

NHG-Standaard Acne

Tweede herziening

Smeets JGE, Grooten SJJ, Bruinsma M, Jaspas AHJ, Kertzman MGM. *Huisarts Wet* 2007;50(6):259-68.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (In: Geijer RMM, Burger JS, Van der Laan JR, Wiersma TJ, Rosmalen CFH, Thomas S, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts II. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 1999.

Inleiding

De NHG-Standaard Acne vulgaris geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met acne vulgaris en acne conglobata. Slechts een deel van de patiënten met acne vraagt om behandeling; zelfzorg en zelfmedicatie spelen een grote rol bij deze aandoening. Acne kan voor de patiënt ingrijpende psychosociale gevolgen hebben. De lokalisatie van de huidaandoening in het gelaat en de leeftijd waarop acne het meest voorkomt, de adolescentie, spelen hierbij een rol. Het doel van de behandeling is de symptomen te onderdrukken, littekenvorming tegen te gaan en begeleiding te geven bij psychosociale problemen.

Achtergronden

Begrippen

Acne vulgaris is een aandoening van de talgklierfollikel met een kenmerkend polymorf beeld van comedonen, papels, pustels en soms ook noduli en cysten. Meestal manifesteert de aandoening zich aan het begin van de puberteit.

Acne conglobata is een ernstige vorm van acne en komt meer bij mannen voor. In het gelaat, in de nek en op de rug en billen kunnen behalve de reeds genoemde efflorescenties ook dubbel- en reuzencomedonen, infiltraten, abcessen en fistels voorkomen. Bij de genezing ontstaan er (soms hypertrofische) littekens.

Epidemiologie

De meerderheid van de adolescenten zal in meer of mindere mate acne ontwikkelen.¹ De incidentie en prevalentie van acne vulgaris in de huisartsenpraktijk zijn respectievelijk circa 3 en 8 per 1000 patiënten per jaar. De aandoening komt vooral voor bij patiënten in de leeftijdscategorie van 15 tot 24 jaar, vaker bij vrouwen dan mannen, en is in alle etnische groepen een van de meest voorkomende huidaandoeningen.² Acne komt op steeds jongere leeftijd voor, doordat kinde-

ren eerder in de puberteit komen. Meestal geneest acne spontaan rond het 25e levensjaar, bij een klein percentage blijft de aandoening echter langer bestaan.

Pathofysiologie

Acne is een aandoening van de talgklierfollikel. Talgklieren komen overal op het lichaam voor, behalve op de handpalmen en de voetzolen. Hun aantal en hun talgproductie zijn het grootst in het gelaat, op de rug en op de borst. Het aantal talgklieren blijft ongeveer constant gedurende het leven, de grootte neemt toe met de leeftijd. Androgenen zijn van invloed op het ontstaan van acne. Hoewel de pathogenese nog niet volledig opgehelderd is, spelen vier mechanismen een rol bij het ontstaan van acnelaesies:

- abnormale afschilfering van keratinocyten in het folliculaire kanaal;³
- toegenomen talgproductie;⁴
- proliferatie van *Propionibacterium acnes*;⁵
- immuun- en ontstekingsreacties.⁶

De ophoping van talg en folliculaire keratinocyten in het talgklierkanaal (onder invloed van androgenen) resulteert in de vorming van een *microcomedo*, de voorloper van alle acnelaesies. De microcomedo wordt groter doordat de talguitscheiding geblokkeerd wordt en de follikel vol komt te zitten met talg, bacteriën, ontstekingscellen en afgestoten epitheelcellen. Deze wordt zichtbaar als een comedo (niet-ontstekingslaesie) of als papel, pustel of nodulus (ontstekingslaesie). De gesloten comedo wordt ook wel *whitehead* genoemd. In een aantal gevallen verwijdt de follikelmond zich en treedt een donkere verkleuring op, dit wordt een open comedo of *blackhead* genoemd.

Etiologie

Patiënten hebben zeer diverse denkbeelden over factoren die mogelijk van invloed zijn op acne.⁷ Van sommige factoren is aangetoond dat ze van invloed zijn, andere berusten op misvattingen.

Een relatie tussen stress of roken en een toename van acne is niet aangetoond.^{8,9} Evenmin is er een relatie gevonden tussen specifieke voedingsmiddelen en het ontstaan van acne.¹⁰ Wel zijn er aanwijzingen dat een genetische component een rol speelt.¹¹

De volgende factoren kunnen van invloed zijn op het ontstaan of verergeren van acne: contact met chemische stoffen (gechloreerde koolwaterstoffen), mechanische factoren

(manipulatie van comedonen en pustels), gebruik van bepaalde geneesmiddelen (steroiden) en cosmeticabestanddelen en blootstelling aan een combinatie van vochtige warmte en zonlicht.¹²⁻¹⁴ Verder kan acne voorkomen bij een endocriene stoornis.¹⁵

Richtlijnen diagnostiek

Anamnese

Om een indruk te krijgen van aard, ernst en gevolgen van de acne, en om te bepalen welke therapie dient te worden ingesteld, informeert de huisarts naar:

- duur van de klachten en eerdere episodes;
- lokalisatie van de huidafwijkingen (gelaat, romp, elders op het lichaam);
- beleving van de klacht;¹⁶
- eventueel eerdere, zelf toegepaste behandelingen (vrij verkrijgbare middelen, dieet, alternatieve behandelwijzen, schoonheidsspecialist), wijze, duur en resultaten van deze behandelingen en de reden waarom zij gestaakt zijn;
- gebruik van orale anticonceptiva (voor zover niet reeds bekend).

Om bij de voorlichting aan te sluiten informeert de huisarts naar:

- factoren die volgens de patiënt de acne beïnvloeden (zon, dieet, hygiëne, spanningen, medicatiegebruik);
- de wijze van huidverzorging (gebruik cosmetica, zeep, 'uitknijpen').

Om oorzakelijke factoren na te gaan informeert de huisarts naar:

- geneesmiddelengebruik, voor zover niet

Belangrijkste wijzigingen

- Salicylzuur heeft geen plaats in de behandeling van acne.
- Orale anticonceptiva met cyproteronacetat worden niet langer aanbevolen.
- Doxycycline is het eerste keus oraal antibioticum in plaats van tetracycline.

Kernboodschappen

- Orale anticonceptiva met cyproteronacetat zijn niet effectiever dan andere orale anticonceptiva.
- Als behandeling met orale antibiotica nodig is, heeft doxycycline de voorkeur.
- Zowel lokale als orale antibiotica dienen altijd gecombineerd te worden met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde.

reeds bekend (m.n. lokale en orale steroïden);

- snel ontstaan, overmatige haargroei, menstruatiestoornis (denk aan endocriene stoornis).¹¹

Lichamelijk onderzoek

Inspecteer de huid op aanwezigheid van:

- comedonen, gesloten en/of open;
- papels en pustels;
- dubbel- en reuzencomedonen;
- noduli, cysten en infiltraten;
- littekens en keloïden;
- postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH, hypergepigmenteerde plekjes op de plaats waar een acnelaesie heeft gezeten).¹⁷

Stel de lokalisatie vast en de uitgebreidheid.

Evaluatie

Stel de diagnose *acne vulgaris* bij een polymorf beeld van comedonen (obligaat), papels, pustels en soms ook noduli, cysten en littekenvorming, gelokaliseerd in het gelaat, soms op de rug, de schouders en minder vaak op de borst.

Indien er tevens dubbel- en reuzencomedonen, infiltraten, abcessen en fistels voorkomen, is er sprake van *acne conglobata*.

De ernst van de acne is afhankelijk van het aantal laesies, de uitgebreidheid en de aanwezigheid van littekens.

Bijzondere vormen van acne zijn:

- *acne fulminans*: een zeer heftige vorm van acne met een acuut begin (meestal bij jongens), die gepaard gaat met algemene malaise, koorts en gewrichtsklachten;
- acne als gevolg van corticosteroïden, haarwax (tegen kroeshaar) of een endocriene stoornis.¹¹

Differentieeldiagnostisch dient men te denken aan:¹⁸

- *rosacea*: erytheem, papels en pustels zonder comedonen, maar vaak samen met teleangiëctasieën (meestal bij vrouwen);
- *dermatitis perioralis*: kleine rode papels en pustels rond de mond zonder comedonen (meestal bij vrouwen);
- *folliculitis*: ontsteking van het bovenste deel van de haarfollikel, zich uitend als kleine puskopjes;

Richtlijnen beleid

De patiënt brengt acne soms in verband met onder andere slechte hygiëne, voeding, zweten en stress.^{7,8} Door uit te leggen dat dit geen oorzaken zijn van acne kan de dokter soms onterechte schuld- en schaamtegevoelens voorkomen. Acne kan gepaard gaan met psychosociale klachten

zoals verminderd zelfvertrouwen, gevoelens van schaamte, verminderde kwaliteit van leven en zelfs angstklachten en/of klachten passend bij een depressie.¹⁶ De subjectieve beleving door de patiënt is niet altijd evenredig met de objectieve ernst van de acne. Door over psychosociale klachten te praten kan de huisarts een inschatting maken van de ernst en de patiënt hierbij begeleiden.

Voorlichting en advies

Geef uitleg over het ontstaan van acne, de prognose en behandelingsmogelijkheden. Vertel dat de behandeling acne niet geneest maar wel onderdrukt, en dat acne vooral voorkomt in de leeftijd van 14 tot 25 jaar, maar ook op latere leeftijd kan voorkomen (acne tarda). In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kunt u de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven over acne meegeven. Deze brieven zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over acne en de behandeling ervan (zie voor een overzicht van alle NHG-Patiëntenbrieven www.nhg.org > patiëntenvoorlichting).

- *Huidverzorging en cosmeticagebruik*: sommige cosmetica kunnen comedogene werken. Reinigende middelen lijken weinig toegevoegde waarde te hebben naast medicamenteuze therapie.¹⁹ Indien de patiënt toch een reinigingsmiddel of crème wil gebruiken, heeft een product op waterbasis de voorkeur.
- *Manipulatie*: knijp papels, pustels en gesloten comedonen niet uit. Manipulatie kan verdere ontsteking van de huid veroorzaken en kan leiden tot littekens die soms storender zijn dan de acne zelf. Alleen open comedonen kunnen uitgeknepen worden, eventueel door de schoonheidspecialist.
- *Vrij verkrijgbare middelen*: er is een groot aantal preparaten vrij verkrijgbaar waarmee acne behandeld kan worden. Zelfzorgmiddelen bevatten stoffen zoals alcohol, chloorhexidine, salicylzuur en benzoylperoxide. Alleen het gebruik van benzoylperoxide wordt aangeraden.
- *Dieetmaatregelen*: het weinige onderzoek dat gedaan is naar de samenhang tussen bepaalde voedingsmiddelen zoals chocolade en het ontstaan of verergeren van acne, heeft geen relatie kunnen aantonen.
- *Ultraviolette straling*: 's zomers treedt veelal een cosmetische verbetering van de huid op, maar de acne zelf verbetert meestal niet. In enkele gevallen ontstaat juist een verergering, vooral bij hoge luchtvochtigheid. Er is geen wetenschappelijke basis om aan te nemen dat zonlicht een positief effect heeft op acne. Het effect

van kunstmatige UV-bronnen is nog niet geheel duidelijk.¹⁴

- *Hormonen: orale anticonceptiva* (OAC) kunnen het beloop van acne gunstig beïnvloeden.²⁰ Het effect verschilt per individu en wordt meestal na drie tot vier maanden zichtbaar. OAC kunnen ingezet worden bij vrouwen die tevens een anticonceptiewens hebben (OAC zijn niet geregistreerd voor de behandeling van acne). Uit onderzoek is gebleken dat preparaten met cyproteronacetaat (niet geregistreerd als anticonceptivum maar wel voor de behandeling van acne) niet duidelijk effectiever zijn bij de behandeling van acne dan andere OAC.²⁰ Voor de keuze van het preparaat, contra-indicaties, bijwerkingen en interacties wordt verwezen naar de NHG-Standaard Hormonale anticonceptie.

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling bij acne is gericht op het verminderen van de talgproductie en de aantallen *Propionibacterium acnes*, en daarnaast op het tegengaan van obstructie van de talgklierfollikel en van ontstekingen. Schrijf, afhankelijk van de aard, de ernst en de uitgebreidheid van de laesies en het effect van eerder geprobeerde behandeling, lokale en/of orale middelen voor volgens het stappenplan (zie *Stappenplan* en de *tabellen 1 en 2*). Wijs de patiënt erop dat het vier tot zes weken duurt voor het effect van de behandeling zichtbaar begint te worden. Het optimale effect wordt vaak pas na enkele maanden bereikt. Therapietrouw is essentieel voor een optimaal resultaat.

Achtergrondinformatie

- **Benzoylperoxide** is het middel van eerste keus bij papels en pustels.²¹ Benzoylperoxide 5% is even effectief gebleken als benzoylperoxide 10%. Vooral in het begin van de behandeling kan irritatie optreden in de vorm van roodheid, branderigheid en schilfering van de huid. Allergisch contacteczeem is mogelijk. De blekende werking op haar, textiel en metaal (brillen en sieraden) is een belangrijke bijwerking. Verder dient intensief contact met zonlicht en UV-straling vermeden te worden. 's Avonds aanbrengen heeft de voorkeur.
- **Lokale retinoïden** zijn eerste keus bij acne met overwegend comedonen, maar zijn ook effectief bij papels en pustels.²² *Tretinoïne* is in Nederland al langer bekend, *adapaleen* is een nieuw retinoïde dat even effectief lijkt en mogelijk een iets gunstiger bijwerkingenprofiel heeft. De voorkeur gaat uit naar *tretinoïne* omdat daarmee meer ervaring is opgedaan. De acne kan in het begin van de behandeling tijdelijk verergeren. Bijwerkingen zijn met name huidirritaties zoals erytheem, droge huid, schilfering, branderigheid en een verhoogde gevoeligheid voor zonlicht. *Tretinoïne* en *adapaleen* dienen niet te worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie.³¹ Zwangerschap tijdens het gebruik moet voorkomen worden.
- **Lokale antibiotica:** *clindamycine* en *erytromycine* zijn effectief in het bestrijden van met name papels en pustels.²³ Er is geen

voorkeursmiddel. Resistente bacteriestammen worden steeds vaker aangetroffen, maar de werking van de middelen neemt minder af dan het resistentiepatroon zou doen verwachten.²⁴ Bij *clindamycine* komt dat waarschijnlijk doordat het ook een anti-inflammatoire werking heeft. Lokale antibiotica kunnen het best gecombineerd worden met benzoylperoxide of lokale retinoïden.^{25,26} Hun werking is dan sneller en beter, en bij combinatiebehandeling met benzoylperoxide neemt de kans op resistentie af. De duur van de behandeling kan bij combinatiebehandeling beperkt blijven. Een bijwerking van lokale antibiotica kan huidirritatie zijn.

- **Salicylzuur:** de effectiviteit van dit middel is onduidelijk, het heeft veel bijwerkingen en heeft geen plaats meer in het stappenplan.²⁷
- **Orale antibiotica:** *doxycycline*, *tetracycline*, *erytromycine* en *minocycline* zijn alle effectief gebleken,²⁸ zonder grote onderlinge verschillen in effectiviteit. Orale antibiotica moeten gecombineerd worden met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde.²⁹ Behandel minimaal zes tot acht weken. Op het moment dat er geen verbetering meer optreedt, dienen de antibiotica gestopt te worden. In verband met het optreden van resistentie worden afbouw-schema's niet meer geadviseerd en is het beter niet langer dan zes maanden te behandelen. Na staken van de antibiotica wordt het lokale retinoïde of benzoylperoxide gecontinueerd om recidief te voorkomen. *Doxycycline* verdient de voorkeur omdat de dosering eenmaal daags is en de patiënt het kan innemen tijdens de maaltijd.³⁰ Het veroorzaakt wel vaker fotosensibiliteit; adviseer gebruik van een hoge factor zonnebrandcrème bij zonnig weer. *Tetracycline* is de tweede keus. Het heeft als nadeel dat voedsel en met name melkproducten de absorptie ervan verminderen, zodat de patiënt het een uur voor de maaltijd of twee uur nadien moet innemen. Dit komt de therapietrouw niet ten goede. Er is tevens een kleine kans op fotosensibiliteit. *Erytromycine* is het middel van derde keus. Het gebruik van *minocycline* in de eerste lijn wordt afgeraden omdat het niet

effectiever is gebleken dan *doxycycline* en *tetracycline* en ernstige bijwerkingen kan geven, zoals auto-immuunstoornissen, polyartralgie en benigne intracraniale hypertensie.

- **Isotretinoïne** is zeer effectief tegen acne. Het middel dient gereserveerd te worden voor ernstige en/of therapieresistente vormen. De teratogeniteit van het middel en de kans op ernstige bijwerkingen zijn factoren die de toepassing beperken.³⁵ De behandeling van acne met isotretinoïne door de huisarts is facultatief. Voor informatie over isotretinoïne, zie *kader*.

Stappenplan (zie tabel 1)

Begin (afhankelijk van wat de patiënt al geprobeerd heeft) bij stap 1 en ga over op de eerstvolgende stap als de behandeling niet meer voldoet.

Lokale antibiotica dienen 's ochtends aangebracht te worden en benzoylperoxide en lokale retinoïden 's avonds. Het combineren van een lokaal retinoïde met benzoylperoxide is niet praktisch omdat beide bij voorkeur 's avonds aangebracht dienen te worden. Bovendien zijn *tretinoïne* en benzoylperoxide chemisch niet verenigbaar.

Stap 3, orale antibiotica, komt in aanmerking bij ernstige acne, als de aandoening niet reageert op lokale behandeling, als er een groot risico is op littekenvorming of als een groot lichaamsoppervlak is aangedaan. Stap 4, isotretinoïne, is uitsluitend van toepassing bij acne conglobata of ernstige therapieresistente acne.

De diverse middelen zijn beschikbaar in verschillende concentraties en bases. Zie *tabel 2* voor een overzicht van de preparaten, doseringen, gebruiksadviezen en behandelduur. Indien de huid als gevolg van de behandeling te droog wordt, kan een indifferente crème toegevoegd worden, bijvoorbeeld cetomacrogol- of lanettecrème.

Benzoylperoxide en lokaal erytromycine of clindamycine kunnen veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap en lactatie. Wanneer orale behandeling noodzakelijk is, kan erytromycine worden voorgeschreven met een zo kort mogelijke behandelingsduur.³¹ Er is te weinig onderzoek gedaan naar de behandeling van acne bij mensen met een donkere huid om een uitspraak te kunnen

Tabel 1 Medicamenteus stappenplan bij acne

| | |
|----------------------|---|
| Stap 1a | benzoylperoxide óf lokaal retinoïde |
| Stap 1b | vervang eventueel benzoylperoxide door een lokaal retinoïde of andersom |
| Stap 2a | voeg een lokaal antibioticum toe |
| Stap 2b | handhaaf het lokaal antibioticum en wissel van benzoylperoxide naar lokaal retinoïde of andersom, als dat bij stap 1 nog niet gedaan is |
| Stap 3 | vervang het lokaal antibioticum door antibioticum oraal (eerste keus: doxycycline), handhaaf benzoylperoxide of lokaal retinoïde |
| Stap 4 (facultatief) | isotretinoïne |

NB Orale anticonceptiva kunnen worden ingezet bij vrouwen die tevens een anticonceptiewens hebben (zie *Voorlichting*).

Tabel 2 Geneesmiddeleninformatie

| Stofnaam | Preparaat | Dosering en gebruikadvies | Duur (in weken/maanden) |
|-----------------|--|--|--|
| Benzoylperoxide | hydrogel 5% (50 mg/g) | 1 dd bij voorkeur 's avonds, eventueel 2 dd | min. 6-8 wk., langdurig gebruiken om remissie te voorkomen |
| Tretinoïne | crème: 0,02% (0,2 mg/g); 0,05% (0,5 mg/g) oplossing: 0,02% (0,2 mg/ml); 0,05% (0,5 mg/ml) 0,1% (1 mg/ml) | 's avonds 0,05% 1 dd bij een gevoelige huid 0,02% of 0,05% om de dag, bij onvoldoende effect 0,1%, niet tijdens zwangerschap! | min. 6-8 wk., langdurig gebruiken om remissie te voorkomen |
| Adapaleen | gel 0,1% (1 mg/g) | 1 dd dun, 's avonds. Bij een gevoelige huid om de dag, niet tijdens zwangerschap! | min. 6-8 wk., langdurig gebruiken om remissie te voorkomen |
| Erytromycine | oplossing 1-2% (10-20 mg/ml) gel 2% (20 mg/g) lotion 2% (20 mg/ml) | 1 dd 's morgens | min. 6-8 wk., max. 3-6 mnd. |
| Clindamycine | hydrochloride, lotion 1% (10 mg/ml) diwaterstoffosfaat, lotion 1% (10 mg/ml) | 1 dd 's morgens | min. 6-8 wk., max. 3-6 mnd. |
| Doxycycline | (disper) tablet 100 mg | 1 dd 100 mg, gebruik zonnebrandcrème bij zonnig weer | min. 6-8 wk, max. 6 mnd. |
| Tetracycline | capsule 250 mg | 2 dd 250-500 mg. De preparaten innemen met een ruime hoeveelheid water (geen melkproducten) 1 uur vóór of 2 uur ná de maaltijd en niet voor het slapen gaan. | min. 6-8 wk, max. 6 mnd. |
| Erytromycine | tablet 250 mg, 500 mg | 2 dd 250-500 mg | min. 6-8 wk, max. 6 mnd. |

NB Voor informatie over isotretinoïne zie kader.

Isotretinoïne (facultatief)

Isotretinoïne is een synthetisch stereoisomeer van tretinoïne (vitamine-A-zuur) en is zeer effectief tegen acne.³⁴ Het dient gereserveerd te worden voor ernstige en/of therapieresistente vormen. De toepassing van isotretinoïne wordt beperkt door de teratogeniteit en de kans op ernstige bijwerkingen.³⁵ Combineren met lokale behandeling is niet nodig. Indien de huisarts geen ervaring heeft in de behandeling met isotretinoïne en/of niet volgens de voorwaarden van voorschrijven wil werken, dient hij de patiënt te verwijzen naar een dermatoloog. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en reversibel. Zeer vaak ontstaat er een droge en/of schilferende en/of rode huid, droge slijmvliezen (lippen, neus, conjunctivae), jeuk, spier-, gewrichts-, hoofd- en rugpijn. Andere bijwerkingen zijn onder andere: voorbijgaand wazig zien, epistaxis, trombose, anemie, trombocytopenie, verhoging van de leverenzymwaarden, bezinking en triglyceridenspiegels. Een enkele maal komen psychiatrische beelden voor, zoals depressie of psychose.³⁶ De acne kan in het begin van de behandeling tijdelijk toenemen.

Aandachtspunten bij isotretinoïnegebruik

– Niet gelijktijdig gebruiken met tetracyclinen vanwege het gevaar van benigne

intracraniale hypertensie.

- Blootstelling aan zonlicht dient vermeden te worden. Zo nodig moet de patiënt een zonnebrandmiddel met een beschermingsfactor van ten minste factor 15 gebruiken.
- Alcoholgebruik tijdens de behandeling moet worden ontraden.
- Vanwege de teratogeniteit dient men zeer voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van isotretinoïne aan vrouwen in de vruchtbare periode.³⁷ De huisarts dient de vrouw te wijzen op de absolute noodzaak van afdoende anticonceptie en zij moet, in overleg met de huisarts, zorg dragen voor een effectieve anticonceptie. De arts dient voorafgaand aan de behandeling een zwangerschap uit te sluiten en maandelijks de kans op zwangerschap met de patiënt te bespreken. Bij twijfel over eventuele zwangerschap dient zwangerschap opnieuw te worden uitgesloten. Anticonceptie is nodig vanaf minimaal één maand voor de behandeling tot minimaal één maand na de behandeling.
- Contra-indicaties voor het gebruik van isotretinoïne zijn lever- en nierinsufficiëntie, sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed, hypervitaminose A, lactatie en een leeftijd jonger dan 12 jaar (in verband met het prematuur sluiten van groeischijven).

- Voor en één maand na het begin van het isotretinoïnegebruik, en daarna eenmaal per drie maanden, moet het bloed gecontroleerd worden op Hb, MCV, leukocyten, trombocyten, BSE, creatinine, ALAT, gamma-GT, cholesterol, nuchtere triglyceriden (indien de lipidenspiegel na één maand niet verhoogd blijkt, is geen verdere bepaling nodig), glucose op indicatie.
- Let op het voorkomen van kenmerken van depressie of psychose.
- Start met 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag in 1 of 2 doses tijdens de maaltijd gedurende 4 weken. Na deze maand komt de patiënt voor controle terug; bij onvoldoende reactie de dosis verhogen, bij bijwerkingen de dosering verlagen. De onderhoudsdosering bedraagt 0,1-1 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De totale behandelingsduur bedraagt gewoonlijk 4 tot 6 maanden, tot een cumulatieve dosis van 120 tot 150 mg per kg lichaamsgewicht. Vervolgens stoppen en het resultaat afwachten. Bij recidief een tussenpoos van 2 maanden in acht nemen alvorens een nieuwe 'kuur' te starten.
- Controle vindt plaats elke vier weken.

doen welke middelen bij hen de voorkeur verdienen. Wel is duidelijk dat mensen met een donkere huid een groter risico hebben op postinflammatoire hyperpigmentatie.

Lokale retinoïden en benzoylperoxide kunnen de huid irriteren waardoor de kans op hyperpigmentatie toeneemt. Begin om deze kans te verkleinen met een lage concentra-

tie of behandeling om de dag.³² In de zomer dient ondanks de donkere huid een goede zonnebrandcrème (minimaal factor 15) gebruikt te worden.

Controles

De eerste controle vindt plaats na vier tot zes weken. Vraag naar bijwerkingen en pas de behandeling zo nodig aan. Let vooral bij mensen met een donkere huid op het optreden van postinflammatoire hyperpigmentatie. Motiveer de patiënt om de behandeling consequent voort te zetten. Verdere controles vinden plaats afhankelijk van de behandelstrategie en in overleg met de patiënt. Bij het voorschrijven van antibiotica dient de patiënt elke zes weken op controle te komen, bij isotretinoïne elke vier weken (zie *kader*). Wanneer er geen verdere verbetering optreedt, stop dan de behandeling.

Consultatie/verwijzing

Verwijzing voor behandeling van acne is zelden nodig. Indicaties voor verwijzing naar een dermatoloog kunnen zijn:

- acne die niet reageert op behandeling;
- behandeling met isotretinoïne, indien de huisarts deze niet zelf kan of wil doen;
- behandeling van littekens of keloïden en postinflammatoire hyperpigmentatie;³³
- acne fulminans.

Totstandkoming

In maart 2006 startte een werkgroep van huisartsen met de herziening van de NHG-Standaard Acne. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. Zij bestond uit de volgende leden: drs. J.G.E. Smeets, huisarts in Maastricht, drs. S.J.J. Grooten, waarnemend huisarts, drs. M. Bruinsma, huisarts in Roden en werkzaam aan de huisartsopleiding UMCG, drs. A.H.J. Jasper, huisarts in Terneuzen.

In december 2006 werd de conceptstandaard voor commentaar naar vijftig at random gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand gestuurd. Vijftien commentaarformulieren werden retour ontvangen. Tevens ontving de werkgroep commentaar van een aantal referenten, te weten: drs. A.C. van Loenen, klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, drs. E.H.M. van 't Erve, arts werkzaam bij het College voor zorgverzekeringen, drs. C.J.M. Henquet, dermatoloog, drs. F.J.M.A. van Neer, dermatoloog, dr. A.C. de Groot, dermatoloog, dr. F.J. Govaerts namens Domus Medica vzw Vlaanderen, drs. J.M.T. Oltheten en drs. S.M. van Vliet namens de NHG-adviesraad Standaarden. Naamsvermelding als referent betekent niet dat iedere referent de standaard volledig onderschrijft. In maart 2007 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-autorisatiecommissie.

Drs. M.G.M. Kertzman, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschapsbeleid van het NHG, begeleidde de werkgroep en voerde de redactie van de standaard. Drs. F.S. Boukes was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschapsbeleid, drs. E.H. Oosterberg als medewerker van de afdeling Implementatie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie www.nhg.org).

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1 Epidemiologie

Metingen van het percentage van de algemene bevolking dat acne vulgaris heeft of heeft gehad, lopen uiteen van 30 tot 90%, afhankelijk van hoe acne wordt gedefinieerd [Kligman 1974; Ebling 1994; Burton 1971]. Zowel in de Tweede Nationale Studie als in de Continue Morbiditeitsregistratie is de incidentie in de huisartsenpraktijk onder mannen en vrouwen respectievelijk 2 en 4 per 1000 patiënten per jaar, en is de prevalentie bij mannen en vrouwen respectievelijk 4 en 11 per 1000 patiënten. De incidentie en de prevalentie stijgen met de leeftijd tot een maximum bij 15- tot 24-jarigen, en nemen vervolgens weer af [Van der Linden 2004; Van de Lisdonk 2003]. In deze leeftijdscategorie is de incidentie voor vrouwen 16 per 1000 en voor mannen 9 per 1000 [Van de Lisdonk 2003].

Noot 2 Epidemiologie, donkere huid

Callender beschrijft in een overzichtartikel dat acne in alle etnische groepen een van de meest voorkomende huidaandoeningen is. Mensen met een donkere huid hebben een groter risico op postinflammatoire hyperpigmentatie en keloïdvorming (keloïdvorming treedt tot zestienmaal vaker op bij patiënten met een donkere huid). Nodulocysteuze acne komt vaker voor bij mensen met een blanke huid [Callender 2004].

Noot 3 Pathofysiologie: abnormale afschilfering van keratinocyten

In een normale follikel worden keratinocyten als enkele cellen samen met de talg afgescheiden naar de opening. Bij acne is er sprake van hyperproliferatie van keratinocyten en adhesie tussen de cellen. De cellen vormen een dichte kluit en verstoppen het folliculaire kanaal. Het mechanisme achter deze abnormale afschilfering is nog niet compleet bekend. Pro-inflammatoire mediators (IL-1-alfa, lokale deficiëntie van lino-leenzuur) en androgenen spelen een rol [Lappe 2003; Pawin 2004]. De pathogenese van acne in een donkere huid lijkt niet te verschillen van die in een blanke huid [Taylor 2002].

Noot 4 Pathofysiologie: toename van de talgproductie

Talg is een complex mengsel van lipiden dat door talgklieren wordt uitgescheiden naar de huidoppervlakte. Androgenen stimuleren de talgsecretie en de proliferatie en differentiatie van talgklieren (sebocyten). De gevoeligheid van de talgklier voor hormonen is afhankelijk van de locatie. Sebocyten in het gelaat reageren sterker dan sebocyten elders in het lichaam [Pawin 2004]. Vanaf de leeftijd van ongeveer 7 à 8 jaar nemen de androgeenspiegels en de talgproductie toe [Deplewski 2000]. Rond het 17e jaar bereiken de androgeenspiegels het volwassen niveau. Weliswaar spelen de androgenen een rol in de pathofysiologie, maar de meeste patiënten met acne hebben normale plasma-androgeenspiegels [Webster 2005]. In de huid aanwezige enzymen spelen een rol bij de vorming van actieve androgenen (waaronder 5-alfa-dihydrotestosteron) uit precursors. De activiteit van deze enzymen is groter bij mensen met acne [Pawin 2004; Koreck 2003].

Noot 5 Pathofysiologie: proliferatie van Propionibacterium acnes

P. acnes is een grampositieve anaërobe commensale huidbacterie. Gebieden met veel talgklieren bevatten grotere aantallen *P. acnes* dan andere huidgebieden. Het aantal bacteriën neemt toe in de puberteit, met name in talgrijke gebieden. Mensen met acne hebben meer *P. acnes* op de huid dan mensen zonder acne [Deplewski 2000]. Er is echter geen relatie tussen het aantal bacteriën en de ernst van de acne [Koreck 2003].

Noot 6 Pathofysiologie: immuun- en ontstekingsreacties

Na proliferatie van *P. acnes* binnen de follikel scheiden de bacteriën verschillende stoffen uit die zowel immuun- als inflammatoire reacties veroorzaken. *P. acnes* scheidt bijvoorbeeld een extracellulaire lipase uit die de triglyceriden in de talg omzet tot glycerol en vrije vetzuren. Deze vrije vetzuren trekken ontstekingscellen aan, zoals neutrofielen en lymfocyten [Lappe 2003]. *P. acnes* scheidt zelf ook verschillende pro-inflammatoire mediators uit (onder andere IL-1-alfa, IL-8 en tumornecrosefactor) [Pawin 2004]. Door de ontstekingsreacties en de toegenomen druk ruptuureert uiteindelijk de follikel, zodat lipiden, keratinocyten, bacteriële producten en inflammatoire mediators in de omliggende huid terechtkomen [Pawin 2004; Farrar 2004].

Noot 7 Opvattingen van patiënten

In een tweedelijsonderzoek werd bij een groep van 78 patiënten met acne een vragenlijst afgenomen voorafgaand aan het contact met de dermatoloog. De onderzoekers keken onder andere naar de kennis over acne. Zij concludeerden dat een groot deel van de patiënten hormonen (64%) en genetische factoren (38%) zag als oorzaak van acne en in mindere mate voeding (32%), slechte hygiëne (29%) en infectie (18%). Factoren waarvan de proefpersonen dachten dat ze de acne zouden doen verergeren, waren: stress (71%), vuil (62%), warmte en/of vochtigheid (54%), cosmetica (46%), sporten, zweten (45%) en voeding (44%) [Tan 2001]. Pearl et al. vonden soortgelijke opvattingen in een onderzoek onder 872 scholieren. Zij noemden hormonen, gebrek aan hygiëne, erfelijkheid, voeding, stress, menstruatie en zweten als factoren die van invloed zijn op acne [Pearl 1998].

Noot 8 Stress

Acne zou een negatieve invloed kunnen hebben op de psychische gesteldheid, en daarmee stress veroorzaken. Onder andere in het onderzoek van Tan et al. suggereerden patiënten dat stress een negatieve invloed heeft op acne [Tan 2001]. Een duidelijk bewijs hiervoor is in de literatuur echter niet voorhanden.

Noot 9 Roken

In verschillende onderzoeken is gekeken naar de relatie tussen roken en acne. Al deze onderzoeken hebben hun tekortkomingen: het zijn cross-sectionele of case-controlonderzoeken en de samenstelling van de onderzoekpopulatie is verschillend. De gerapporteerde resultaten zijn tegenstrijdig. Conclusie: een causale relatie tussen acne en roken is niet aangetoond, maar ook niet uitgesloten [Chuh 2004; Schafer 2001; Firooz 2005; Mills 1993; Klaz 2006].

Noot 10 Voeding

Er is weinig onderzoek gedaan naar de invloed van voeding op acne. In een systematische review van zeven onderzoeken is gekeken naar de relatie tussen voeding en acne. De meeste onderzoeken hadden methodologische tekortkomingen en er kwamen geen overtuigende onderzoeksresultaten uit voort die een relatie aantonen tussen bepaalde voedingselementen en acne [Magin 2005b]. Op pathofysiologische gronden is het onaanneemlijk dat acne op korte termijn kan verergeren door het gebruik van bepaalde voeding, omdat het een aantal weken duurt voordat acnelaesies ontstaan uit microcomedonen. Er zijn hypothesen over de wijze waarop voeding met veel vet of veel koolhydraten acne kan doen verergeren via een toename van de lipidenconcentratie in het bloed, een toegenomen viscositeit van de talg of hyperinsulinemie gepaard gaande met

een toename van androgeenspiegels, maar deze zijn nog niet bewezen [Magin 2005b; Wolf 2004; Cordin 2005].

Conclusie: er is geen relatie aangetoond tussen bepaalde voedingsmiddelen en het ontstaan of verergeren van acne.

Noot 11

Erfelijkheid/familiair voorkomen

Uit onderzoek onder tweelingen is naar voren gekomen dat het voorkomen van acne samenhangt met genetische factoren [Bataille 2002]. Acne lijkt vaker voor te komen bij eerstegraadsfamilieleden, en dan vaker op jongere leeftijd [Ballanger 2006]. Ook persistente acne kan familiair voorkomen [Goulden 1999].

Noot 12

Medicatie

Van onder andere de volgende medicamenten is bekend dat ze het ontstaan van acne kunnen bevorderen: corticosteroiden, androgene en anabole steroiden, anti-epileptica, tuberculostatika, ciclosporine, sommige progestagenen, lithium en tricyclische antidepressiva [Aronson 2006].

Noot 13

Cosmetica

Cosmetica worden op grote schaal toegepast om acne te camoufleren. Cosmetica kunnen stoffen bevatten die het ontstaan van acne bevorderen. In de jaren zeventig werd voor het eerst de relatie tussen bepaalde bestanddelen van cosmetica en het ontstaan van acne beschreven aan de hand van onderzoek bij dieren (*rabbit ear test*). Men stelde lijsten op van cosmeticabestanddelen, gerangschikt naar comedogene activiteit [Draelos 2001]. Draelos et al. onderzochten later bij mensen of deze comedogene bestanddelen ook comedogeen zijn als ze verwerkt zijn in de cosmetica. Zij brachten bij zes personen, van wie bekend was dat ze eerder comedonen op de rug hadden gehad, onder occlusie verschillende cosmeticaproducten op de rug aan en namen vervolgens cyanoacrylaatbiopten om het aantal follikels en microcomedonen te bekijken. De geteste cosmetica bleken lang niet altijd comedogeen [Draelos 2006]. Er zijn geen goede klinische onderzoeken gedaan waarbij is gekeken of acne in normale gebruikssituaties verergerd door cosmetica.

Conclusie: sommige cosmetica kunnen comedogeen zijn, maar een advies geven over welke producten wel en welke niet te gebruiken is niet goed mogelijk.

Noot 14

Warmte en zonlicht

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat zonlicht acne verbetert. Door natuurlijke UV-straling kunnen erythem en pigmentatie optreden zodat de acnelaesies enigszins gemaskeerd worden en de patiënt zich subjectief beter voelt. Bepaalde onderzoeken suggereren dat verschillende spectra van kunstmatig licht effectief kunnen zijn bij acne, maar dit kan niet gegeneraliseerd worden naar zonlicht [Magin 2005b]. De veronderstelling dat zonlicht een negatief effect heeft bij de zogeheten Mallorca-acne of acne aestivalis (een monomorf beeld met kleine papulopustels) is waarschijnlijk niet terecht. Deze acne lijkt eerder een gevolg van de combinatie van hoge vochtigheidsgraad en temperatuur, en niet van de UV-straling. Ernstige acne kan verergeren bij een langdurig verblijf in de tropen [Ebling 1994].

Noot 15

Vermeden van een endocriene stoornis

Er kan reden zijn om bij acne te denken aan een endocriene stoornis als er sprake is van de volgende symptomen: plotseling optredende acne, met name bij iemand die nooit acne gehad heeft, hirsutisme, irregulaire menstruatie, andere tekenen van hyperandrogenisme zoals kenmerken van Cushing, toegenomen libido, acanthosis nigricans (pigmentatie met een versterkt huidrelief),

verandering van de stem, insulineresistentie, androgene alopecia of snelle terugkeer van acne na stoppen met isotretinoïne [Gollnick 2003; Thiboutot 2001; Dekkers 2006]. Er zou sprake kunnen zijn van een aandoening in de bijrijf of in de ovaria, zoals een polycysteus ovariumsyndroom (NHG-Standaard Amenorrhoe).

Noot 16

Psychosociale effecten

De meeste onderzoeken naar de psychosociale gevolgen van acne zijn kleine case-controlonderzoeken (n = 35-130) en enkele grotere cross-sectionele onderzoeken (n = 317-26.570), zoals blijkt uit de review van Tan. De meeste onderzoeken laten geen of een zwakke relatie zien tussen de klinische ernst van acne en de kwaliteit van leven. Acne kan gepaard gaan met psychosociale klachten zoals schaamte, obsessieve-compulsieve klachten, depressieve klachten, angst, sociale isolatie en verminderd zelfvertrouwen. Een effectieve behandeling van de acne verbetert onder andere de kwaliteit van leven, het zelfvertrouwen, obsessieve-compulsieve symptomen, gevoelens van schaamte, lichaamsbeeld en sociale assertiviteit [Tan 2004]. Uit de basislijnmeting van een onderzoek (n = 111) is uit verschillende vragenlijsten (algemeen en specifiek ontworpen voor huidaanandoeningen) gebleken dat de psychologische en emotionele gevolgen van acne vergelijkbaar zijn met die van ziekten als artritis, rugpijn, diabetes, epilepsie en astma [Mallon 1999].

Noot 17

Keloïdvorming en postinflammatoire hyperpigmentatie

Keloïdvorming komt met name voor op de oren, borst, bovenrug en schouders van zowel vrouwen en mannen. Keloïden ontstaan door een veranderde reactie van het bindweefsel. De collageenproductie wordt gestimuleerd en de afbraak van extracellulaire matrix wordt geremd [Callender 2005]. Ze ontstaan pas een tijd na de huidlaesie, persistenten en kunnen veel groter worden dan de oorspronkelijke laesie. Door chirurgisch ingrijpen kunnen ze verergeren.

Hyperpigmentatie is een abnormale reactie van de huid op beschadigingen, waarbij de pigmentproductie toeneemt. De ontstane gepigmenteerde maculae, diffuus of lokaal, kunnen maanden tot jaren blijven bestaan [Callender 2004].

Noot 18

Differentiële diagnose

Acne rosacea is een aandoening waarbij op de wang, neus en kin kleine papels en pustels ontstaan, zonder comedonen. Dit gaat meestal gepaard met teleangiëctasieën. Bij dermatitis perioralis zijn er rode papeltjes en pusteltjes rondom de mond. Folliculitis is een ontsteking van het bovenste deel van het haarzakje (de haarfollikel). Meestal ontstaat de ontsteking door een infectie met een bacterie, een schimmel, of een gist. De infectie leidt er meestal toe dat er een puskopje ontstaat ter plekke van het haarzakje.

Acne kan als bijwerking ontstaan bij zowel lokaal als oraal gebruik van steroiden [Aronson 2006]. Acne fulminans is een zeer heftige vorm van acne conglobata met een plotseling begin, waarbij ook gewricht- en spierklachten, koorts, malaise, lymfadenopathie en een hoge BSE kunnen optreden. 'Pommade-acne' is een vorm van acne die met name optreedt bij het negroïde ras, als gevolg van comedogene haarmiddelen die gebruikt worden om het haar glad te maken [Callender 2004]. In de haargrens ziet men multipole gesloten comedonen.

Noot 19

Gezichtsreinigers

Onderzoeken naar het effect van gezichtsreinigers (onder andere chloorhexidine, povidonjood en ethanol) op acne zijn weinig in getal en van slechte kwaliteit. Vaak ging het om kleine groepen patiënten en ontbrak een controlegroep [Magin 2005b]. Er zijn onvoldoende betrouwbare resultaten die aantonen dat het gebruik van

gezichtsreinigers een toegevoegde waarde heeft bij de behandeling van acne. Overmatig gebruik van reinigende middelen kan de huid irriteren.

Noot 20

De effectiviteit van orale anticonceptiva (OAC)
De effectiviteit van OAC bij acne is onderzocht in een Cochrane-review (n = 4981). De OAC bevatten ethinylestradiol (20-50 µg) in combinatie met acht verschillende progestagenen. Meerdere onderzoeken waren gefinancierd door farmaceutische industrieën en ze vertoonden veel methodologische tekortkomingen. Met name de randomisatieprocedure en blinding zijn vaak niet goed beschreven.

In vijf placebocontroleerde onderzoeken met drie verschillende OAC (ethinylestradiol met levonorgestrel, met norethisteron of met norgestimaat) vond men een overwegend significant positief effect op het aantal laesies, zowel inflammatoire als niet-inflammatoire, de hevigheid en de ervaren hinder.

Veertien gerandomiseerde onderzoeken vergeleken diverse OAC onderling. De resultaten van deze onderzoeken waren niet altijd eenduidig. Ze leverden geen overtuigend bewijs dat preparaten met cyproteronacetaat superieur zijn aan andere combinatiepreparaten. Cyproteronacetaat 2 mg/ethinylestradiol 35 µg was in één (door de farmaceut gesponsord) onderzoek effectiever dan levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg. Evenmin vond men een overtuigend verschil in effectiviteit tussen preparaten met cyproteronacetaat en preparaten met drospirenon of desogestrel. Ook een onderlinge vergelijking van andere OAC kon geen duidelijke verschillen aantonen [Arowojolu 2004; Haider 2004].

Bij de keuze van anticonceptivum dient men bijkomende risico's te overwegen, zoals het risico op veneuze trombo-emboliën. Dit risico werd bekeken in een case-controlonderzoek onder 24.400 gebruikers van de anticonceptiepill met cyproteronacetaat en 75.000 gebruikers 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 2001]. In een aantal later verschenen, gesponsorde onderzoeken trekken de auteurs de conclusie dat het risico op veneuze trombo-emboliën bij gebruik van cyproteronacetaat-bevattende OAC niet hoger is dan bij andere OAC [Lidegaard 2003; Seaman 2003; Spitzer 2003]. Conclusie: OAC kunnen ingezet worden bij vrouwen met acne die tevens een anticonceptiewens hebben. OAC hebben een positief effect op zowel inflammatoire als niet-inflammatoire acnelaesies. Er is geen overtuigend bewijs dat preparaten met cyproteronacetaat bij acne superieur zijn aan andere combinatiepreparaten, terwijl er aanwijzingen zijn dat de kans op veneuze trombo-embolieën bij cyproteronacetaat hoger is.

Noot 21

Effectiviteit van benzoylperoxide

Benzoylperoxide heeft een antimicrobiële werking tegen *Propionibacterium acnes*. Het reduceert de populatie zeer effectief [Bojar 1995]. Daarnaast heeft het een milde keratolytische werking en onderdrukt het mogelijk de talgproductie. Er zijn nog geen resistente stammen van *P. acnes* gevonden als gevolg van behandeling met benzoylperoxide.

Uit een dubbelblind onderzoek dat de effecten van isotretinoïne, benzoylperoxide en placebo vergeleek bij 77 patiënten, blijkt dat benzoylperoxide 5% bij milde tot matige acne op zowel comedonen als ontstekingslaesies significant beter werkt dan placebo [Hughes 1992]. Mills et al. combineerden de resultaten van 3 onderzoeken (n = 153) naar het verschil in werkzaamheid van verschillende concentraties benzoylperoxide, variërend van 2,5 tot 10%, bij patiënten met milde tot matige acne. De effectiviteit bleek niet te verschillen, maar wel waren er meer bijwerkingen bij de concentratie van 10%. Benzoylperoxide

5% gaf na 8 weken gemiddeld 57,7% reductie van het totale aantal laesies, en dat verschilde niet significant van de andere concentraties [Mills 1986]. In Nederland is benzoylperoxide 2,5% niet in de handel.

In een review van 5 onderzoeken (n = 311) vergeleken Eady et al. benzoylperoxide 5% met lokale antibiotica [Eady 1990]. De lokale antibiotica waren niet effectiever in het bestrijden van ontstekingslaesies dan benzoylperoxide. In twee onderzoeken bleek benzoylperoxide effectiever in het reduceren van comedonen dan erytromycine en clindamycine. Het was echter niet mogelijk een goede meta-analyse uit te voeren in verband met methodologische tekortkomingen en verschillen tussen de onderzoeken. Toyoda en Lehmann kwamen in hun reviews tot dezelfde conclusies [Toyoda 1998; Lehmann 2001]. Conclusie: benzoylperoxide is effectief in het verminderen van papels en pustels en werkt ook tegen comedonen. Benzoylperoxide 10% wordt niet aangeraden omdat het niet effectiever is dan 5% en meer lokale bijwerkingen geeft.

Noot 22

Effectiviteit van lokale retinoïden

Lokale retinoïden hebben invloed op de desquamatie van het follikelepitheel. Ze zijn met name effectief in het reduceren van comedonen, maar hebben ook anti-inflammatoire eigenschappen. Uit een review waarbij verschillende retinoïden met elkaar zijn vergeleken, blijkt dat lokale retinoïden het aantal comedonen en ontstekingslaesies met 40-70% reduceren [Haider 2004]. Een 12 weken durend, gerandomiseerd onderzoek bij mensen met matig ernstige acne (n = 237) wees uit dat adapaleen effectiever is dan placebo. Het totaal aantal acnelaesies nam af met 38% versus 20%, het aantal niet-ontstekingslaesies met 38% versus 20% en het aantal ontstekingslaesies met 36% versus 19% [Haider 2004]. Tretinoïne (0,02%, 0,025% en 0,05%) is vergeleken met placebo. Een meta-analyse kon niet uitgevoerd worden gezien de heterogeniteit van de studies. Tretinoïne was na 8-12 weken effectiever dan placebo in het reduceren van ontstekingslaesies en niet-ontstekingslaesies [Lehmann 2001]. Uit een meta-analyse (n = 900) waarin de helft van de proefpersonen adapaleen 0,1% kreeg en de andere helft tretinoïne 0,025% kwam naar voren dat beide middelen even effectief waren bij patiënten met milde tot matige acne. De afname van het totaal aantal laesies was 57,4% (adapaleen) respectievelijk 53,4% (tretinoïne). Adapaleen had iets sneller effect en significant minder bijwerkingen dan tretinoïne [Cunliffe 1998]. In een 10 weken durend gerandomiseerd onderzoek in de tweede lijn onder patiënten met lichte tot matig ernstige acne (n = 409) is adapaleengel 0,1% vergeleken met tretinoïne crème 0,05%. Beide middelen werden eenmaal daags 's avonds aangebracht. Zowel adapaleen als tretinoïne deed het gemiddeld aantal comedonen en het aantal papels en pustels afnemen zonder significant verschil tussen beide groepen. In de adapaleengroep had 41% bijwerkingen, versus 49% in de tretinoïnegroep. Tussen week 1 en week 6 was er in de adapaleengroep significant minder sprake van roodheid, droogheid en schilfering. Er was geen significant verschil voor branderigheid [Cunliffe 2002; Van 't Erve 2006]. Conclusie: adapaleen en tretinoïne zijn werkzaam tegen comedonen, papels en pustels. Adapaleen lijkt vooral in het begin iets minder bijwerkingen te geven. De werkgroep geeft de voorkeur aan tretinoïne vanwege de langere ervaring en de lagere prijs.

Noot 23

Effectiviteit van lokale antibiotica

Diverse reviews waarin meerdere placebogecontroleerde onderzoeken werden vergeleken, laten zien dat erytromycine en clindamycine effectief zijn tegen ontstekingslaesies bij acne (46-70% reductie). Het effect op comedonen was minder duidelijk of werd niet gerapporteerd [Eady 1990;

Haider 2004]. In twee onderzoeken (n = 286) bleek de effectiviteit van clindamycine even groot als die van erytromycine lokaal [Eady 1990]. Simonart et al. schreven een systematische review van 45 onderzoeken (n = 14-291) inzake de behandeling van milde tot matige inflammatoire acne met clindamycine en erytromycine lokaal. De reviewers keken of de effectiviteit sinds de jaren zeventig gelijk gebleven is. De effectiviteit van erytromycine 1,5-2% daalde in deze periode significant, zowel voor inflammatoire als voor niet-inflammatoire laesies. De effectiviteit van clindamycine bleef stabiel. De gelijkblijvende effectiviteit van clindamycine bij toegenomen resistentie zou er op kunnen wijzen dat de anti-inflammatoire werking van clindamycine belangrijker is dan de antibacteriële activiteit [Simonart 2005]. Mede vanwege het toenemend voorkomen van resistente bacteriën mag men lokale antibiotica niet als monotherapie voorschrijven. Er zijn geen onderzoeken voorhanden die erytromycine en clindamycine in combinatie met een lokaal retinoïde met elkaar vergelijken. Uit een klein onderzoek is gebleken dat de effectiviteit van benzoylperoxide in combinatie met erytromycine even groot is als in combinatie met clindamycine [Warner 2002]. Conclusie: lokaal erytromycine en clindamycine als monotherapie zijn beide bewezen effectief in het verminderen van met name ontstekingslaesies. De effectiviteit van lokaal erytromycine als monotherapie is in de loop van de jaren gedaald. Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens voor combinatie van erytromycine of clindamycine met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde (het gebruik zoals in het stappenplan wordt aanbevolen) met elkaar vergelijken. Hierdoor kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor erytromycine of clindamycine.

Noot 24

Resistentie tegen antibiotica

Voor Nederland zijn geen resistentiecijfers bekend. Bij ongeveer 50% van de patiënten met acne in Europese landen zijn stammen van *Propionibacterium acnes* aanwezig die resistent zijn tegen clindamycine en erytromycine. Resistentie tegen oraal tetracycline (dat vaker kruisresistentie heeft met doxycycline en soms met minocycline) komt minder vaak voor, tot 20% in Europese landen en 30% in de Verenigde Staten [Ross 2003]. Bij veel bacteriële infecties (zoals een urineweginfectie) leidt resistentie tegen het antibioticum onvermijdelijk tot falen van de behandeling. Bij acne is de situatie gecompliceerder. *P. acnes* is een commensaal en acne is geen gewone bacteriële infectie. Een succesvolle behandeling vermindert het aantal bacteriën maar laat ze niet geheel verdwijnen. Bovendien hebben patiënten vaak, buiten resistente stammen, ook gevoelige stammen. Een verminderde effectiviteit van de behandeling is eerder te verwachten dan algemeen falen. Van tetracyclines, macroliden en clindamycine is bekend dat ze naast een antibacteriële werking ook immunomodulerende en andere ontstekingsremmende effecten hebben [Tan 2005]. Welk aandeel dit heeft in de werking tegen acne is niet bekend. De concentratie van het antibioticum die in de follikel bereikt kan worden is afhankelijk van de wijze van toediening; bij lokale toediening zijn hogere concentraties te bereiken dan bij orale toediening [Eady 2003b]. In een beoordelaargeblindeerd gerandomiseerd onderzoek zijn vijf antimicrobiële behandelingen met elkaar vergeleken gedurende achttien weken. Kolonisatie door erytromycineresistente bacteriën ten tijde van de basislijnmeting had geen invloed op het effect van de behandeling met erytromycine. Kolonisatie door tetracyclineresistente bacteriën zorgde voor een significant lagere respons op minocycline en tetracycline [Ozolins 2004]. Factoren die de kans op het selecteren van resistente stammen lijken te vergroten, zijn langdurige behandeling met orale antibiotica, multipale behandelingen met antibiotica in de

voorgeschiedenis, en de aanwezigheid van met antibiotica behandelde acnepatiënten in de leefomgeving [Eady 2003a]. Behandeling patiënten niet met rotatietherapie (bijvoorbeeld erytromycine-minocycline-erytromycine) omdat dit kan leiden tot selectie van multiresistente bacteriën [Layton 2006].

Conclusie: het aantal resistente stammen van *P. acnes* neemt toe, maar de gevolgen daarvan voor de effectiviteit van de antibiotica zijn niet geheel eenduidig. De huisarts dient terughoudend te zijn met het voorschrijven van antibiotica. Een keuze voor combinatietherapie met lokale retinoïden of benzoylperoxide kan de duur van de antibioticakuur en daarmee de kans op resistentievorming beperken.

Noot 25

Combinatie van lokale antibiotica en benzoylperoxide

In verschillende reviews is de effectiviteit van benzoylperoxide in combinatie met clindamycine of erytromycine lokaal vergeleken met de effectiviteit van de afzonderlijke middelen als monotherapie. Warner en Plosker concluderen dat de combinatie van benzoylperoxide met clindamycine significant effectiever is in het reduceren van het aantal ontstekingslaesies (in sommige onderzoeken ook het aantal comedonen) dan benzoylperoxide, clindamycine of placebo afzonderlijk. De combinatieproducten clindamycine 1%/benzoylperoxide 5% en erytromycine 3%/benzoylperoxide 5% bleken beide even effectief in het reduceren van ontstekingslaesies en significant effectiever dan benzoylperoxide alleen. Er was geen significant verschil tussen de drie groepen in afname van het aantal comedonen [Warner 2002]. In een andere review trok Haider dezelfde conclusies [Haider 2004]. De combinatie van benzoylperoxide met lokaal erytromycine is in een groot onderzoek (n = 649, zie ook noot 29), even effectief gebleken als oraal tetracycline, oraal minocycline en benzoylperoxide, en zorgde niet voor een toename in bijwerkingen [Ozolins 2004; Ozolins 2005]. Conclusie: het combineren van lokale antibiotica met benzoylperoxide is effectiever dan afzonderlijke middelen als monotherapie, met name in het reduceren van het aantal ontstekingslaesies. Er lijkt geen verschil te zijn tussen erytromycine en clindamycine.

Noot 26

Combinatie van antibiotica met lokale retinoïden

Uit twee reviews van in totaal zes onderzoeken blijkt dat lokale retinoïden in combinatie met lokale antibiotica acnelaesies sneller en meestal significant beter reduceren dan antimicrobiële behandeling alleen. Dit geldt zowel voor comedonen als ontstekingslaesies [Haider 2004; Gollnick 2003]. In twee gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken in de tweede lijn bij in totaal 2219 patiënten met acne is de combinatie clindamycine 1%/tretinoïne 0,025% hydrogel vergeleken met clindamycine 1% hydrogel, met tretinoïne 0,025% hydrogel en met de basis. De producten werden 12 weken lang eenmaal daags aangebracht. De proefpersonen konden het combinatieproduct goed verdragen, en het bleek ontstekingslaesies (p < 0,05), niet-ontstekingslaesies (p < 0,0004) en het totaal aantal laesies (p < 0,0001) effectiever te reduceren dan de afzonderlijke preparaten en de basis. De mediane tijd tot 50% reductie van het aantal laesies lag significant vroeger bij het combinatiepreparaat (week 8 versus week 12) [Leyden 2006]. In een gerandomiseerd onderzoekergeblindeerd onderzoek onder 249 patiënten met milde tot matige acne in meerdere tweedelijnscentra zijn de effectiviteit van en tolerantie voor adapaleen 0,1% gel plus clindamycine 1% lotion vergeleken met clindamycine plus basis. Clindamycine werd tweemaal daags aangebracht, adapaleen en de basis eenmaal daags. In de clindamycine-adapa-

leengroep vonden de onderzoekers een significant grotere reductie in het totaal aantal laesies ($p < 0,001$), het aantal inflammatoire ($p = 0,004$) en het aantal niet-inflammatoire acnelaesies ($p < 0,001$) dan in de clindamycine-basisgroep. De bijwerkingen – vervelling, droogheid en branderigheid – kwamen meer voor in de clindamycine-adapaleengroep, maar waren in de meeste gevallen mild [Wolf 2003].

Conclusie: het combineren van een lokaal retinoïde met lokale antibiotica resulteert in een snellere en grotere reductie van zowel inflammatoire als niet-inflammatoire acnelaesies. Een bijkomend voordeel is dat men eerder kan stoppen met de antibiotica, wat gunstig is voor de resistentievorming.

Noot 27 Salicylzuur

In het verleden werd geregeld salicylzuur gebruikt in de behandeling van acne. Uit een review is gebleken dat er geen goed opgezette RCT's zijn die de effectiviteit van salicylzuur bij acne hebben onderzocht. Het middel geeft bovendien als bijwerking veel huidirritatie. Om deze redenen heeft het geen plaats meer in het stappenplan van de behandeling van acne in de eerste lijn [Lehmann 2001].

Noot 28 Effectiviteit van orale antibiotica

De werking van orale antibiotica berust op het onderdrukken van *Propionibacterium acnes* en op immunomodulerende en anti-inflammatoire effecten [Dreno 2004; Haider 2004]. Er zijn weinig goede gerandomiseerde onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van orale antibiotica bij acne. Uit een aantal reviews blijkt dat geen enkel antibioticum duidelijk effectiever is in de behandeling van acne dan het andere [Haider 2004; Purdy 2006a; Purdy 2006b; Garner 2003].

De effectiviteit van minocycline bij acne werd bekeken in een Cochrane-review van in totaal 27 RCT's, waarvan de meeste klein en kwalitatief matig. Minocycline is effectief, maar de effectiviteit is niet goed onderbouwd door gedegen onderzoek. De onderzoeken toonden geen overtuigend klinisch relevant verschil in effectiviteit tussen minocycline en andere antibiotica (tetracycline en doxycycline) [Garner 2003]. Doxycycline wordt vaak gegeven in een dosis van eenmaal daags 100 mg; het bewijs voor effectiviteit van deze dosis komt uit kleine onderzoeken [Haider 2004].

In een beoordelaargeblindeerd gerandomiseerd onderzoek zijn gedurende achttien weken vijf antimicrobiële behandelingen met elkaar vergeleken bij patiënten met milde tot matige acne. De patiënten werden geworven via huisartsen en scholen. In alle groepen trad een op zijn minst matige verbetering op (door patiënten gerapporteerd): 55% van 131 patiënten die orale tetracycline 2 dd 500 mg gebruikten, 54% van 130 patiënten die minocycline 1 dd 100 mg gebruikten, 60% van 130 patiënten die benzoylperoxide 5% gel 2 dd gebruikten, 66% van 127 patiënten die benzoylperoxide 5% plus lokaal erytromycine 2% 2 dd gebruikten en 63% van 131 patiënten die benzoylperoxide 5% in de avond en lokaal erytromycine 2% in de ochtend gebruikten. Alle groepen gebruikten tevens een placebo, oraal of lokaal. De verschillen in effectiviteit waren klein en niet significant [Ozolins 2004].

Mogelijk heeft azitromycine in de toekomst een plaats in de behandeling van acne. Er is een aantal onderzoeken mee gedaan, zoals dat van Kus et al. die azitromycine vergeleken met doxycycline bij 51 patiënten met acne. Na 3 maanden was er geen verschil in effectiviteit [Kus 2005]. De werkgroep acht verder onderzoek en ervaring nodig alvorens zij azitromycine kan aanbevelen. Lage doses antibiotica in de talgfollikels kunnen de kans op het ontstaan van resistente stammen doen toenemen. De veel gebruikte afbouw-schema's worden derhalve niet meer aanbevolen [Dreno 2004; Leyden 2004].

Conclusie: er is bij acne geen duidelijk verschil in effectiviteit tussen verschillende orale antibiotica. De keuze dient bepaald te worden op basis van gebruiksgemak en bijwerkingen.

Noot 29 Combinatie van orale antibiotica en lokale retinoïden

In een 12 weken durend gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek bij patiënten met ernstige acne is de effectiviteit vergeleken van eenmaal daags doxycycline 100 mg 's ochtends plus adapaleengel 0,1% 's avonds ($n = 238$) of plus een placebogel 's avonds ($n = 229$). De combinatie doxycycline plus adapaleen zorgde in vergelijking met doxycycline plus placebo voor een significant grotere reductie in het totaal aantal acnelaesies (61,2% versus 45,3%; $p < 0,001$), ontstekingslaesies (64,6% versus 58,2%; $p = 0,02$) en niet-ontstekingslaesies (60,3% versus 40,5%; $p < 0,001$). Het effect trad bij de combinatie bovendien eerder op. Beide behandelingen werden goed verdragen [Thiboutot 2005]. In een vervolgonderzoek is gekeken naar het effect van adapaleen als onderhoudsbehandeling (16 weken) na stoppen met doxycycline. Een deel van de patiënten ging door met adapaleen en een deel kreeg een placebogel. In een intention-to-treatanalyse werd gekeken naar het percentage patiënten dat minstens 50% van de verbetering van het aantal laesies na de eerdere behandeling kon behouden. Behandeling met adapaleen resulteerde in een beter behoud van resultaat dan de placebogel [Thiboutot 2006].

Noot 30

Bijwerkingen en keuze van antibiotica

Een groot nadeel van tetracycline (2 dd 250-500 mg) is dat de absorptie verminderd wordt door voeding en melkproducten. Het dient dan ook 1 uur voor de maaltijd of 2 uur nadien ingenomen te worden [Haider 2004; Dreno 2004]. Bij tetracycline is er een klein risico op fotosensibiliteit en benigne intracranieële hypertensie [Haider 2004; Liao 2003; Smith 2005]. Zowel tetracycline als doxycycline geven met name gastro-intestinale bijwerkingen. Doxycycline veroorzaakt vaker fotosensibiliteit [Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006; Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2006; Bruisma 2000]. De therapietrouw bij doxycycline wordt bevorderd doordat de patiënt het eenmaal daags tijdens de maaltijd kan innemen.

Uit een systematische review is gebleken dat minocycline meer bijwerkingen geeft dan doxycycline [Smith 2005]. Minocycline is duurder dan de andere antibiotica, is niet duidelijk effectiever en er is een aantal zeldzame maar ernstige bijwerkingen beschreven, waaronder auto-immuunhepatitis, eosinofiele pneumonitis, pseudomembraneuze colitis, op SLE lijkende beelden, artralgie en polyarthritis. De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hyperpigmentatie van huid en slijmvliezen en gastro-intestinale klachten [Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006; Haider 2004; Gollnick 2003; Smith 2005]. Bij behandeling van een niet-levensbedreigende aandoening als acne wegen deze mogelijke bijwerkingen zwaar. Minocycline wordt daarom vooralsnog niet aangeraden in de eerste lijn.

Erytromycine heeft als bijwerkingen otoxiciteit, gastro-intestinale klachten en zelden cholestatische hepatitis, pseudomembraneuze colitis, nierfunctiestoornissen en pancreatitis.

Conclusie: in de behandeling van acne met orale antibiotica gaat, vooral gezien het gebruiksgemak, de voorkeur uit naar doxycycline.

Noot 31

Acnebehandeling bij zwangerschap en lactatie

Isotretinoïne is teratogeen en daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en lactatie. Ook tretinoïne en adapaleen worden ontraden

tijdens zwangerschap en lactatie, omdat zij via de huid in geringe mate geabsorbeerd worden (en bij beschadigde huid in sterkere mate). Er zijn nog onvoldoende gegevens over deze stoffen en ze zijn structureel verwant aan isotretinoïne. Benzoylperoxide, lokaal erytromycine en lokaal clindamycine kunnen wel gebruikt worden tijdens de zwangerschap en lactatie, evenals erytromycine oraal [De Gier 2006].

Noot 32

Acnebehandeling bij donkere huid

De pathogenese van acne bij een donkere huid lijkt niet te verschillen van die bij een lichte huid [Taylor 2002]. Er is weinig onderzoek gedaan naar de behandeling van acne bij een gepigmenteerde huid. In een meta-analyse van 5 gerandomiseerde onderzoeken ($n = 655$, onder wie 46 negroïde patiënten) is de effectiviteit van adapaleen bij patiënten met een donkere huid vergeleken met patiënten met een lichte huid. Er was geen duidelijk verschil in reductie van het totaal aantal acnelaesies en de niet-ontstekingslaesies. Adapaleen bleek bij mensen met donkere huid effectiever in het reduceren van ontstekingslaesies ($p = 0,012$) en vertoonde bij hen minder roodheid ($p < 0,001$) en vervelling ($p = 0,026$) dan bij blanke [Czernielewski 2002]. In een kleine patiëntenserie onder Afrikaanse patiënten ($n = 65$, 21 uitvallers) die behandeld werden met adapaleen 0,1%, bleek het totaal aantal acnelaesies te zijn afgenomen en ook de postinflammatoire hyperpigmentatie te zijn verbeterd ter tweederde van de proefpersonen [Jacyk 2001]. Er is een klein, 8 weken durend onderzoek gedaan waarin tretinoïne 0,25% ($n = 12$) werd vergeleken met placebo ($n = 15$). Bij de patiënten die tretinoïne kregen, zagen de onderzoekers een statistisch significante verbetering in het aantal papels/pustels en hyperpigmentatie vergeleken met de placebogroep (87% versus 13%). Ook dit onderzoek heeft methodologische tekortkomingen [Halder 1998; Jacyk 2001].

Omdat irritatie van de huid de kans op postinflammatoire hyperpigmentatie kan vergroten, dient men bij patiënten met een donkere huid in het begin voorzichtig te zijn met irriterende middelen, zoals lokale retinoïden en benzoylperoxide. Start met applicatie om de dag of in lage sterkte [Callender 2005].

Conclusie: er zijn nog geen grote onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van anti-acnemiddelen bij mensen met een donkere huid. Het is nog niet mogelijk een uitspraak te doen over welke middelen de voorkeur verdienen bij mensen met een donkere huid.

Noot 33

Behandeling van postinflammatoire hyperpigmentatie en keloïden of littekens

Hydrochion remt de productie van melanine. Als het in contact komt met de gewone huid kan een halo ontstaan, die verdwijnt na het stoppen van de behandeling. Idealiter moet men met het middel beginnen nadat de acne onder controle is, maar vaak wordt het reeds enkele weken na de start van de behandeling ingezet. Er zijn verschillende concentraties van 1 tot 4%. Resultaten zijn zichtbaar na 8 tot 12 weken [Callender 2005]. Azelaïnezuur pakt de hyperactieve melanocyten aan en bleekt de normale huid niet. Het kan gecombineerd worden met een retinoïde of benzoylperoxide [Callender 2004]. Er zijn aanwijzingen, uit kleine onderzoeken, dat lokale retinoïden mogelijk een positief effect hebben op postinflammatoire hyperpigmentatie [Callender 2005; Jacyk 2001].

Methoden die gebruikt worden in de behandeling van littekens en keloïden zijn mechanische peeling (dermabrasie), chemische peeling, excisie van scherpeplijnde littekens en modellering van acnelittekens door collageenimplantatie [Van der Geer 2005]. De effectiviteit van deze methoden is niet goed onderbouwd door gedegen onderzoek. De effectiviteit van lasertherapie als behandeling voor littekens is onderzocht in een Cochrane-

review. De reviewers vonden geen gerandomiseerde onderzoeken en de overige onderzoeken waren meestal klein en van slechte kwaliteit. De onderzoeksresultaten tot nu toe zijn onvoldoende om lasertherapie aan te raden dan wel af te raden [Jordan 2001].

Noot 34

Effectiviteit van isotretinoïne

Isotretinoïne is zeer effectief in de behandeling van acne. Het remt de excretie van talg sterk en het werkt keratolytisch op de uitvoergang van de talgklier. Daarnaast remt isotretinoïne de groei van *Propionibacterium acnes* en werkt het anti-inflammatoir. In een gerandomiseerd dosis-responsonderzoek onder 76 patiënten bleek na 4 maanden het totaal aantal acnelaesies met 80% verminderd bij behandeling met 0,1 en 0,5 mg/kg/dag, en met 89% bij 1,0 mg/kg/dag. Bij de groep met de laagste dosering was de kans op falen significant groter [Haider 2004]. Uit een ander dosisresponsonderzoek bij 150 patiënten kwamen ongeveer dezelfde getallen naar voren [Haider 2004]. Het is aangetoond dat geen substantieel beter resultaat te verwachten is als de cumulatieve dosis hoger is dan 120-150 mg/kg [College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2005].

Bij 179 patiënten in de tweede lijn is over een periode van 3 jaar gekeken naar de recidiefkans van acne na de eerste behandeling met isotretinoïne en naar de soort vervolgbehandeling. Bij 34,6% ontstond geen recidief, 15,6% had na de behandeling nog lokale middelen nodig, 26,8% had orale antibiotica in combinatie met lokale behandeling nodig en 22,9% had een extra kuur isotretinoïne nodig. Na een tweede kuur zijn de recidiefpercentages fors lager [White 1998]. Ook na 10 jaar follow up bij 88 patiënten (isotretinoïne 0,5-1,0 mg/kg/dag) bleek dat 23% een tweede kuur nodig had, meestal binnen 3 jaar na het stoppen van de eerste kuur [Haider 2004]. De recidiefpercentages waren hoger naarmate de leeftijd van de patiënt lager was (met name jonger dan 16 jaar) en bij een totale cumulatieve

dosis van minder dan 100-120 mg/kg [White 1998; Wessels 1999]. Quereux et al. vonden in een prospectief onderzoek (n = 52) de volgende voorspellende factoren voor een recidief: seborroe, veel inflammatoire laesies aan het einde van de behandeling, jonge leeftijd, positieve familieanamnese voor acne en acne op de romp [Quereux 2006].

Conclusie: isotretinoïne is een zeer effectieve behandeling van acne. Ongeveer een vijfde van de patiënten heeft een tweede kuur nodig.

Noot 35

Bijwerkingen van isotretinoïne

De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en reversibel. Voor een uitgebreide lijst van bijwerkingen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas [Saurat 1998; DiGiovanna 2001; Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006].

Bij leverfunctiestoornissen dient de behandeling zo nodig gestaakt te worden [Saurat 1998; DiGiovanna 2001; Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006]. Het cholesterolgehalte en de triglyceridenspiegel kunnen stijgen, het HDL-cholesterolgehalte kan dalen. In een aantal onderzoeken is gekeken naar de cholesterol- en triglyceridenwaarden. Meestal verdwijnen de veranderingen weer na staken van de behandeling. Bij sterke verhoging van het triglyceriden- of cholesterolgehalte kan men de dosis verminderen, of bij twijfel overleggen met een dermatoloog [Barth 1993; Zech 1983; Tallab 2004; Lestringant 1997].

Noot 36

Psychische bijwerkingen van isotretinoïne

Er zijn meerdere casuïstische mededelingen verschenen over het voorkomen van depressie, psychose, gedachten aan suïcide, suïcidepogingen, suïcide en agressief gedrag bij het gebruik van isotretinoïne [Hull 2003; Van Broekhoven 2003]. Er is echter geen bewijs voor een causale relatie tussen het gebruik van isotretinoïne en depressie [Magin 2005a; Marqueling 2005; Hull 2003; Hull

2005]. Depressie lijkt bij isotretinoïnegebruikers niet vaker voor te komen dan in de algemene populatie [Hull 2003; Marqueling 2005]. Totdat er overtuigend bewijs is geleverd, dienen patiënten evenwel ingelicht te worden dat depressieve symptomen eventueel kunnen optreden. Conclusie: de arts die isotretinoïne voorschrijft, dient bedacht te zijn op psychische bijwerkingen.

Noot 37

Isotretinoïne, zwangerschap en lactatie

Isotretinoïne is zeer teratogeen. Gebruik tijdens zwangerschap geeft zeer groot risico op aangeboren afwijkingen zoals hydrocephalus, microcephalus, misvormingen van het buitenoor, microphthalmus, cardiovasculaire malformaties, faciale dysmorphie, thymusafwijkingen, cerebrale afwijkingen en bijschildklierafwijkingen [DiGiovanna 2001; Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006; Rothman 2006]. Het risico op een spontane abortus is tevens verhoogd. Ook het gebruik tijdens de borstvoeding wordt ten zeerste afgeraden. Volgens de richtlijnen van dermatologen en het *Farmacotherapeutisch Kompas* dienen patiënten ten minste één maand voor, tijdens en één maand na de behandeling met isotretinoïne ten minste één effectieve anticonceptiemethode toe te passen (en bij voorkeur twee, waaronder een barrière-methode) om zwangerschap te voorkomen. Dit geldt ook voor patiënten met amenorroe.

Het best kan isotretinoïne gestart worden na de menstruatie. Voor het begin van de behandeling moet zwangerschap zijn uitgesloten, en aanbevolen wordt de zwangerschapstest maandelijks te herhalen. De toediening van retinoiden dient bij vrouwen in de vruchtbare fase tot maximaal dertig dagen beperkt te blijven [DiGiovanna 2001; Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen 2006; Rothman 2006]. Bij voorkeur dienen de zwangerschapstest, het voorschrijven en het afleveren van isotretinoïne alle op dezelfde dag plaats te vinden.

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

- Aronson J. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004425.
- Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 2006;212:145-9.
- Barth JH, Donald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 1993;129:704-7.
- 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. *J Invest Dermatol* 2002;119:1317-22.
- Bojar RA, Hittel N, Cunliffe WJ, Holland KT. Direct analysis of resistance in the cutaneous microflora during treatment of acne vulgaris with topical 1% nadifloxacin and 2% erythromycin. *Drugs* 1995;49 Suppl 2:164-7.
- Bruinsma W. A guide to drug eruptions: side effects in dermatology. 7th ed. Amsterdam: IMP, 2000.
- Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 1971;85:119-26.

- Callender V. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol Ther* 2004;17:184-95.
- Callender V. Considerations for treating acne in ethnic skin. *Cutis* 2005;76:19-23.
- Chuh AA, Zawar V, Wong WC, Lee A. The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:597-9.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de kenmerken van het product (2005). <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/10305-10306.pdf>.
- Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas*: medisch farmaceutische voorlichting. Amstelveen: CVZ, 2006.
- Cordain L. Implications for the role of diet in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:84-91.
- Cunliffe W, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002;12:350-4.
- Cunliffe W, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139 Suppl 52:48-56.
- Czernielewski J, Poncet M, Mizzi F. Efficacy and cutaneous safety of adapalene in black patients versus white patients with acne vul-

- garis. *Cutis* 2002;70:243-8.
- De Gier JJ. Commentaren Medicatiebewaking. Houten: Stichting Health Base, 2006.
- Dekkers M, Romijn JA, Smit JWA. Acne vulgaris: endocriene aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1281-5.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
- DiGiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001;19:161-7.
- Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:209-14.
- Draelos ZD, DiNardo JC. A re-evaluation of the comedogenicity concept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:507-12.
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004;14:391-9.
- Eady EA, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris: a critical evaluation of the literature on their clinical benefit and comparative efficacy. *J Dermatolog Treat* 1990;215-26.
- Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant?: implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003a;4:813-31.
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003b;206:54-6.
- Ebling F, Cunliffe W. *Textbook of dermatology; Disorders of the sebaceous glands*. 5th ed.

- Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
- Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol* 2004;22:380-4.
- Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nasiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol* 2005;5:2.
- Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002086.
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: S1-37.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297-300.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004;292:726-35.
- Halder RM. The role of retinoids in the management of cutaneous conditions in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S98-103.
- Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:165-8.
- Hull PR, D'Arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin* 2005;23:665-74.
- Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:493-505.
- Jacyk WK. Adapalene in the treatment of African patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 Suppl 3:37-42.
- Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:241-8.
- Jordan RE, Cummins CL, Burls AJ, Seukeran DC. Laser resurfacing for facial acne scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001866.
- Klazi I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol* 2006.
- Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol* 1974;62:268-87.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP/WINAp, 2006.
- Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003;206:96-105.
- Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:215-20.
- Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006;60:64-72.
- Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, Holloway VL, Goodman SN. Management of acne. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001;1-3.
- Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol* 1997;36:859-62.
- Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2004;73:6-10.
- Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:73-81.
- Liao DC. Management of acne. *J Fam Pract* 2003;52:43-51.
- Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:1011-8.
- Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karkashan E. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West Afr J Med* 2004;23:273-5.
- Tan A, Tan HH. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:409-18.
- Tan J. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett* 2004;9:1-3, 9.
- Tan J, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:439-45.
- Taylor SC, Cook-Bolden F, Rahman Z, Strachan D. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S98-106.
- Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 Suppl 3:57-61.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005;4:138-46.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597-602.
- Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998;196:130-4.
- Van 't Erve E, Bijl D. Adapalene. *Gebu* 2006;11:125-6.
- Van Broekhoven F, Verkes R, Janzing J. Psychiatrische verschijnselen bij gebruik van isotretinoin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2341-3.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
- Van der Geer S. Behandeling van keloïden en hypertrofische littekens. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:424-30.
- Van der Linden M, Westert G, De Bakker D, Schellevis F. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 2004.
- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.
- Warner GT, Plosker GL. Clindamycin/benzoyl peroxide gel: a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:349-60.
- Webster GF. The pathophysiology of acne. *Cutis* 2005;76:4-7.
- Wessels F, Anderson AN, Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature. *S Afr Med J* 1999;89:780-4.
- White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998;134:376-8.
- Wolf JE, Jr., Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S211-7.
- Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol* 2004;22:387-93.
- Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol* 1983;119:987-93.
- bined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:575-7.
- Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2005a;55:134-8.
- 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. *Fam Pract* 2005b;22:62-70.
- 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. *Br J Dermatol* 1999;140:672-6.
- Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:92-102.
- Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol* 1993;18:100-1.
- Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory facial acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25:664-7.
- Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, O'Neill C, Simpson NB, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-212.
- Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.
- Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004;14:4-12.
- Pearl A, Arroll B, Lello J, Birchall NM. The impact of acne: a study of adolescents' attitudes, perception and knowledge. *N Z Med J* 1998;111:269-71.
- Purdy S, De Berker D. Acne. *BMJ* 2006a;333:949-53.
- Purdy S. Acne Vulgaris. *Clin Evid* 2006b;15:2183-201.
- Queureau G, Volteau C, N'Guyen IM, Dreno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006;212:168-76.
- Ross JJ, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467-78.
- Rothman KF Pochi PE. Continuing medical education (Therapy): use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;16:431-42.
- Saurat JH. Systemic retinoids. What's new? *Dermatol Clin* 1998;16:331-40.
- Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100-4.
- 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.
- Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403.
- Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 2005;27:1329-42.
- Spitzer W. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation.