt voor controle terug. Bij onvoldoende reactie kan men besluiten de dosis te verhogen en bij bijwerkingen kan de dosering verlaagd worden. In de behandeling dient uitgegaan te worden van een totale cumulatieve dosis van 120 tot 150 milligram per kilogram.

'The Cochrane Collaboration' is een review over de effectiviteit van de behandeling met orale isotretinoïne bij acne aan het voorbereiden (Gupta et al. 2008). Zij geven aan dat isotretinoïne effectief is voor de behandeling van hevige acne.

In een RCT van Akman et al. (2007) is bij 66 patiënten de effectiviteit en tolerantie onderzocht van twee verschillende intermitterende behandelingen met isotretinoïne en vergeleken met de gangbare isotretinoïne behandeling. De patiënten zijn in drie groepen verdeeld: groep één werd gedurende zes maanden telkens tien dagen per maand behandeld met isotretinoïne (0,5 milligram/per kilogram), groep twee werd de eerste maand elke dag en daarna gedurende vijf maanden tien dagen per maand met isotretinoïne behandeld en groep drie ontving gedurende zes maanden elke dag 0,5 milligram per kilogram isotretinoïne, echter cumulatief een suboptimale dosis van 90 milligram per kilogram. Uit het onderzoek blijkt dat de frequentie en ernst van de isotretinoïne gerelateerde bijwerkingen minder waren in groep één en twee in vergelijking met groep drie. Bij intermitterende behandeling met isotretinoïne treden minder bijwerkingen op terwijl de effectiviteit gelijk blijft aan de continue behandeling.

⁴ (Amichia et al. 2006; Goldstein et al. 1982; King et al. 1982; Peck et al. 1982; Strauss et al. 1982; Jones et al. 1983; Strauss et al. 1984; Lester et al. 1985; Chivot et al. 1990; Layton et al. 1993; Lehucher et al. 1993; Stainforth et al. 1993; Goulden et al. 1997; Strauss et al. 2001; Strauss et al. 2001)

Oprica et al. (2007) vergeleken in een gerandomiseerde open studie bij 52 patiënten met matig ernstige tot ernstige inflammatoire acne de behandeling door middel van oraal tetracycline en adapalene (groep één) met oraal isotretinoïne (groep twee). Beide groepen lieten na vier en zes maanden behandeling een afname in het aantal superficiële inflammatoire, diepe inflammatoire en non-inflammatoire acne laesies ($p < 0,001$) zien ten opzichte van de baseline. Verder liet groep twee een significante reductie van superficieel inflammatoire, non-inflammatoire laesies en totaal aantal laesies ten opzichte van groep één zien, ook na twee maanden follow-up.

Patiënten gaven in beide groepen in een scorende patiëntenquête aan een verbetering in kwaliteit van leven te ervaren na zes maanden behandeling ($p < 0,001$). Microbiologisch gaven beide behandelingen een significante reductie van het aantal propionibacterium acnes ten opzichte van de baseline, maar groep twee gaf significant meer reductie. Gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling in groep twee waren xerosis/cheilitis (92%), droge ogen (58%), epistaxis (42%). In groep één werden de volgende bijwerkingen gemeld: misselijkheid (10%) een droge huid/jeuk/roodheid (15%).

Bijwerkingen

Aangezien isotretinoïne teratogeen is, mogen vrouwelijke patiënten alleen behandeld worden met isotretinoïne wanneer zij voldoen aan de voorwaarden van het programma ter voorkoming van zwangerschap. De meeste bijwerkingen van isotretinoïne zijn dosisafhankelijk en terugkerend. Vaak ontstaat een droge en/of schilferende huid, droge slijmvliezen (lippen, neus, conjunctivae), jeuk, spier-, gewrichts- en rugpijn. Verder komt voorbijgaand wazig zien voor, stoornissen in donkeradaptatie, hoofdpijn, epistaxis, verhoging van de leverenzymwaarden en verhoging van triglyceridenspiegels. Stemmingsstoornissen, met name, suïcidale gedachten en suïcide kunnen optreden tijdens isotretinoïnegebruik.

Retinoïden passeren de bloed-hersen-barrière en kunnen daarmee het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. Echter, een causale relatie tussen isotretinoïnegebruik en deze psychiatrische beelden is niet aangetoond. Onderzoekresultaten tot op heden zijn tegenstrijdig. Dubbel-blind, gecontroleerd onderzoek ontbreekt. Echter, gezien de ernst van deze mogelijke bijwerkingen is het raadzaam alert te zijn (Marqueling 2007, Strahan 2006, Kontaxakis 2009).

Conclusies

Niveau 2	<p>Bij de behandeling van ernstig acne is het gebruik van systemische retinoïden effectief. Tevens is het gebruik van systemische retinoïden zinvol bij de behandeling van minder ernstige vormen van acne die therapieresistent zijn of bij de behandeling van acne die veel psychische problemen geeft. De cumulatieve dosis bedraagt 120 tot 150 milligram per kilogram.</p> <p>A2 Akman et al. 2007 B Oprica et al. 2007 D Strauss et al. 2007; Gupta et al. 2008</p>
Niveau 2	<p>Vanwege het bijwerkingenprofiel van systemische retinoïden is regelmatige bloedcontrole geïndiceerd.</p> <p>A2 Akman et al. 2007 B Oprica et al. 2007 D Strauss et al. 2007</p>

Overige overwegingen

- de praktijkervaring van de werkgroepleden is dat na aanvang van de behandeling met systemische retinoïden het klinisch beeld eerst nog kan verslechteren. Hier zijn echter in de literatuur geen aanwijzingen voor gevonden
- er zijn verschillende formuleringen van isotretinoïne. Vooralsnog zijn er geen vergelijkende klinische studies beschikbaar
- tijdens de behandeling dient het bloed gecontroleerd te worden op een aantal parameters: triglyceriden, cholesterol, leverenzymen (voorafgaand, na 1 maand en daarna om de 3 maanden tenzij vaker geïndiceerd) en een zwangerschapstest (voorafgaand, tijdens behandeling mits geïndiceerd en vijf weken na beëindiging van behandeling) (SPC)
- stemmingsstoornissen, met name, suïcidale gedachten en suïcide kunnen optreden tijdens isotretinoïnegebruik (Farmacotherapeutisch Kompas (FTK) 2009). Gezien de mogelijkheid van psychiatrische bijwerkingen is het raadzaam hierop alert te zijn
- de totale behandelingsduur bedraagt vier tot acht maanden, totdat een optimale remissieduur bij een cumulatieve dosis van 120 tot 150 milligram per kilogram bereikt wordt. De capsules dienen tijdens de maaltijd ingenomen te worden; doses tot 40 milligram éénmaal per dag en hogere doses verdeeld over meerdere giften (FTK 2009). Bij het merendeel van de patiënten wordt met één kuur een volledig verdwijnen van de acne bereikt. In het geval van een recidief, dient een nieuwe kuur met isotretinoïne overwogen te worden, na een periode van acht weken (SPC).

Aanbevelingen

Systemische retinoïden zijn zinvol in de behandeling van hevige acne vulgaris

Bij de behandeling met systemische retinoïden is de startdosering 0,5 mg/kg/dag. Na 1 maand kan de dosering, afhankelijk van therapeutisch effect en bijwerkingen aangepast worden, variërend tussen 0,5 milligram tot 1mg/kg per dag. De behandelingsduur is afhankelijk van de dagelijkse dosis. Een optimale remissieduur wordt bereikt bij een cumulatieve dosis van 120-150 mg/kg/dag. Het is soms wenselijk langer door te gaan

In verband met mogelijke psychiatrische bijwerkingen wordt aanbevolen patiënten hiervan op de hoogte te stellen bij aanvang van de therapie en hieraan anamnestic aandacht te besteden tijdens elk poliklinisch consult. Patiënten (en/of familieleden) dienen verzocht te worden depressieve symptomen direct te melden. Ook dient de huisarts op de hoogte gesteld te worden van behandeling met orale isotretinoïne. Patiënten met depressieve klachten dienen door de dermatoloog in overleg met een psychiater behandeld te worden

In het geval van een recidief, kan men kiezen voor maximaal 1 nieuwe kuur met systemische retinoïden, na een periode van 8 weken

Isotretinoïne is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap wordt voldaan. Tijdens de zwangerschap of lactatieperiode is een behandeling met systemische retinoïden sowieso gecontra-indiceerd. Bij het optreden van een zwangerschap onder behandeling met systemische retinoïden moet worden verwezen naar een gynaecoloog

Onderzoek van labwaarden wordt aanbevolen evenals het monitoren van een mogelijke zwangerschap. Leverenzymen en (nuchtere) serumlipiden worden voor behandeling, na 1 maand en daarna om de 3 maanden gecontroleerd, tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen. Ook een zwangerschapstest dient voorafgaand, (op indicatie) tijdens en 5 weken na behandeling uitgevoerd te worden

Het gebruik van systemische retinoiden bij matig ernstige acne

In het Farmacoth erapeutisch Kompas wordt aangegeven dat systemische retinoïden geïndiceerd zijn bij ernstige therapieresistente vormen van acne, zoals nodulaire acne, acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens en dat het daartoe beperkt zou moeten worden. Er is inmiddels echter voldoende ervaring om te kunnen stellen dat systemische retinoïden ook bij matig ernstige acne werkzaam zijn en dat het daarbij verantwoord kan worden gegeven. De werkgroep is dan ook van mening dat systemische retinoiden verantwoord en zinvol voorgeschreven kunnen worden voor matig ernstige acne, mits voldaan wordt aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap en aan de volgende voorwaarden (deels overlappend met het PPP) :

- therapieresistentie voor andere medicamenten of veel psychische hinder van de acne
- mogelijkheid tot adequate labcontrole, te weten; leverenzymen en (nuchtere) serumlipiden voor behandeling, na 1 maand en daarna om de 3 maanden, tenzij vaker controleren klinisch is aangewezen. Een zwangerschapstest dient voorafgaand en 5 weken na behandeling uitgevoerd te worden. Tijdens de behandeling dient op een zwangerschap gecontroleerd te worden. Daarvoor is soms een zwangerschapstest noodzakelijk
- De huisarts/andere behandelaars dienen op de hoogte gesteld te worden van de therapie met systemische retinoïden
- De patiënt tenminste één en bij voorkeur twee anticonceptiemethoden (waaronder een barrièremethode) gedurende tenminste 1 maand voorafgaand aan de behandeling heeft toegepast en dat effectieve anticonceptie wordt voortgezet tijdens en gedurende tenminste 1 maand na beëindiging van de behandeling.
- De data en de uitkomsten van de zwangerschapstesten dienen te worden vastgelegd.
- Vervolgconsulten dienen met een tussenperiode van 28 dagen te worden gehouden.
- Isotretinoïne-recepten voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen voor niet langer dan 30 dagen aan medicijnen bevatten.

Daarnaast kan bij matig ernstige acne vulgaris naast de klassieke dosering ook een intermitterende therapie of een lagere cumulatieve dosering overwogen worden.

Literatuur

- Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Archives of Dermatological Research*. 2007;299(10):467-473
- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op www.fk.cvz.nl
- Gupta AK, Cooper E, Cunliffe WJ, Gover MD. Oral isotretinoin for acne (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD005026
- Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Dermato Venereologica*. 2007;87(3):246-254
- Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;20;8:2
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26(4):210-20
- Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol*. 2006;45(7):789-99
- Summary of product characteristics isotretinoïne (IB-1 bijsluitertekst)
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56:651-663.

Hormonale behandeling

Uitgangsvraag

Welke plaats hebben orale hormonale anticonceptiva in de behandeling van acne vulgaris?

Inleiding

Er wordt gedacht dat gecombineerde orale anticonceptiva (OAC) via verschillende mechanismen het beloop van acne kunnen veranderen. Ten eerste lijken orale anticonceptiva de vrije testosteronspiegels met gemiddeld 40% tot 50% te laten dalen (Fotherby et al. 1994; Thorneycroft et al. 1999). Dit is te wijten aan een verminderde productie van testosteron, bereikt door de onderdrukking van het luteïneserend hormoon (LH), hetgeen vervolgens een verminderde androgeen synthese veroorzaakt. De biologische beschikbaarheid van androgeen is ook verminderd wanneer orale anticonceptiva de spiegel van het eiwit dat vrije androgenen bindt verhogen (geslachtshormoon bindend globuline).

Ten tweede, moet testosteron worden omgezet in haarzakjes en de huid tot dihydrotestosteron door het enzym 5-alpha-reductase om acne te veroorzaken (Cassidenti et al. 1991). Orale anticonceptiva voorkomen deze omzetting door het blokkeren van de androgene receptoren en het remmen van de 5-alpha-reductase activiteit. Progestativa lijken te verschillen in de mate waarin zij testosteron productie, biologische beschikbaarheid, of conversie voorkomen (Rabe et al. 2000).

Er worden een aantal orale anticonceptiva (met verschillende progestativa en hormonale doseringen) voorgeschreven voor vrouwen met acne, vaak vanwege de dubbele functie van acne behandeling en anticonceptie. Orale anticonceptiva worden traditioneel gebruikt voor acnebehandelingen; ze bevatten cyproteron (CP) en ethinylestradiol (EE). In Nederland zijn orale anticonceptiva met 2 milligram cyproteron en 35 microgram ethinylestradiol geregistreerd voor de behandeling van vrouwen met acne. Een nadeel van het gebruik van orale anticonceptiva zijn de mogelijke drugs-gerelateerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken, gevoelige borsten, hoofdpijn en menstruele stoornissen. Dit kan een belemmering vormen voor het naleven van het behandelingschema (Archer et al. 1999; DelConte et al. 1999; Parkin et al. 2000).

In Medline (tot augustus 2009), Embase (augustus 2009) en Cochrane Central (augustus 2009) is gezocht naar systematische reviews en RCT's door van de volgende zoektermen gebruik te maken: ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR meta-analysis [pt] OR guideline [pt]) AND (oral contraceptive) OR (cyproterone acetate OR desogestrel OR ethinodiol diacetate OR gestodene OR levonorgestrel OR lynestrenol OR norethindrone OR norethynodrel OR norgestimate OR drospirenone) AND (acne OR acne vulgaris).

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de Cochrane review Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (2009) van Arowojolu et al. In deze review is de literatuur tot en met januari 2009 bestudeerd. De methodologie van de review is bekeken door de werkgroep en deze is tot de conclusie gekomen dat de review van voldoende kwaliteit is om als uitgangspunt te dienen voor deze richtlijn. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na januari 2009. In totaal zijn 27 studies geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit waren en betrekking hadden op de uitgangsvraag.

Samenvatting van de literatuur

De Cochrane review Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (2009) van Arowojolu et al. heeft de literatuur tot en met januari 2009 samengevat. Er werden 25 trials gevonden met in totaal 8051 patiënten. Er worden 18 vergelijkingen gemaakt, waarbij de data deels gepoold zijn: vier orale anticonceptiva versus placebo; 13 orale anticonceptiva versus andere orale anticonceptiva en een orale anticonceptiva versus een antibioticum. De dosis ethinylestradiol in de trials varieert van 20 microgram tot 50 microgram in combinatie met acht types progestativa. Uitkomstmaten in de review zijn:

- verandering in (aantal) specifieke laesies in het gelaat (bijvoorbeeld comedonen of papels)
- verandering in het totaal aantal laesies van begin tot laatste evaluatie
- algehele indruk over verbetering van de huidaanpak door arts en patiënt
- psychosociaal functioneren (bijvoorbeeld 'quality of life'), en
- discontinuatie door bijwerkingen of verslechtering acne.

Bij de keuze van anticonceptivum dient men bijkomende risico's te overwegen, zoals het risico op veneuze trombo-embolieën. Dit risico werd bekeken in een case-controlonderzoek onder 24.400 gebruiksters van een anticonceptiepil met cyproteronacetaat en 75.000 gebruiksters van een pil met levonorgestrel. De oddsratio voor een veneuze trombo-embolie bij het gebruik van cyproteronacetaat in vergelijking met levonorgestrel was 3,9 (95%-BI 1,1-13,4) (Vasilakis-Scaramozza et al. 2001). In een aantal later verschenen onderzoeken wordt de conclusie getrokken dat het risico op veneuze trombo-embolieën bij gebruik van cyproteronacetaatbevattende OAC niet hoger is dan bij andere OAC (Lidegaard et al. 2003; Seaman et al. 2003; Spitzer et al. 2003).

Oraal anticonceptivum versus placebo

Twee trials (Thiboutot et al. 2001; Leyden et al. 2002) met levonorgestrel 100 microgram / ethinylestradiol 20 microgram versus placebo lieten een verminderd aantal totale laesies (gemiddeld verschil -9,98; 95% betrouwbaarheidsinterval -16,51 tot -3,45), inflammatoire laesies (gemiddeld verschil -2,95; 95% betrouwbaarheidsinterval -4,97 tot -0,93) en noninflammatoire laesies (gemiddeld verschil -6,75; 95% betrouwbaarheidsinterval -12,56 tot -0,94) zien vergeleken met placebo. De levonorgestrel/ethinylestradiolgroep deed het ook significant beter wanneer de verbetering werd ingeschat door zowel de patiënt als de arts.

Een andere trial van Maloney et al. (2001) met norethisteron één milligram / ethinylestradiol 20-30-35microgram versus placebo liet zien dat meer vrouwen in de norethisteron/ethinylestradiol groep vaker "geen, minimale, of milde acne" hadden dan de vrouwen in de placebogroep (Odds-ratio 1,86; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,32 tot 2,62).

Bij twee trials (Lucky et al. 1997 en Redmond et al. 1997) met norgestimaat 180-215-250 microgram / ethinylestradiol 35 microgram versus placebo hadden patiënten binnen de norgestimaat / ethinylestradiol een verminderd totaal aantal laesies (gemiddeld verschil -9,32; 95% betrouwbaarheidsinterval -14,19 tot -4,45), inflammatoire laesies (gemiddeld verschil -3,44; 95% betrouwbaarheidsinterval -5,43 tot -1,44) en comedonen (gemiddeld verschil -5,81; 95% betrouwbaarheidsinterval -9,77 tot -1,85) vergeleken met placebo.

Twee trials (Koltun et al. 2008; Maloney et al. 2008) onderzochten drospirenon 3 milligram / ethinylestradiol 20 microgram versus placebo. Beiden rapporteerden een significant ($p < 0,0001$ and $< 0,001$) groter reductie in percentage in aantal laesies in de groep met het orale anticonceptivum (inclusief inflammatoire, non-inflammatoire en totaal aantal laesies). Koltun et al. (2008) rapporteerden bovendien dat de verbetering ingeschat door arts en patiënt groter was voor de orale anticonceptivum groep. Alle groepen verschilden niet in uitval door verslechtering. Vrouwen in de norethisteron /ethinylestradiol groep vielen echter vaker uit door bijwerkingen dan de placebogroep.

De recente trial van Plewig et al. (2009) vergeleek in een dubbelblinde RCT in een 2:1 ratio chlormadinon 2 milligram / ethinylestradiol 0,03 milligram met placebo gedurende zes cycli. De reductierespons was meer dan vijftig procent in de chlormadinongroep ($p=0,001$): namelijk van 64,1% (161 van de 251). In de placebogroep was de reductierespons 43,7% (55 van de 126). Van de chlormadinongroep rapporteerden 39,8% een "excellent improvement" of een "complete resolution" van hun acne vergeleken met 12,7% in de placebogroep.

Cyproteron/ethinylestradiol versus cyproteron/ethinylestradiol

Drie trials (Aydinlik et al. 1986; Carlborg et al. 1986; Fugere et al. 1988) vergeleken cyproteron 2 milligram / ethinylestradiol 35 microgram versus cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 50 microgram. Er werd geen verschil in uitkomsten of uitval gevonden.

Drospirenon/ethinylestradiol versus cyproteron/ethinylestradiol

Er was één trial (van Vloten et al. 2002) met drospirenon 3 milligram /ethinylestradiol 30 microgram versus cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 35 microgram, waarbij geen verschil gevonden werd in het percentage verandering van het totaal aantal laesies na negen cycli.

Drospirenon/ethinylestradiol versus norgestimaat/ethinylestradiol

Een studie van Thorneycroft et al. (2004) met drospirenon 3 milligram /ethinylestradiol 30 microgram versus trifasisch norgestimaat 180-215-250 microgram /ethinylestradiol 35 microgram liet zien dat de drosperinogroep een groter gemiddeld reductie-percentages van het totaal aantal laesies had na zes cycli en dat meer vrouwen een verbetering ervaarden (Odds-ratio 1,64; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,09 tot 2,47).

Desogestrel/ethinylestradiol versus cyproteron/ethinylestradiol

Twee trials (Dieben et al. 1994; Vartiainen et al. 2001) vergeleken bifasisch desogestrel 25-125 microgram / ethinylestradiol 40-30 microgram versus cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 35 microgram. Er werd geen significant verschil gevonden in de acne ernst of het aantal laesies. Vartiainen et al. (2001) vonden een hoger aantal comedonen (gemiddeld verschil 2,90; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,05 tot 5,75) in de desogestrel/ethinylestradiol groep. In een derde trial (Charoenvisal et al. 1996) hadden vrouwen met desogestrel 150 microgram / ethinylestradiol 30 microgram meer middelmatige tot ernstige acne vergeleken met vrouwen met cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 50 microgram. De subjectieve indruk verschilde echter niet.

Desogestrel/ethinylestradiol versus gestodeen/ethinylestradiol

Twee multi-center trials (Koetsawang et al. 1995; Halbe et al. 1998) en een kleine single-center (Mango et al. 1996) keken naar desogestrel 150 microgram /ethinylestradiol 30 microgram versus gestodeen 75 microgram /ethinylestradiol 30 microgram. De kleine trial vond geen significante verschillen in uitkomsten. In de gepoolde multi-center trials werden er eveneens geen verschillen gevonden. In de gestodeen/ethinylestradiolgroep was er wel minder uitval (Odds-ratio 0,61; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,40 tot 0,93) door bijwerkingen.

Levonorgestrel/ethinylestradiol versus chlormadinon/ethinylestradiol

Worret et al. (2001) vergeleken levonorgestrel 150 microgram /ethinylestradiol 30 microgram versus chlormadinon 2 microgram /ethinylestradiol 30 microgram. De kansen op meer papels of pustels na twaalf cycli was 9,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 2,25 tot 38,73) keer groter voor vrouwen in de levonorgestrel/ethinylestradiolgroep. De door de patiënt ervaren verbetering was ook minder in de levonorgestrel/ethinylestradiolgroep (Odds-ratio 0,16; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,04 tot 0,57).

Levonorgestrel/ethinylestradiol versus cyproteron/ethinylestradiol

Levonorgestrel 150 microgram /ethinylestradiol 30 microgram werd vergeleken met cyproteron 2 milligram / ethinylestradiol 35 microgram in een trial (Carlborg et al. 1986). De levonorgestrel / ethinylestradiol combinatie resulteerde in een significant hoger gemiddeld aantal pustels en papels dan de cyproteron/ethinylestradiol combinatie. Uitval door bijwerkingen verschilde niet. De trial vergeleek ook levonorgestrel/ethinylestradiol versus een cyproteron/ethinylestradiol combinatie met een hogere dosis (50 microgram) ethinylestradiol, waarbij dezelfde resultaten gevonden werden. Lachnit-Fixson et al. (1977) keken naar levonorgestrel 250 microgram / ethinylestradiol 50 microgram versus cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 50 microgram, waarbij vrouwen in de levonorgestrel/ethinylestradiolgroep een lagere kans op verbetering of complete respons hadden dan in de cyproterongroep (odds ratio 0,24; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,08 tot 0,75).

Levonorgestrel/ethinylestradiol versus desogestrel/ethinylestradiol

Twee trials (Palatsi 1984; Rosen 2003) vergeleken levonorgestrel 150 microgram / ethinylestradiol 30 microgram versus desogestrel 150 microgram / ethinylestradiol 30 microgram. Palatsi et al. (1984) vonden een verschil in de ernstscore van acne. Echter de andere trial vond geen verschil in gemiddeld totaal aantal laesies. De groepen verschilden niet in uitval door bijwerkingen of verslechtering. Het waren echter kleine trials. Winkler et al. (2004) vergeleken levonorgestrel 100 microgram / ethinylestradiol 20 microgram versus desogestrel 150 microgram / ethinylestradiol 20 microgram. Na 25 weken had de desogestrelgroep een hogere odds-ratio dan de levonorgestrelgroep voor verbetering van comedonen en lagere kansen op verslechtering van papels (odds ratio 0,60; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,37 tot 0,96). De groepen verschilden niet in uitval door bijwerkingen of verslechtering.

Levonorgestrel/ethinylestradiol versus norethisteron/ethinylestradiol

Er is een trial verricht met levonorgestrel 100 microgram / ethinylestradiol 20 microgram versus norethisteron 1 milligram / ethinylestradiol 20 microgram (Delconte et al. 1999). Er was geen verschil in acne uitkomsten. De studie had echter maar drie behandelcycli.

Cyproteron/ethinylestradiol versus antibioticum

Monk et al. (1987) vergeleken cyproteron 2 microgram / ethinylestradiol 50 microgram met minocycline 50 milligram. Er werd in de studie geen verschil in zelfingeschatte verbetering gevonden. De studie had echter kleine patiëntaantallen met onnauwkeurige effectschattingen.

Dienogest/ethinylestradiol versus cyproteron/ethinylestradiol versus placebo

Palombo-Kinne et al. verrichten in 2009 een multicenter, 3-arms, dubbelblinde RCT (2:2:1 ratio) waarbij 1326 patiënten met milde tot matige ernstige faciale acne zes cycli behandeld werden met (1) 0,03 milligram ethinylestradiol / 2 milligram dienogest, (2) 0,035 milligram ethinylestradiol / 2 milligram cyproteron of (3) placebo. Alle primaire uitkomstmaten lieten zien dat (1) ethinylestradiol/dienogest superieur was ten opzichte van (3) placebo en non-inferieur ten opzichte van (2) cyproteron/ethinylestradiol ($p < 0,05$).

Conclusies

Niveau 1	<p>Het gebruik van orale anticonceptiva (levonorgestrel 100 microgram/ethinylestradiol 20 microgram, chlormadinone 2 milligram/ethinylestradiol 30 microgram, norethindrone acetate 1 milligram/ethinylestradiol 20-30-35 microgram, norgestimaat 180-215-250 microgram /ethinylestradiol 35 microgram, ethinylestradiol 0,03 milligram/ dienogest 2 milligram of drospirenone 3 milligram / ethinylestradiol 20 microgram) vermindert inflammatoire en non-inflammatoire acne laesies in het gelaat, de ernstscore, en de zelfinschatting van acne-ernst ten opzichte van placebo.</p> <p>A1 Arowojulu et al. 2009 A2 Plewig et al. 2009; Plambo-Kinne et al. 2009</p>
Niveau 1	<p>De combinatie cyproteron/ethinylestradiol lijkt de acne (inflammatoire laesies en globale indruk) meer te verbeteren dan levonorgestrel/ethinylestradiol in de twee trials die deze vergelijkingen maakten.</p> <p>A1 Arowojulu et al. 2009</p>
Niveau 1	<p>De drie trials die cyproteron/ethinylestradiol vergeleken met desogestrel/ethinylestradiol lieten tegenstrijdige resultaten zien.</p> <p>A1 Arowojulu et al. 2009</p>

Niveau 1	Andere conclusies met betrekking tot verschillen in effectiviteit tussen orale anticonceptiva kunnen niet worden getrokken. <i>A1 Arowojulu et al. 2009</i>
Niveau 1	Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het effect van cyproteron/ethinylestradiol vergeleken met antibiotica (minocycline) omdat er maar één trial beschikbaar was die deze vergelijking maakte. <i>A1 Arowojulu et al. 2009</i>
Niveau 1	Orale contraceptiva met cyproteron/ethinylestradiol hebben vergelijkbare uitval vanwege bijwerkingen als levonorgestrel/ethinylestradiol en desogestrel/ethinylestradiol. <i>A1 Arowojulu et al. 2009</i>
Niveau 2	Ethinylestradiol 0,03 milligram/ dienogest 2 milligram is non-inferieur ten opzichte van ethinylestradiol 0,035 milligram/ cyproteron 2 milligram bij de behandeling van milde tot matig ernstige acne. <i>A2 Palombo-Kinne et al. 2009</i>
Niveau 3	Er zijn inconsistente aanwijzingen zijn dat de kans op veneuze trombo-embolieën bij cyproteronacetaat hoger is. <i>A2 Vasilakis-Scaramozza 2001; Lidegaard et al. 2003; Seaman et al. 2003; Spitzer et al. 2003</i>

Overige overwegingen

- er is maar één trial waarin orale anticonceptiva vergeleken worden met een andere acnebehandeling. Het is dan ook onduidelijk hoe de bijwerkingen van orale anticonceptiva zich verhouden tot andere behandelingen
- dienogest is een progestageen dat in Nederland nog niet beschikbaar is. Het is een derivaat van nortestosteron zonder significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde activiteit. Het heeft in vergelijking met andere synthetische progestagenen in vitro een tien tot dertig maal lagere affiniteit voor de progestageenreceptor. In Duitsland is dienogest sinds 1995 als bestanddeel van een anticonceptiepil op de markt (ethinylestradiol 0,03 milligram/dienogest 2 milligram)
- hetzelfde geldt voor het progestageen chlormadinon, dat onder andere in Duitsland op de markt is (ethinylestradiol 0,03 milligram/chlormadinon 2 milligram), maar in Nederland niet beschikbaar is
- alleen cyproteron 2 milligram /ethinylestradiol 0,035 milligram is geregistreerd in Nederland voor gebruik bij acne vulgaris
- gezien de ruime ervaring met ethinylestradiol 0,035 milligram /cyproteron 2 milligram was dit preparaat lange tijd de eerste keuze bij de behandeling van acne wanneer voor behandeling met een oraal anticonceptivum werd gekozen
- naar aanleiding van meldingen van veneuze tromboemboliën, waarvan een tiental met dodelijke afloop, bij Lareb zijn er in 2013 vragen gerezen over de veiligheid van cyproteronacetaat. dit heeft ertoe geleid dat het beleid is bijgesteld en dat anticonceptiepillen met cyproteronoacetaat niet langer worden aanbevolen.

Aanbevelingen

Orale anticonceptiva worden aanbevolen als behandeling bij matig ernstige tot ernstige vormen van acne vulgaris bij vrouwen die tevens een oraal anticonceptivum willen

Aanwijzingen dat anticonceptiepillen met cyproteronoacetaat een verhoogd tromboseerisico hebben in combinatie met gebrek aan “overtuigend” bewijs dat deze superieur zijn aan andere combinatiepreparaten maakt dat deze anticonceptiepil in tegenstelling tot wat tot op heden werd geadviseerd niet langer wordt aanbevolen

De keuze tussen een oraal anticonceptivum en een oraal antibioticum is arbitrair en geschiedt op individuele basis. De keuze hangt mede af van de voorkeur van de patiënt, ervaringen met eerdere therapie, co-medicatie en co-morbiditeit. Argumenten voor een anticonceptivum zijn een premenstruele verergering van acne en een meerwaarde van de anticonceptieve werking

De werkzaamheid van orale anticonceptiva wordt bereikt na drie tot zes maanden. Dit moet met de patiënt worden besproken

Literatuur

- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9
- Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:575-7
- Seaman HE, De Vries CS, Farmer RD. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 2003;18:522-6
- Spitzer W. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:1011-8
- Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0,030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0,035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009;79(4):282-289
- Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschel K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0,03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*. 2009;80(1):25-33
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane Database for Systematic Reviews*. 2009;8(3):CD004425
- Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Reduced estrogen ovulation inhibitor in acne therapy. Double-blind study comparing Diane-35 to Diane [Ostrogenreduzierter ovulationshemmer zur aknetherapie]. *Fortschritte der Medizin*. 1986;104:547–550
- Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1986;134:29–32
- Charoenvisal C, Thaipisuttikul Y, Pinjaroen S, Krisanapan O, Benjawang W, Koster A, et al. Effects on acne of two oral contraceptives containing desogestrel and cyproterone acetate. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*. 1996;41:423–429
- Dieben TO, Vromans L, Theeuwes A, Bennink HJ. The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne. *Contraception* 1994;50:373–382
- Fugere P, Percival-Smith R, Lussier-Cacan S, Tetrault C, Farquhar DJ. The comparative efficacy and safety of Diane-35 versus Diane-50 in the treatment of moderate to severe acne and seborrhea: 12-month results. *Recent Research on Gynecological Endocrinology*. 1988; :590–608
- Fugere P, Percival-Smith RK, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception*. 1990;42:225–234
- Halbe HW, deMelo NR, Bahamondes L, Petracco A, Lemgruber M, de Andrade RP, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 1998;3:113–120

- Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, Singhakovin S, Kaewsuk O, Punnahitanont S. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception*. 1995;51:225–229
- Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, 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, placebocontrolled trial. *Contraception*. 2008;77:249–256
- Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/ 20-µg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis*. 2008;82:143–150
- Lachnit-Fixson U, Kaufmann J. Therapy of androgenization symptoms: double blind study of an antiandrogen preparation (SHB 209 AB) against neogynon. *Medizinische Klinik*. 1977;72:1922–1926
- Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 ug of ethinyl estradiol and 100 ug of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47:399–409
- Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997;37:746–754
- Maloney JM, Arbit DI, Flack M, McLaughlin-Miley C, Sevilla C, Derman R. Use of low-dose oral contraceptive containing norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the treatment of moderate acne vulgaris. *Clinical Journal of Women's Health*. 2001;1:123–131
- Maloney JM, Dietze P, Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/ 20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;112:773–781
- Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GA, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception*. 1996; 53:163–170
- Monk BE, Almeyda JA, Caldwell IW, Green B, Pelta D, Leonard J, et al. Efficacy of low-dose cyproterone acetate compared with minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1987;12:319–322
- Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Mattila L, Riihiluoma 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 Dermato Venereologica*. 1984; 64:517–523.
- Palatsi R, Reinila M, Kivinen S. Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne. *Acta Dermato Venereologica*. 1986;66:225–230
- Olson WH, Lippman JS, Robisch DM. The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. *International Journal of Fertility and Women's Medicine*. 1998;43:286– 290
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriessen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 1997;89:615–622
- Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;188:1158–1160
- Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertility and Sterility*. 2001;76:461–468
- Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception*. 1999;60:255–262
- Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004;74: 123–130
- van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69S(4):2–15

- 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. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2001;6:46–53
- Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol. *Contraception*. 2004;69:469–476
- Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology*. 2001;203:38–44
- Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB, North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinyl estradiol (Alesse). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181S(5 Pt 2):39–44
- Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;78:103–107
- DelConte A, Loffer F, Grubb GS. Cycle control with oral contraceptives containing 20 µg ethinyl estradiol. A multicenter, randomized comparison of levonorgestrel/ethinyl estradiol (100 µg/20 µg) and norethindrone/ethinyl estradiol (1000 µg/20 µg). *Contraception*. 1999;59:187–193
- Fotherby K, Caldwell AD. New progestogens in oral contraception. *Contraception*. 1994;49:1–32.
- Parkin L, Skegg DC, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet*. 2000;355:2133–2134
- Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecological Endocrinology*. 2000;14:223–230.

Samenvatting en matrix therapiekeuze

Bij alle geneesmiddelen die gebruikt worden om acne te onderdrukken is het goed te realiseren dat de therapie minimaal zes tot acht weken toegepast moet worden vooraleer het eerste effect zichtbaar wordt. Verder geldt, met uitzondering van de antibiotica, dat de lokale behandeling langdurig dient te worden toegepast, soms jarenlang. Het is van belang de patiënt hier goed over in te lichten. De belangrijkste algemene therapeutische aanbevelingen zijn hieronder samengevat.

Bij patiënten met littekenvorming dient acne zo snel mogelijk behandeld te worden
Indien acne bij een vrouw cyclusafhankelijk lijkt te zijn, kan het zinvol zijn de acne te behandelen met anti-androgenen
Als comedonen op de voorgrond staan, is een therapie gericht op het keratinisatieproces aangewezen (vooral lokale retinoïden)
Bij inflammatoire acne vormen antibiotica en anti-inflammatoire therapieën de hoeksteen van het therapeutisch beleid. Idealiter wordt dit gecombineerd met een lokaal retinoïd of benzoylperoxide ter behandeling van (micro)comedonen, teneinde progressie naar nieuwe klinische laesies te voorkomen

■ Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft voor- en nadelen

Lokale therapie	Effect	Veiligheid*	Hinderlijke bijwerkingen	Ongemak patiënt**	Kosten therapie en controle ***
Benzoylperoxide	++	++++	+	+	+
Retinoïden	++	+++	++	+	+
Antibiotica	++	+++	++	+	+
Peeling/microdermabrasie	++	+++	+++	++	++
Systemische therapie	Effect	Veiligheid*	Hinderlijke bijwerkingen	Ongemak patiënt**	Kosten therapie en controle ***
Antibiotica	+++	++	++	+	++
Retinoïden	++++	+	+++	++	++
Hormonale behandeling	+++	++	++	+	++
Aanvullende systemische therapieën	Effect	Veiligheid*	Hinderlijke bijwerkingen	Ongemak patiënt**	Kosten therapie en controle ***
Laser behandeling	++	++	+++	+++	+++
Lichtbehandeling	++	++	+++	+++	+++
Foto dynamische therapie	++	++	+++	+++	+++

* voor de actuele stand van zaken wordt verwezen naar www.fk.cvz.nl.

** inschatting aan de hand van methode van toediening, aantal toedieningen, aantal ziekenhuisbezoeken

*** schatting kosten medicatie, personeel en apparatuur

Bijlage 1

■ Zoekactie acne en voeding

- acne vulgaris (MeSh en vrij tekst) gecombineerd (AND) met de volgende zoektermen (OR)
- diet (MeSh en vrij)
- glycemie index (vrije tekst en MeSh)
- chocolate (vrije tekst)
- cacao (MeSh)
- food (en dan specifiek; wederom MeSh en in vrije tekst)
 - dairy products (milk, margarine, ice cream, cheese, butter)
 - meat
 - candy
 - dietary fats (saturated fats)
 - dietary carbohydrates
 - dietary proteins.

■ Zoekactie acne en antibiotica (gecombineerd met OR)

- anti-Bacterial Agents
- exp Tetracyclines
- azithromycin.mp. OR exp Azithromycin
- tetracycline?.tw.
- isotretinoin.mp. OR exp Isotretinoin
- clindamycin.mp. OR exp Clindamycin
- doxycycline.mp. OR exp Doxycycline
- (antibiotic? or (anti-bacterial adj3 agent?)).tw.
- "antibiotic-agent"/ oral-drug-administration
- explode "tetracycline-derivative"/ all subheadings
- "doxycycline"/ all subheadings
- (tetracycline? or doxycyclin* or lymecyclin* or minocyclin*) in ti,ab
- Lymecycline"/ all subheadings
- "Minocycline"/ all subheadings
- "Macrolide"/ all subheadings
- "Erythromycin"/ all subheadings
- "Erythromycin-derivative"/ all subheadings
- "Azithromycin"/ all subheadings
- "Clarithromycin"/ all subheadings
- "Clarithromycin-derivative"/ all subheadings
- "Trimethoprim"/ all subheadings
- "Sulfamethoxazole"/ all subheadings
- Trimethop*, trimethoprim.