

Behandeling van acne vulgaris: kruipen in andermans huid

H. A. NOLET

Een niet gering aantal adolescenten is behept met jeugdpuistjes; de huisarts in een standaardpraktijk zal er eenmaal in de twee à drie weken mee geconfronteerd worden. Gelukkig is de laatste jaren duidelijke vooruitgang geboekt bij de behandeling van deze aandoening. Voor een optimale relatie tussen arts en patiënt is echter niet alleen voldoende basiskennis vereist, maar ook een bewust methodische aanpak van dit probleem.

Inleiding

De onderwijscommissie van de medische faculteit te Nijmegen streeft ernaar goede afspraken te maken over de minimum-leerstof en de leerstof van de verschillende disciplines zoveel mogelijk te rangschikken rond een bepaald onderwerp of probleem. Het lijkt mij zinvol deze uitgangspunten toe te passen bij de behandeling van het onderwerp acne vulgaris. Aan anatoom, biochemicus, pathofysioloog en farmacoloog vraag ik de basiskennis te verschaffen die vanuit hun respectieve disciplines noodzakelijk lijkt voor een goede communicatie tussen huisarts en patiënt. Deze twee laatste toetsen of de bijeengebrachte stof bruikbaar en toereikend is voor de behandeling van dit probleem, een toetsing waarvan de lezer zich overigens geenszins uitgesloten hoeft te voelen.

Anatomische aspecten

De huid wordt gevormd door opperhuid (epidermis) en lederhuid (corium, dermis), respectievelijk het bedekkende weefsel en een eronder liggende bindweefsellaag. Via het meestal vetrijke onderhuidsbindweefsel (subcutis) zijn deze lagen op zo soepele wijze met dieper liggende structuren verbonden, dat de huid verschuifbaar is (figuur 1). In het microscopisch preparaat is de grens tussen opperhuid en lederhuid duidelijk zichtbaar. Door deling en opschuiven van cellen in de basale laag van de opperhuid (het stratum basale, een belangrijk onderdeel van het stratum germinativum) ontstaan de oppervlakkiger gelegen cellagen. Duidelijk is ook

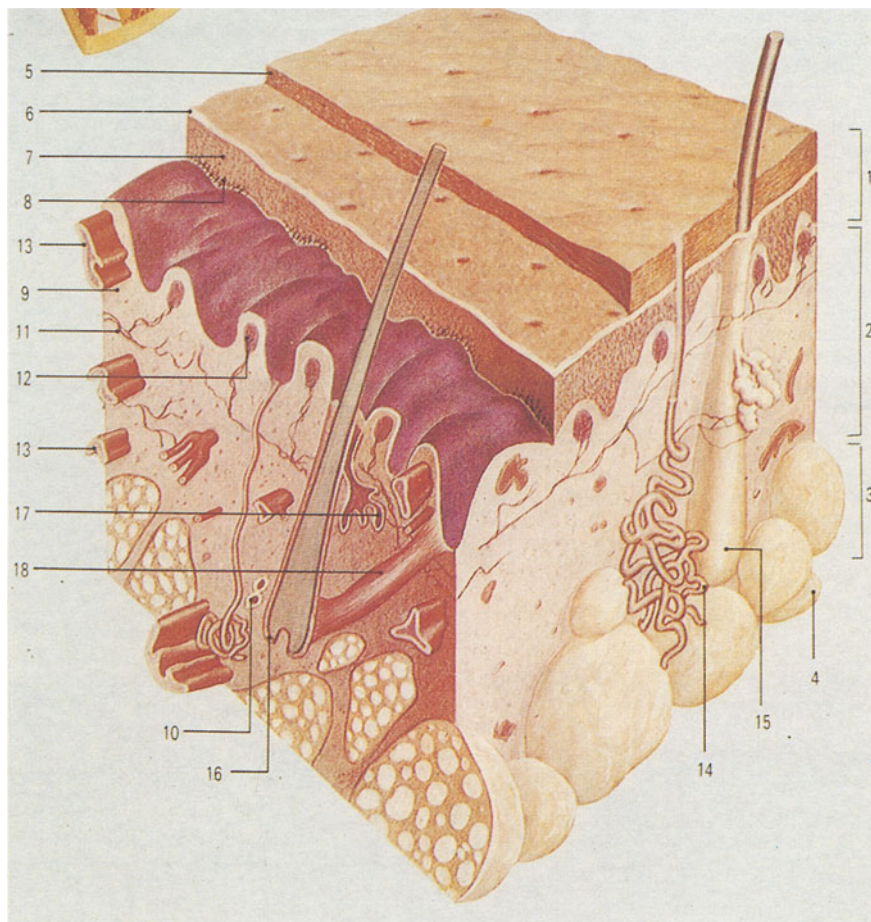
te zien (figuur 2) hoe in het meerlagig epitheel van de epidermis de celstructuur in de hogere cellagen geleidelijk verdwijnt tot slechts een keratinemassa overblijft.

Bij een foet van drie maanden ontstaat plaatselijk ingroei van de opperhuid in de lederhuid. Uit deze epidermale instulpingen ontstaan de haarfollikels. Na de geboorte worden geen nieuwe haarfollikels meer gevormd. Zes maanden oud is een foet geheel bedekt met een zacht dons, het lanugohaar. In tegenstelling tot vele zoogdieren wordt de baby à terme vrijwel kaal geboren, met uitzondering van wenkbrauwen, wimpers en hoofdhaar; deze haren worden geleidelijk wat steviger. In de puberteit ontwikkelt zich het stuggere haar op plaatsen, die de lezer als homo sapiens bekend zijn. We noemen deze haren terminale haren.

Uit de haaraanleg ontstaan in een vroeg stadium de talgklieren. Per haarfollikel kunnen verscheidene talgklieren voorkomen, die zich ook eerst in de puberteit sterk ontwikkelen.

In figuur 3 is duidelijk te zien, hoe in de buurt van het huidoppervlak de binnenwand van de haarfollikel is bedekt met keratine, in samenhang met de keratinelaag van de huid; tevens dat dieper in de

Figuur 1. Doorsnede van de huid.



1 - opperhuid; 2 - lederhuid; 3 - onderhuidsbindweefsel.

follikel de epidermis dunner wordt en de oppervlakkige lagen ervan niet meer voorkomen. Het verhoornend plaveiselcellepitheel zet zich van de huid voort in de haartrechter en de daarin uitmondende afvoerbuizen van de talgklier. De figuur geeft de situatie weer, dat de talgklieren zich nog in het gebied van het verhoornend plaveiselcellepitheel van de haarfollikel uit die cellen hebben ontwikkeld. De talgklier heeft een alveolaire structuur, de lobben zijn als druiven in een tros samengevoegd. In de alveoli worden door deling in het stratum basale nieuwe cellen gevormd, die naar het centrum opschuiven, waarbij zij geleidelijk groter worden door ophoping van vet (vettige degeneratie). Tenslotte blijft een boterachtige substantie (sebum) over, die naar het huidoppervlak kan worden afgevoerd.

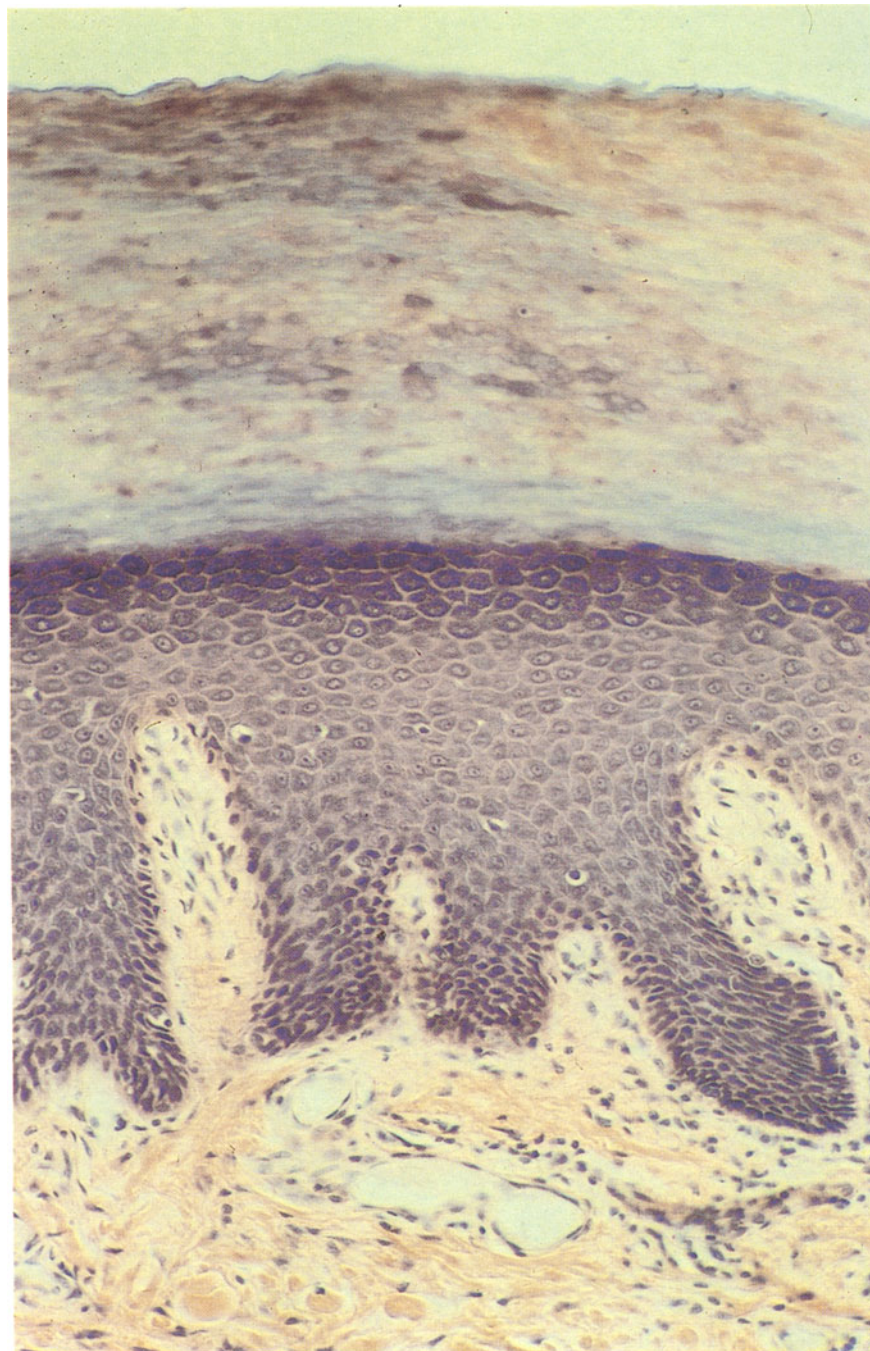
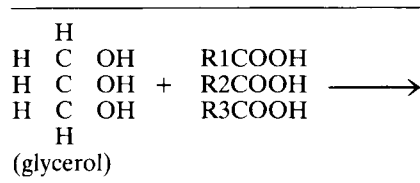
Talgklieren komen overal voor waar haar voorkomt. Een groot aantal vinden we op het behaarde hoofd, het gelaat, de presternale streek en de bovenrug. Het aantal talgklieren varieert in deze gebieden van 100 tot 900 per vierkante centimeter.

Deze gegevens – over voorkomen, de continuïteit van de hoornlaag van huid en haartrechter en de lokalisatie van de afvoergangen van de talgklieren – zijn van belang voor een goed begrip van het ziektebeeld.

Biochemische aspecten

Oliën en vetten komen rijkelijk in de natuur voor. Er is geen levend weefsel, waarin geen vetten zijn aan te tonen. De verzamelnaam voor alle natuurlijk voorkomende vetten is lipiden. Een groot deel van de lipiden behoort tot de glyceriden, dat zijn esters van het driewaardige alcohol glycerol met vetzuren (tabel 1). Naar gelang een, twee of drie vetzuren gebonden zijn, spreekt men van mono-, di- of triglyceriden. Vooral de vetzuren palmitinezuur, stearinezuur en oliezuur (respectievelijk $C_{15}H_{21}COOH$, $C_{17}H_{35}COOH$ en $C_{17}H_{33}COOH$) vindt men in de vetten terug, maar in totaal zijn wel zeventig verschillende vetzuren uit cellen en

Tabel 1. Glyceriden.



Figuur 2. Microscopisch preparaat van de huid.

weefsels van diverse soorten organismen geïsoleerd.

Talg bevat glyceriden met veel verschillende vetzuren, onder andere het propionzuur. Het enzym lipase is in staat een glyceride weer te splitsen in glycerol en zijn vetzuren. Al langer is bekend, dat de bacterie *Propionibacterium acnes* dit enzym produceert. Deze bacterie kan in talg rijkelijk aanwezig zijn. De interactie van deze bacterie met sebum resulteert in de productie van een grote variëteit van irriterende stoffen, *the fuel of acne*.

Pathofysiologische aspecten

In de pathogenese van *acne vulgaris* zijn vier belangrijke factoren te onderscheiden (Cunliffe).

De eerste en belangrijkste factor is de sterke groei van talgklieren met een forse toename van talgproductie tijdens de puberteit, onder invloed van androgene hormonen uit testes en bijniere. Het is dan ook in de puberteit dat de talgklieren tot volle wasdom komen (Mali; figuur 4). Opmerkelijk is dat met name in

het gezicht de tevens te verwachten ontwikkeling van lanugohaar tot terminaal haar voorlopig blijft steken.

De tweede factor is het optreden van verstopping in de afvoerbuis van de talgklier en de haartrechter.

Voor een goed begrip moet men zich realiseren, dat het afscheidingsproduct aan het oppervlak van de huid bestaat uit een mengsel van talg en hoornlamellen (keratine). „In een aantal gevallen mislukt de vermenging van beide stromingen, vanuit de klier en vanuit de uitvoerbuis en kan een groep keratine-rijke afgezette cellen van de uitvoerbuis gedeeltelijk aan elkaar blijven hangen” (Mali). Deze afsluiting kan leiden tot

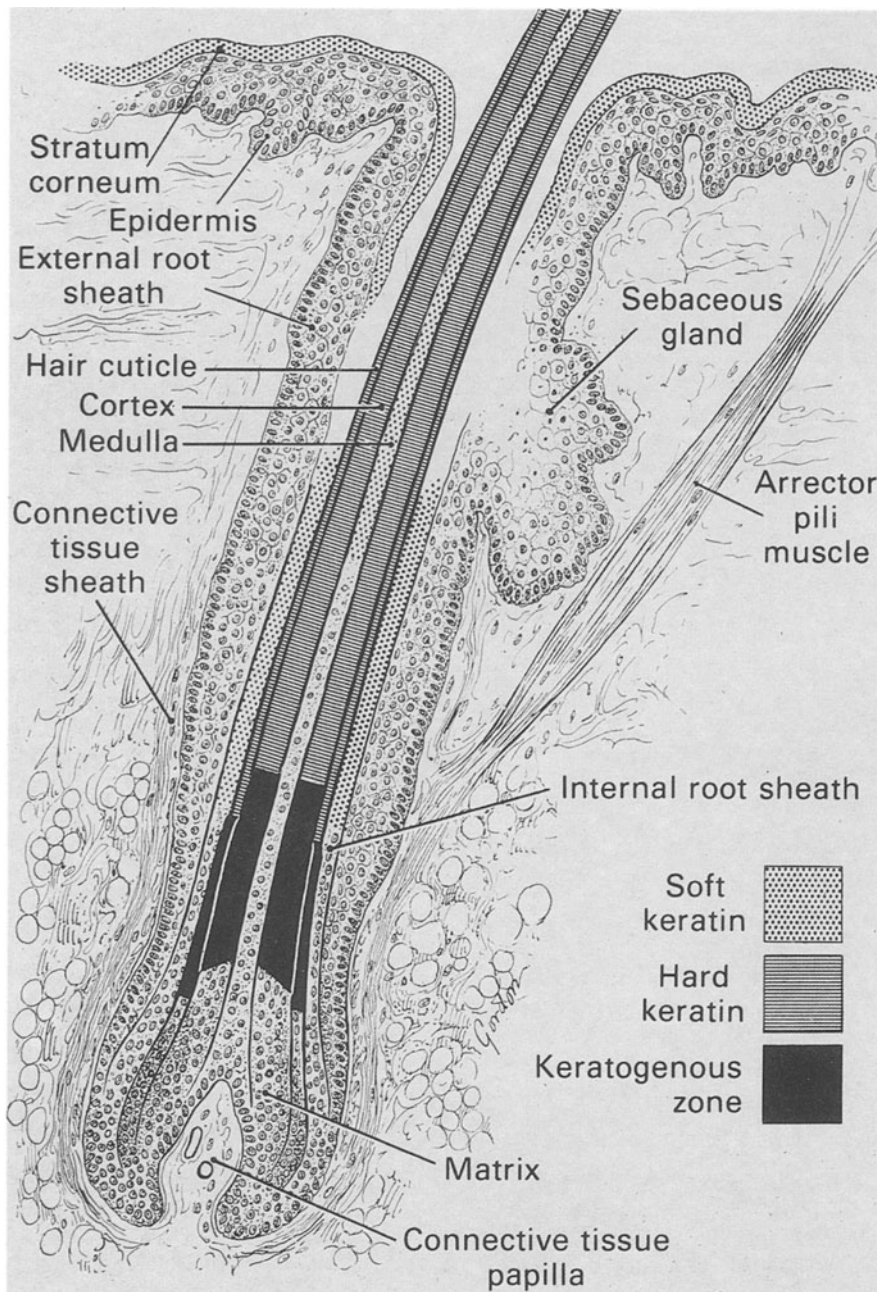
atrofie van de talgklier met verhoorning van de kliercellen (Schaeff) en tot verdikking van het epitheel van de afvoerbuisen. De plug koekt verder aan en wordt tot een comedo (meeëter). Deze presenteert zich bij een open afvoerbuis als een black head door de zwarte kleur van geoxydeerd melanine in de hoornlamellen, bij een gesloten afvoerbuis als een white head, een speldeknopgrote papel. „The conversion of a soft loose sebaceous filament into a hard compacted comedo plug is currently viewed as the first step in the pathogenesis of acne” (Melski and Arndt).

De derde factor van belang is bacteriële kolonisatie. Onder voor hen gunstige

condities kunnen binnengedrongen bacteriën als de Staphylococcus epidermidis en de Propionibacterium acnes secundaire infecties veroorzaken. We zien dan de rode papels en pustels van de acne vulgaris ontstaan.

Tenslotte is een factor de produktie van biologisch actieve stoffen bij de afbraak van talg door de Propionibacterium acnes. Deze stoffen veroorzaken ter plaatse irritatie, maar kunnen ook door de wand van de talgklier diffunderen of in de lederhuid komen na krabben en knijpen, waardoor de wand van de talgklier knapt. Dan ontstaan door irritatie en door uitgroei van epitheelresten knijp-
pijsten, de cysten en nod(ul)ji van acne globata.

Figuur 3. Schematische doorsnede van een haarfollikel.



Uit het voorgaande is duidelijk, dat de arts voor een rationele farmacotherapeutische behandeling moet zoeken naar wegen de talgproduktie te verminderen, de verstopping van de afvoerbuisen op te heffen, bacteriële ontstekingen te beïnvloeden en/of ontstekingsreacties af te remmen.

Farmacologische aspecten

Gelukkig is de laatste jaren duidelijke vooruitgang geboekt in inzicht en behandeling van acne vulgaris. De beschikbare medicamenten zijn te verdelen in lokaal toegepaste en orale preparaten.

- **Lokale preparaten.** Lokaal toegepaste, goed werkzame sebestatica zijn niet beschikbaar. Als comedolyticum is Tretinoïne (retinoïnezuur, vitamine-A zuur) waarschijnlijk het meest effectieve preparaat. Allergische reacties komen zelden voor, in tegenstelling tot irritatie. Een rode en schrale huid met jeuk en branderigheid treedt gemakkelijk op, evenals een verhoogde gevoeligheid voor zonlicht en pigmentverschuivingen bij zonnebaden. Een 0,05% crème wordt meestal goed verdragen, dagelijks, of bij irritatie om de dag. De toediening kan gebeuren door 's avonds het gehele gezicht dun in te smeren met vermindering van kwetsbare plekken als mondhoeken, randen van neusgaten, neusrug en ooghoekjes. Door te voren de huid te wassen wordt de kans op irritatie groter. Er zijn aanwijzingen, dat het totaal achterwege laten van water de bijwerkingen vermindert en mogelijk zelfs een gunstig effect heeft op het ziektebeeld (Swinyer). Het is niet onverstandig om tegen de schraalheid cremor cetomacrogolis FNA te geven. De moeilijkste periode komt na drie tot

vier weken. Dan treedt een tijdelijke verslechtering op, waarbij microcomedonen tot pustels worden. De patiënt, die toch al veel doorzettingsvermogen moest opbrengen, wordt hier ernstig beproefd. Tenslotte klaart de huid op. Verbetering is na twee maanden therapie te verwachten.

Voor de behandeling van rode papels en pustels bij acne vulgaris is Benzoylperoxide van nut. Het geneesmiddel behoort tot de groep der bacteriostatica. De stof ontplooit zijn antibacteriële werking tegen de *Propionibacterium acnes*. De normale sterkte is 10 procent benzoylperoxide; een gelpreparaat verdient de voorkeur.

Contacteczeem is in 1 à 2 procent van de gevallen te verwachten. Eventueel optredende roodheid en schilfering verdwijnen na enige tijd spontaan, maar zijn ook te verhelpen door de applicatiefrequentie tijdelijk te verminderen. De eerste weken wordt eenmaal per dag gesmeerd, daarna tweemaal per dag. In feite gaat het hier om een preventieve behandeling, reden waarom het gehele bedreigde gebied ingesmeerd moet worden om het ontstaan van nieuwe laesies te voorkomen. Een waarschuwing tegen de kans op bleken van haren en kleren is op zijn plaats.

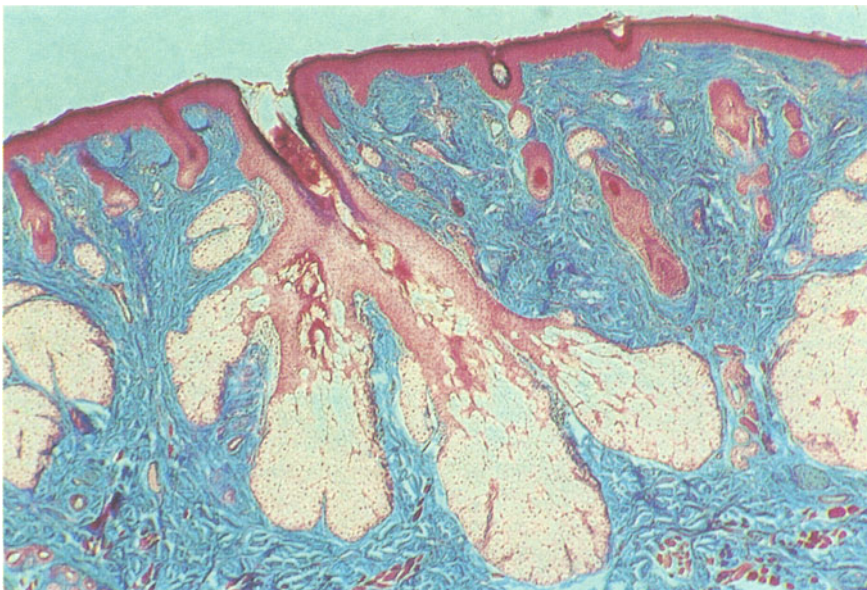
Na enige weken therapie is effect te verwachten.

De combinatie van tretinoïne 's morgens en benzoylperoxide 's avonds kan additief werken (Cunliffe 1980).

Over de plaats van exfoliativa bestaat geen eenstemmigheid. Cunliffe (1980) is uitgesproken: „Time honoured compounds such as sulphur, resorcinol and salicylic acid should now give way to benzoylperoxide or retinoic acid”. Anderen zijn behoudender: „... a keratolytic agent is less effective than other tretinoin or benzoyl peroxide, but may be better tolerated by some patients” (Drugs for acne).

Van lokale desinfectantia, zoals het bij acne vulgaris veel gebruikte hexachlorofen, is het nut niet aangetoond (Hexachlorophane – yes or no?).

Ondanks bewezen goede werkzaamheid lijkt het niet nuttig lokaal antibiotica als tetracycline en clindamycine voor te schrijven. Het risico op het veroorzaken van zowel resistentie als allergie tegen waardevolle, potentieel systemisch toe te passen antibiotica weegt niet op tegen de verbreiding van het scala van mogelijkheden. „Here is a clear case in which the doctor's right to freedom in prescribing should be subordinate to his broader responsibility (Antibiotic resistance).



Figuur 4. Microscopisch preparaat van een talgklier.



Resteren de antiflogistica. Een veelvuldig geadverteerd middel voor lokale toepassing bevat corticosteroiden. Hierover kunnen we kort zijn: lokale corticosteroiden hebben geen nut bij acne, zij zijn wel schadelijk (Cunliffe 1980). „Topical corticosteroids can cause teleangiectasia and skin atrophy. They should not be used for treatment of acne” (Drugs for acne).

• **Orale behandeling.** Tetracycline in een dosis van 250-500 mg per dag is effectief bij 80 procent van de patiënten die lijden aan acne vulgaris met ontstekingskenmerken. Waar lelijke littekens te verwachten zijn, is dit de geëigende therapie.

Het effect treedt op na twee maanden toediening. Op comedonen alleen heeft het middel geen significant effect. De toediening moet aan bepaalde voorwaarden voldoen (tabel 2) en is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en slechte nierfunctie. Overigens blijkt uit goed uitgevoerde controlled trials dat de veel duurere tetracyclines geen beter resultaat opleveren dan het goedkope tetracycline FNA.

Bij vrouwen die de pil gebruiken, kan het zinvol zijn een contraceptivum met oestrogeen overwicht te proberen, bijvoorbeeld Binordiol®.

De uitgebreide reclame in damesbladen voor Diane® als middel tegen acne is met misprijzen ontvangen (Van Berkel e.a.). De daarin aanwezige stof cyproteronacetaat verdringt als competitief antagonist het testosteron van zijn receptoren en remt daardoor de van testosteron afhankelijke processen, in ons geval de talgproductie. Dit heeft tot gevolg, dat de acne-efflorescenties verdwijnen en geen nieuwe gevormd worden. De stof gecombineerd met ethinyloestradiol, is als contraceptivum in de handel. Het produkt lijkt slechts geïndiceerd bij ernstige vormen van acne, gezien de bijwerkingen (Cyproteronacetaat), de bestaande therapeutische mogelijkheden en de hoge prijs, drie maal duurder dan andere contraceptiva. Door de anti-androgene werking bestaat bij gebruik tijdens zwangerschap kans op feminisatie van de vrucht.

Huisarts en patiënt

De schattingen over voorkomen van acne vulgaris lopen uiteen: 30 tot 80 procent van de adolescenten is ermee behept (Cunliffe and Cotterill). In een standaardhuisartspraktijk van 2800 zielen (geslachts/leeftijdsopbouw als van de Nederlandse bevolking) melden zich volgens de CMR-NUHI dertien nieuwe patiënten per jaar en zijn er

gemiddeld zes die langdurig onder behandeling staan. Van de patiënten met deze aandoening wordt 5 procent verwezen naar de specialist. De huisarts van zo'n standaardpraktijk kan dus iedere twee à drie weken een patiënt verwachten, die hem voor acne vulgaris consulteert.

Nu is het voor niemand een geheim dat de jeugd vrij recht door zee is, maar met jeugdpuistjes blijkt dit nogal eens moeilijk. Dit weerspiegelt zich in de presentatie: tersluiks of met andere klachten als dekmantel, als deurknopfenomeen, of met het subtiel aandacht opeisen door een opmerking als „Die andere dokter had kennelijk weinig belangstelling voor mijn huid.” De kunst is hierbij de adolescent serieus te nemen, de vraag om hulp te blijven onderkennen en deze integraal te benaderen (Holten-Vriesema e.a.).

Voor adequaat handelen is het van belang eerst te achterhalen, waar nu eigenlijk voor de patiënt de schoen wringt. Vaak gaat het erom, er toonbaar uit te zien; sommigen zoeken geruststelling of een advies, vragen om verwijzing. De directe aanleiding kan ergernis om de puisten zijn, een plagende opmerking, zich uitgestoten voelen, enzovoort.

Kortsluiting in de arts-patiënt relatie dreigt door een discrepantie in de waardering van het ziektebeeld. Voor de arts

Tabel 2. Farmacotherapie bij acne vulgaris.

Naam	Vorm/sterkte/hoeveelheid	Dosering	Opmerkingen
Cremor tretinioni 0.05% FNA	Tube 30 g	Dagelijks of zonodig om de dag's avonds dun insmeren met vermijden van mondhoeken, ooghoekjes, neusranden en neusrug	Werkzaam tegen comedonen; gemakkelijk irritatie met roodheid en schilfering; na 3-4 weken pustulaire eruptie; cave fotosensibilisatie; bij zonnebaden kans op pigmentverschuivingen; niet insmeren direct na wassen; gunstig effect na ± 2 maanden.
Mucilago benzoylis peroxidi 10% FNA	Tube 30 g	De eerste weken 1× daags, daarna 2× per dag insmeren	Werkzaam tegen rode pukkels en pustels; aanvankelijk enige roodheid en schilfering; cave contactdermatitis; mogelijkheid van bleken van haren en kleren; effect na ± 2-4 weken; voortzetten als preventieve behandeling.
Tetracycline FNA	Capsules 250 mg	1-2× per dag 1 capsule	mag niet worden toegediend met ijzer, antacida en melk; innemen op lege maag; niet geven tijdens graviditeit en bij slechte nierfunctie; kans op maagdarmsstoornissen en candidiasis; goedkoop; na 7 maanden toediening stoppen.

Bron: Formularium Nijmegen. Formularium Commissie Nijmegen, 1981.

als deskundige op het gebied van ziekten, is acne een fysiologisch proces, als zodanig te verklaren en in het algemeen na enkele jaren weer verdwenen. Zo gezien is het een boeiend proces, waardoor hij in zijn enthousiasme zelfs kan praten over mooie acne. Dit enthousiasme is voor de patiënt, die het een miserabele affaire vindt, natuurlijk oninvoelbaar. Om een helder inzicht te krijgen in het probleem van de patiënt, zal de huisarts als het ware in diens huid moeten kruipen. Zijn kennis kan hij zo nodig gebruiken voor voorlichting over pathogenese en natuurlijk beloop. Het benadrukken van de desastreuze gevolgen van krabben en knijpen is hier op zijn plaats.

Als men eenmaal zo ver is, dat het probleem duidelijk is (en dat gaat dikwijls wonderlijk snel), kan men samen een keuze voor de behandeling maken. Nog even gaat de huisarts bij zichzelf na of de acne niet het gevolg is van geneesmiddelen als broom, KJ-drink, corticosteroiden, de pil en eventueel van werk met olie of benzine. Veelal eindigt de consultatie met het probleem: wel of geen medicamenteuze therapie? Dit is een wikken en wegen van vier vragen:

- Is een medicament nodig? Dit is afhankelijk van de ernst van de aandoening, de aard van de efflorescentie en vooral van de beleving van de patiënt. Alternatieve mogelijkheden kunnen overwogen worden, zoals de comedolepel (alleen goed bij black heads), hoogtezoon (door bruinen beter uiterlijk, maar geen verbetering van de acne), middel van drogist (*Reynders e.a.* zijn ook hier erg sceptisch) en dieet (geen effect tenzij bij hongerdieet).
- Is het medicament werkzaam? De arts zal een stukje medische onmacht moeten etaleren: ondanks juist gekozen therapie blijft verbetering van de huid in 20 procent van de gevallen achterwege. Gewezen kan worden op de tijd waarin effect te verwachten is, en op de duur van de behandeling.
- Is het medicament veilig? Voor de



communicatie hierover is het handig over een formularium te beschikken, waarin de contra-indicaties en bijwerkingen van het gekozen middel compact vermeld staan (zie tabel 2).

- Is het economisch verantwoord? In dit geval kost het de kop niet. Crème en gel lopen op tot enkele gulden per maand, tetracycline tot een paar dubbeltes per dag.

Antibiotic resistance and tropical treatment. (1978) *Brit. med. J.* **II**, 649-650.

Brakel, E. A. van, A. N. P. L. Verhoeks en L. Offerhaus. Bedenklijke publiciteitsreclame voor een hormoonpreparaat in een damesblad. (1980) *Ned. T. Geneesk.* **124**, 2186-2187.

Cunliffe, W. J. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. (1980) *Brit. med. J.* **I**, 1394-1396.

Cunliffe, W. J. and J. A. Cotterill. The acnes. *Saunders, Philadelphia*, 1975.

Cyproteronacetaat. (1979) *Geneesmiddelen-*

bulletin **13**, nr. 5, 15-18.

Drugs for acne. (1980) *Med. Letter* **22**, nr 7, 31-32.

Hexachlorophane - yes or no? (1977) *Brit. med. J.* **I**, 337.

Holten-Vriesema, J., C. Tompot, H. van Aalderen e.a. Methodisch werken. (1978) *huisarts en wetenschap* **21**, 322-335.

Mali, J. W. H. Ontstaan en behandeling van acne vulgaris. (1979) *Ned. T. Geneesk.* **123**, 836-841.

Melski, J. W. and K. A. Arndt. Tropical therapy for acne. (1980) *New Engl. J. Med.* **302**, 503-506.

Reynders, L., A. Vulto, H. Buurma e.a. Geneesmiddelen in Nederland. *Van Geneep, Amsterdam*, 1980.

Schaaf, F. Probleme dermatologischer Grundlagenforschung. *Alfred Hüig Verlag, Heidelberg*, z.j.

Swinyer, L. J., Th. Swinyer and M. R. Britt. Topical agents alone in acne, a blind assessment study. (1980) *J. Amer. med. Ass.* **243**, 1640-1643.