

Spironolacton tegen hoge bloeddruk en puistjes

Marissa Gaanderse, Rónán Bugter, Ibo Souwer

Hormonale acne is een moeilijk behandelbare aandoening bij volwassen vrouwen. Anti-androgene medicatie, zoals de combinatiepil, kan niet altijd worden ingezet. Spironolacton vormt dan een mogelijk alternatief. In deze CAT vergelijken we het effect van spironolacton op de ernst van acne bij volwassen vrouwen met dat van een placebo, orale antibiotica of oraal isotretinoïne. We denken dat spironolacton een plaats verdient bij de behandeling van therapieresistente acne bij volwassen vrouwen met een contra-indicatie voor de combinatiepil.

Acne is een veelvoorkomende huidaandoening in de puberteit en kan, vaker bij vrouwen, ook op latere leeftijd aanhouden. Deze vorm van acne (ook wel hormonale acne genoemd) is dikwijls moeilijk te behandelen.¹ Er zijn 2 orale behandelingen gebruikelijk: doxycycline en isotretinoïne.² Beide hebben nadelen. Zo kan doxycycline antibioticaresistentie in de hand werken en veroorzaakt het vaak fotosensibiliteit.^{3,4} Gebruik van oraal isotretinoïne veroorzaakt een droge huid en droge lippen, en is gerelateerd aan onder andere bloedbeeldafwijkingen, leverfunctiestoornissen, teratogeniteit, artralgieën en een verhoogd risico op suïcide.^{5,6} Daarnaast zijn deze behandelingen niet altijd effectief.⁷

Omdat androgene hormonen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van hormonale acne kan anti-androgene medicatie effectief zijn.⁸ De NHG-Standaard Acne adviseert daarom orale hormonale combinatiepreparaten voor vrouwen met acne en een anticonceptiewens. Soms zijn deze echter ongewenst, bijvoorbeeld bij contra-indicaties of als de patiënt al een andere anticonceptiemethode gebruikt, zoals de vrouw in onze casus.^{2,9} Spironolacton heeft ook een anti-androgene werking. Daarom wordt het in de Verenigde Staten sinds de jaren 80 off-label gebruikt als behandeling bij hormonale acne bij deze groep vrouwen.¹⁰ De American Association of Dermatology adviseert het gebruik op basis van consensus en expert opinion.¹¹ We gaan na of dit middel een aanvulling kan zijn op de behandeling van acne. Het middel kan langdurig worden voorgeschreven, is goedkoop en heeft een mild bijwerkingenprofiel.¹²⁻¹⁴ Daarom is onze uitgangsvraag: wat is de effectiviteit

Casus: een vrouw met hardnekkige acne

Een 33-jarige patiënte wordt door haar huisarts en dermatoloog sinds een paar jaar behandeld voor hardnekkige acne, die zich vooral rondom de kin en kaaklijn voordoet. Verschillende topicale behandelingen en oraal doxycycline hebben onvoldoende effect. Ze heeft via de dermatoloog tweemaal gedurende 6 maanden isotretinoïne geprobeerd. Helaas had ook dat een beperkt resultaat. De dermatoloog adviseert een oraal hormonaal combinatiepreparaat. Omdat de patiënte tevreden is over de Mirena-spiraal, vraagt ze of er geen andere opties zijn.



Acne kan ook na de puberteit aanhouden en deze hormonale vorm van acne is moeilijk te behandelen. Foto: Shutterstock

van oraal spironolacton en hoe veilig is dit middel bij volwassen vrouwen met acne vulgaris?

ZOEKSTRATEGIE

Wij formuleerden de volgende PICO voor onze zoekstrategie: P: volwassen vrouwen met acne vulgaris; I: oraal spironolacton; C: oraal placebo, orale antibiotica of oraal isotretinoïne en O: ernst van de acne, kwaliteit van leven, bijwerkingen. De NHG-Standaard Acne geeft geen antwoord op onze vraag en er is geen relevante cochrane review. We hebben met een brede search gezocht in PubMed: (“Spironolactone”[Mesh] OR spironolact*[tiab]) AND (“Acne Vulgaris”[Mesh] OR acne[tiab]). We screenen titels en abstracts op onze inclusiecriteria: systematische literatuuronderzoeken of prospectieve onderzoeken naar het effect van spironolacton op acne vulgaris bij volwassen vrouwen. De kwaliteit van de geselecteerde artikelen hebben we beoordeeld aan de hand van de AMSTAR-checklist en de Cochrane Risk of Bias Tool.

RESULTATEN

We vonden 228 artikelen, waaronder 2 systematische literatuuronderzoeken uit 2017. Het eerste liet zonder verklaring artikelen buiten beschouwing die wel werden geïncludeerd in het tweede literatuuronderzoek.^{12,13} Daarom besloten we alleen die laatste te includeren.¹³ We screenen 101 titels van publicaties na de inclusieperiode van dit literatuuronderzoek. We vonden nog 1 bruikbare randomised controlled trial (RCT).¹⁴ Beide artikelen betroffen tweedelijnsonderzoekspopulaties.^{13,14} In hun systematisch literatuuronderzoek beschrijven de

onderzoekers 10 RCT's naar de effecten van spironolacton op acne bij volwassen vrouwen.¹³ Verder beschrijven ze 21 case-series. We hebben de review met de AMSTAR-checklist beoordeeld als van hoge kwaliteit. De auteurs beoordeelden alle geïncludeerde RCT's echter als van (zeer) lage kwaliteit. De onderzochte doseringen spironolacton varieerden tussen de 25 en 200 mg per dag, en de behandelduur lag tussen 2 en 12 (gemiddeld 5) maanden. De controlegroepen kregen een placebo, tetracycline, een hormonaal combinatiepreparaat of andere anti-androgene medicatie. De geanalyseerde onderzoeken vergeleken niet met isotretinoïne. De RCT's gebruikten verschillende classificatiemethoden voor acne, waardoor een meta-analyse niet mogelijk was. Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat. Spironolacton presteerde niet significant slechter dan andere anti-androgene medicatie of orale tetracycline. Er was weinig uitval, wat suggereert dat de patiënten spironolacton goed verdroegen. De belangrijkste bijwerking was een dosisgerelateerde kans op irregulier vaginaal bloedverlies. Hyperkaliëmie was zeldzaam en altijd mild. De onderzoekers concluderen dat er bewijs van lage kwaliteit is voor een positief effect van 200 mg spironolacton per dag op het aantal acnelaesies. Ze stellen dat er een behoefte is aan meer en beter onderzoek naar lagere doseringen spironolacton, en vergelijking met isotretinoïne.

De recentere RCT onderzocht de effectiviteit van 25 en 50 mg spironolacton.¹⁴ We hebben deze RCT met de Cochrane Risk of Bias Tool beoordeeld als van hoge kwaliteit. Zestig Thaise vrouwen (leeftijd 25-45 jaar) met milde acne kregen 25 of 50 mg spironolacton of placebo. Daarnaast kregen alle groepen een topicale behandeling met benzoylperoxide. De onderzoekers maten het effect met de Adult Female Acne Scoring Tool en door het aantal laesies te tellen. Ook hier was kwaliteit van leven geen uitkomstmaat. Na 12 weken werd er bij 75% van de vrouwen in de interventiegroep een volledige remissie of een significante verbetering gemeten, vergeleken met 30% bij de controlegroep (OR 7,0; 95%-BI 5,6 tot 8,3). Er was een dosis-responstrend. Een deel van de vrouwen die 50 mg spironolacton gebruikten rapporteerde milde bijwerkingen, zoals onregelmatige menstruatie (30%), duizeligheid (24%) en gevoelige borsten (20%). Deze waren alle van voorbijgaande aard en leidden niet tot uitval. Hyperkaliëmie kwam niet voor. De onderzoekers concluderen dat een lage dosis spironolacton effectief is bij de behandeling van acne, met minimale bijwerkingen.

CONCLUSIE

Beperkte evidence wijst op een dosisgerelateerd effect van spironolacton op hormonale acne.^{13,14} Het effect op de kwaliteit van leven is niet onderzocht. De bijwerkingen zijn mild en infrequent. De kosten zijn laag en huisartsen hebben ervaring met het gebruik van dit middel bij andere indicaties.¹⁵ Spironolacton kan mogelijk een plaats hebben bij de behandeling van hormonale acne, bijvoorbeeld wanneer andere behandelingen falen of wanneer er een contra-indicatie is voor een oraal hormonaal combinatiepreparaat. Voorzichtigheid is

echter geboden gezien de beperkte kwaliteit van evidence, het beperkte aantal onderzoeken en het off-label gebruik. ■

DANKBETUIGING

We danken prof. dr. Jettie Bont voor het leveren van feedback op de eerste versie van dit artikel.

LITERATUUR

1. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56-9.
2. NHG-werkgroep Acne. NHG-Standaard Acne. <https://richtlijnen.nhg.org>. Utrecht: NHG, 2017.
3. Commissie Farmaceutische Hulp. Doxycycline. Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 19 februari 2022.
4. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol* 2014;24:330-4.
5. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:2.
6. Commissie Farmaceutische Hulp. Isotretinoïne. Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 19 februari 2022.
7. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
8. Arowojolu A, Gallo M, Grimes D, Garner S. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004425.
9. NHG-werkgroep Anticonceptie. NHG-Standaard Anticonceptie. <https://richtlijnen.nhg.org>. Utrecht: NHG, 2020.
10. Hammerstein J, Moltz L, Schwartz U. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. *J Steroid Biochem* 1983;19:591-7.
11. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-73.e33.
12. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol* 2017;3:44-52.
13. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, Van Zuuren EJ. Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: a hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:169-91.
14. Patiyasikunt M, Chancheewa B, Asawanonda P, Noppakun N, Kumtornrut C. Efficacy and tolerability of low-dose spironolactone and topical benzoyl peroxide in adult female acne: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol* 2020;47:1411-6.
15. Commissie Farmaceutische Hulp. Spironolacton. Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd op 19 februari 2022.

Gaanderse MPC, Bugter R, Souwer IH. Spironolacton tegen hoge bloeddruk en puistjes. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1523-x. Amsterdam UMC, locatie AMC, Huisartsopleiding, Amsterdam: M.P.C. Gaanderse, aios huisartsgeneeskunde; R. Bugter, aios huisartsgeneeskunde, r.bugter@amsterdamumc.nl; dr. I.H. Souwer, huisartsdoccent. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.