NHG-Standaard Acne (derde herziening)

NHG-werkgroep Acne

Belangrijkste wijzigingen

- Het behandelingsbeleid hangt af van de ernst van de acne en de eerder toegepaste (zelf)behandeling.
- Bij keuze voor lokale retinoïden zijn lokaal tretinoïne en adapaleen gelijkwaardige alternatieven.
- Zet behandeling met lokale en orale antibiotica bij voorkeur niet langer dan (elk) drie maanden voort.
- Bij behandeling van vrouwelijke patiënten met oraal isotretinoïne dient vanwege het teratogene risico een protocollair *zwangerschapspreventieprogramma* te worden toegepast.

Kernboodschappen

- Behandeling richt zich vooral op het voorkómen van nieuwe laesies en veel minder op het laten verdwijnen van bestaande laesies.
- Lokale en orale antibiotica worden altijd in combinatie met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde voorgeschreven.
- Bij ernstige acne vormt orale behandeling (eerst antibiotica, daarna isotretinoïne) de basis van de medicamenteuze behandeling.
- Aandacht voor ideeën van de patiënt over het ontstaan, verergeren of verbeteren van acne, en aandacht voor de psychosociale beleving van acne, zijn van belang voor voorlichting op maat en kunnen de therapietrouw bevorderen.

INLEIDING

De NHG-Standaard Acne geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met acne vulgaris en een ernstige vorm daarvan: acne conglobata. Slechts een deel van de patiënten met acne bezoekt de huisarts; de meeste adolescenten beschouwen acne als een normaal onderdeel van de puberteit. Zelfzorg speelt daarom een grote rol bij deze aandoening. Acne kan voor de patiënt ingrijpende psychosociale gevolgen hebben. Twee factoren spelen daarbij een rol: de voorkeurslokalisatie van de aandoening in het gelaat en het feit dat acne het meest voorkomt in de adolescentie, een periode waarin vaak gevoelens van onzekerheid over het eigen uiterlijk bestaan. Behalve verminderd zelfvertrouwen en gevoelens van schaamte treden soms ook ernstiger angst- en/of somberheidsklachten op, die tot een verminderde kwaliteit van leven kunnen leiden. De subjectieve beleving door de patiënt is daarbij vaak niet evenredig met de objectieve ernst van de acne.[1] De belangrijkste doelen van de behandeling zijn het voorkómen van nieuwe acnelaesies, het tegengaan van littekenvorming en het vaststellen van eventuele psychosociale problemen en het bieden van begeleiding daarbij.

ACHTERGRONDEN

Begrippen

Acne vulgaris is een aandoening van de talgklierfollikel en wordt gekenmerkt door een polymorf beeld van comedonen (obligaat voor de diagnose), papels, pustels en soms ook noduli en cysten. Meestal manifesteert deze aandoening zich voor het eerst in de puberteit.

Acne conglobata is een ernstige vorm van acne vulgaris, die meer bij mannen voorkomt. Hierbij kunnen in het gelaat, de nek en op de rug behalve de reeds genoemde efflorescenties ook dubbel- en reuzencomedonen, infiltraten, abcessen en fistels voorkomen. Kenmerkend is dat genezing gepaard gaat met het ontstaan van (soms hypertrofische) littekens.

Epidemiologie en beloop

Van de adolescenten ontwikkelt de meerderheid in meer of mindere mate acne.[2] Voor vrouwen en mannen samen zijn incidentie en prevalentie gemiddeld respectievelijk circa 7 en 14 per 1000 patiënten per jaar. Vrouwen bezoeken de huisarts tweemaal zo vaak voor acne als mannen. Acne is bij alle etnische groepen een van de meest voorkomende huidaandoeningen.[3] Het klinisch beeld van acne vulgaris varieert van enkele comedonen tot mutilerende acne conglobata met uitgebreide littekenvorming. Dit beeld is daarnaast variabel in de tijd en in wisselende mate progressief: een minderheid van de onbehandelde patiënten met acne ontwikkelt uiteindelijk acne conglobata. Acne op de romp heeft in het algemeen een ernstiger beloop dan acne in het gelaat, deels doordat het moeilijk is lokale therapie op de romp adequaat toe te passen. Meestal geneest acne spontaan rond het 25e levensjaar. Bij een klein percentage blijft de aandoening langer bestaan of begint de acne pas op volwassen leeftijd ('acne tarda').[2]

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 geraadpleegd moet worden 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.

NHG-werkgroep Acne. NHG-Standaard Acne (derde herziening). Huisarts Wet 2017;60(4):164-70.
De werkgroep bestond uit (alfabetische volgorde): Bruinsma M, Jaspar AHJ, De Ruijter W, Verhoeven ICL, Verstappen V, Van Vugt SF, Wiersma TJ en Van der Zee HH.

De NHG-Standaard Acne en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (NHG-Standaard Acne, Huisarts Wet 2007;50(6):259-68).

Pathofysiologie

Acne is een aandoening van de talgklierfollikel. Talgklierfollikels komen overal op het lichaam voor, behalve op de handpalmen en de voetzolen. De dichtheid van talgklierfollikels en de 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 van de talgklier neemt toe met de leeftijd. Androgenen zijn van invloed op het ontstaan van acne. Bij de pathogenese van acne spelen vier mechanismen een rol:

- abnormale afschilfering van keratinocyten in het folliculaire kanaal;[4]
- toegenomen talgproductie;[5]
- proliferatie van Propionibacterium acnes (P. acnes);[6]
- immuun- en ontstekingsreacties.[7]

De ophoping van talg en folliculaire keratinocyten in het talgklierkanaal resulteert in de vorming van een microcomedo, de voorloper van alle acnelaesies. De microcomedo wordt groter doordat de talguitscheiding geblokkeerd wordt en de follikel zich vult met talg, bacteriën, ontstekingscellen en afgestoten epitheelcellen. Hierdoor wordt de laesie zichtbaar als een comedo (niet-ontstekingslaesie) of papel/pustel/nodulus (ontstekingslaesie). In het geval van een verwijde follikelmond treedt een donkere verkleuring op: een open comedo of 'mee-eter'. Comedonen kunnen uitgroeien tot dubbel- en reuzencomedonen; onstekingslaesies kunnen aanleiding geven tot cyste-, infiltraat- en abcesvorming en soms tot het ontstaan van fistels.

Etiologie

Patiënten hebben allerlei denkbeelden over factoren die mogelijk van invloed zijn op acne.[15] Van weinig factoren is deze invloed wetenschappelijk aangetoond; de meeste berusten op persoonlijke ervaringen of misvattingen.

Het is onbekend of roken invloed heeft op het ontstaan of beloop van acne.[8] Hetzelfde geldt voor het gebruik van cosmetica.[9] Evenmin is er overtuigend bewijs voor een relatie tussen specifieke voedingsmiddelen (bijvoorbeeld chocola, melkproducten, varkensvlees, vette voeding) en het ontstaan of verergeren van acne. Er zijn zwakke aanwijzingen dat voeding met een hoge glycemische index ('snelle koolhydraten') acne kan verergeren, maar de klinische relevantie daarvan is nog onduidelijk.[10] Een gunstig effect van zonlicht op acne wordt door veel patiënten ervaren, maar blijkt niet uit het onderzoek dat daarnaar gedaan is.[11] Van de volgende factoren is wel invloed op het ontstaan of verergeren van acne aangetoond: gebruik van bepaalde geneesmiddelen (bijv. steroïden), mechanische factoren (manipulatie van comedonen en pustels: 'acne excoriée des jeunes filles') en contact met chemische stoffen (bijv. gechloreerde koolwaterstoffen, zoals dioxinen in bijv. verbrandingsrook en bestrijdingsmiddelen: 'chloor acne').[12] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een genetische component een rol speelt bij acne.[13] Ten slotte kan acne voorkomen bij endocriene stoornissen, zoals het polycysteus-ovariumsyndroom of het Cushing-syndroom.[14]

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

Informeer om een indruk te krijgen van aard, ernst en gevolgen van de acne, en om te bepalen welke therapie het meest geschikt is, naar:

- duur van de klachten en eerdere episodes;
- lokalisatie van de huidafwijkingen (gelaat, romp, elders op het lichaam);
- eventueel eerdere, zelf toegepaste behandelingen (vrij verkrijgbare middelen, dieet, alternatieve behandelingswijzen, zelfverwijzing naar schoonheidsspecialist/huidtherapeut), duur en resultaten hiervan, en reden van staken;
- bij vrouwen: (wens tot) gebruik van orale hormonale combinatiepreparaten;
- familieanamnese;[13]
- beleving van de klacht en invloed op het dagelijks leven;[1]
- verwachtingen van de patiënt over de behandeling.

Informeer, om bij de voorlichting aan te sluiten op de individuele patiënt, naar:

- factoren die volgens de patiënt de acne beïnvloeden;[15]
- de wijze van huidverzorging (gezichtsreinigers, wasfrequentie en zeepgebruik, gebruik of vermijden van cosmetica, 'uitknijpen').[9,16]

Informeer, om oorzakelijke factoren na te gaan, naar:

- (genees)middelengebruik (vooral lokale of orale corticosteroïden en anabole steroïden);[12]
- contact met chemische stoffen die acne kunnen veroorzaken;
- bij vrouwen: overmatige haargroei, overgewicht, menstruatiestoornissen;[14]
- verschijnselen die passen bij het Cushing-syndroom (zoals gewichtstoename, veranderde vetverdeling, striae) of andere endocriene stoornissen.[14]

Lichamelijk onderzoek

Inspecteer de huid op aanwezigheid van:

- non-inflammatoire acnelaesies
  - comedonen, gesloten en/of open;
  - dubbel- en reuzencomedonen.
- inflammatoire acnelaesies
  - papels, pustels en noduli;
  - cysten, infiltraten, abcessen en fistels.
- litteken- en pigmentvorming[17]
  - atrofische en hypertrofische littekens of keloïden;
  - tekenen van manipulatie;
  - post-inflammatoire hyperpigmentatie (op de plek van oude acnelaesies).

Stel de lokalisatie en de uitgebreidheid van de laesies vast.

Beoordeel (op indicatie) of er lichamelijke tekenen zijn die passen bij een endocriene stoornis (zoals hirsutisme, overgewicht, veranderde vetverdeling, striae).[14]

Evaluatie en differentiaaldiagnose

Stel de diagnose *acne vulgaris* bij een polymorf beeld van comedonen (obligaat), al dan niet gepaard gaande met papels, pustels, noduli, cysten of littekenvorming, gelokaliseerd in het gelaat en/of op de rug, schouders en borst. Indien er tevens dubbel- en reuzencomedonen, infiltraten, abcessen of fistels voorkomen, is er sprake van een ernstige vorm van acne vulgaris: *acne conglobata*.

Een indeling naar ernst wordt bemoeilijkt omdat eenduidige en objectieve criteria ontbreken. Stel de ernst van de acne daarom globaal vast aan de hand van aantal, aard en lokalisatie van de laesies en de aanwezigheid van littekens:

1. mild: comedonen en (vrijwel) geen inflammatoire laesies;
2. matig-ernstig: mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies in het gelaat maar onvoldoende voor 'ernstige acne';
3. ernstig:
   - veel inflammatoire laesies, of
   - mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies op de romp, of
   - acne conglobata, of
   - acne met littekenvorming/post-inflammatoire hyperpigmentatie.

Weeg bij twijfel over de ernstcategorie ook de subjectieve beleving door de patiënt mee.

Differentiaaldiagnostisch dient bij acne gedacht te worden aan:

- *Acne rosacea:* een aandoening waarbij op de wangen, neus en kin papels en pustels ontstaan, die meestal gepaard gaan met teleangiëctastieën en/of erytheem. In tegenstelling tot acne vulgaris ontbreken bij rosacea comedonen (zie NHG-Behandelrichtlijn Rosacea);
- *Dermatitis perioralis:* rode papeltjes en soms pusteltjes rondom de mond, vaak veroorzaakt door (langdurig) lokaal corticosteroïdgebruik (zie NHG-Behandelrichtlijn Dermatitis perioralis);
- *Folliculitis:* een ontsteking, meestal veroorzaakt door een infectie met stafylokokken, die zich beperkt tot de hals van de haarfollikel. Folliculitis is herkenbaar aan (pleksgewijs gegroepeerde) oppervlakkige pustels; comedonen ontbreken (zie NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties).
- *Hidradenitis suppurativa ('acne inversa' of 'acne ectopia'):* een chronische, inflammatoire ontsteking van haarfollikels, die meestal pas na de puberteit begint en waarbij pijnlijke, diepgelegen ontstoken laesies ontstaan in de oksels, liezen en het anogenitale gebied (zie NHG–Behandelrichtlijn Hidradenitis suppurativa).
- *Acne aestivalis ('Mallorca acne'):* een monomorf beeld van papulopustels op vooral de armen, schouders en het coeur ten gevolge van overmatige blootstelling aan zonlicht, hoge luchtvochtigheid en mogelijk vette zonnebrandproducten; comedonen ontbreken. Dit betreft in feite een zonlichtovergevoeligheid.

RICHTLIJNEN BELEID

Door de beleving van de acne en de mogelijke psychosociale gevolgen met de patiënt te bespreken, kan de huisarts de patiënt op maat begeleiden. De objectieve ernst van de acne, het effect van eerdere behandelingen en de voorkeur van de patiënt zijn primair bepalend voor de keuze van de medicamenteuze therapie.

Voorlichting en advies

Geef uitleg over het ontstaan van acne, de prognose en behandelingsmogelijkheden. Besteed aandacht aan (vermeende) etiologische en acnebeïnvloedende factoren en bespreek eventueel verkeerde ideeën van de patiënt daarover. In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie op de NHG-publiekswebsite Thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven via het HIS. Deze patiënteninformatie is gebaseerd op deze NHG-Standaard.

- Leg uit dat alleen *zelfzorgmiddelen* met benzoylperoxide bewezen effectief zijn.[16,18]
- Raad het *uitknijpen* of andere manipulaties van acnelaesies af.
- Bespreek dat van geen enkele *dieetmaatregel* of van *cosmeticagebruik* enige invloed op acne overtuigend is aangetoond.[9,10]
- Vertel dat *zonlicht* vaak een cosmetische schijnverbetering veroorzaakt, maar niet leidt tot een werkelijke verbetering van acne; ook van kunstmatige uv-bronnen ('zonnebank') is geen positief effect op acne aangetoond.[11]
- Bespreek dat (laser)behandeling door de *huidtherapeut* van aanvullende waarde kan zijn in het geval van acnelittekens; de effectiviteit van huidtherapeutische behandelingen van actieve acne is niet aangetoond.[17,19,34]
- Orale hormonale combinatiepreparaten ('de pil') kunnen acne gunstig beïnvloeden.[32]

Medicamenteuze behandeling

Acnebehandeling grijpt vooral aan op het voorkómen van nieuwe laesies en is veel minder gericht op het laten verdwijnen van bestaande laesies. Het duurt daarom doorgaans vier tot acht weken voor effect van medicamenteuze behandeling wordt ervaren; het maximale effect wordt vaak pas na enkele maanden bereikt. Bijwerkingen treden daarentegen meestal al direct op en kunnen aanleiding geven tot verminderde therapietrouw, terwijl therapietrouw juist essentieel is voor een optimaal resultaat. Overweeg daarom de mogelijkheid van een tussentijds (eventueel telefonisch) consult bij ervaren bijwerkingen en/of (te) lang uitblijven van de gewenste werking (zie paragraaf *Controles*).

De volgende middelen komen voor behandeling van acne door de huisarts in aanmerking:

- *Benzoylperoxide*. Benzoylperoxide kan veilig worden gebruikt bij de behandeling van acne en is, naast de lokale retinoïden, een van de middelen van eerste keus. De laagste effectieve concentratie van 5% heeft de voorkeur. Vooral in het begin van de behandeling kan irritatie optreden in de vorm van roodheid, branderigheid en schilfering van de huid. De blekende werking op haar, textiel en metaal (brillen en sieraden) is een belangrijke bijwerking. Allergisch contacteczeem is mogelijk. Intensief zonnebaden en zonnebankgebruik dienen vermeden te worden tijdens de behandeling.[18]
- *Lokale retinoïden*. De retinoïden adapaleen en tretinoïne kunnen veilig gebruikt worden bij acne en zijn, naast benzoylperoxide, middelen van eerste keus. Op basis van effectiviteit, bijwerkingen, gebruikersgemak en kosten kan geen duidelijke voorkeur voor een van beide middelen worden uitgesproken. De acne kan in het begin van de behandeling tijdelijk verergeren. Bijwerkingen zijn vooral huidirritaties, zoals erytheem, droge huid, schilfering, branderigheid en een verhoogde

gevoeligheid voor zonlicht. Tretinoïne kent verschillende concentraties, adapaleen heeft één vaste concentratie. Lokale retinoïden mogen niet worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie; vruchtbare vrouwen dienen effectieve anticonceptie toe te passen tot minstens een maand na het staken van lokale retinoïden.[20,21]

- *Lokale antibiotica.* Clindamycine en erytromycine zijn beide effectief in het bestrijden van vooral papels en pustels.[22] Er is geen voorkeursmiddel. Resistente bacteriestammen worden steeds vaker aangetroffen, maar de werking van de middelen neemt minder af dan het veranderende resistentiepatroon doet verwachten.[23] De anti-inflammatoire en immuunmodulerende werking van lokale antibiotica speelt hierbij waarschijnlijk een rol. Combineer lokale antibiotica altijd met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde (adapaleen of tretinoïne).[24] De werking is dan sneller en beter, waardoor de kans op resistentie afneemt. Lokale antibiotica geven soms huidirritatie. Beperk het gebruik van lokale antibiotica tot maximaal drie maanden.
- In Nederland zijn twee *combinatiepreparaten* verkrijgbaar die antibiotica bevatten: clindamycine/benzoylperoxide en clindamycine/tretinoïne. Een voordeel is de eenmaal daagse dosering, en daarmee mogelijk betere therapietrouw. Nadelen van het combineren van verschillende medicamenten zijn dat het lastig is om te bepalen welke component eventuele bijwerkingen geeft, dat het lokaal antibioticum mogelijk langer wordt voorgeschreven dan strikt nodig is, en de hogere kosten. De huisarts kan in overleg met de patiënt kiezen voor een van de beschikbare combinatiepreparaten, die beide even effectief zijn.
- *Orale antibiotica.* Doxycycline, tetracycline, erytromycine, azitromycine en minocycline zijn alle effectief gebleken bij acnebehandeling.[25] Orale antibiotica moeten, net als lokale antibiotica, gecombineerd worden met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde.[26] De behandelingsduur is minimaal zes weken. Als er geen verbetering meer optreedt, dienen de antibiotica zonder afbouwen gestopt te worden. In verband met het voorkomen van resistentie dient deze behandeling niet langer dan drie maanden te duren. Na het staken van de antibiotica wordt het lokale retinoïde of benzoylperoxide gecontinueerd om remissie te behouden.
- *Doxycycline* heeft de voorkeur, omdat het eenmaal daags gedoseerd wordt (100 mg) en tijdens de maaltijd ingenomen kan worden.[27] Het veroorzaakt wel vaker fotosensitiviteit dan de andere middelen. Adviseer daarom bij zonnig weer het gebruik van een zonnebrandcrème met minimaal factor 15. In geval van gastro-intestinale of fotosensitieve bijwerkingen bij een dosering van eenmaal daags 100 mg kan worden overgestapt op de (duurdere) 40 mg tablet met gereguleerde afgifte, die even effectief en veilig is.[25]
- *Tetracycline* is het middel van tweede keus. Dit middel heeft als nadeel dat het twee keer per dag moet worden ingenomen en dat voedsel, vooral melkproducten, de absorptie ervan verminderen. De patiënt moet tetracycline daarom een uur voor de maaltijd of twee uur nadien innemen. Dit kan ten koste gaan van de therapietrouw. Er is een kleine kans op fotosensitiviteit.
- *Erytromycine* is het antibioticum van derde keus, maar tijdens de zwangerschap is het eerste keus, omdat doxycycline en tetracycline dan gecontraindiceerd zijn.[21]
- *Azitromycine en minocycline.* Hoewel ook *azitromycine* effectief is, is onduidelijk hoe het in de praktijk (intermitterend) gedoseerd moet worden. Het gebruik van *minocycline* wordt afgeraden, omdat het niet effectiever is gebleken dan doxycycline en tetracycline en ernstige bijwerkingen kan geven, zoals auto-immuunstoornissen en benigne intracraniale hypertensie.[27]
- *Oraal isotretinoïne* is een zeer effectief middel tegen acne.[28] Het dient gereserveerd te worden voor ernstige of therapieresistente matig-ernstige vormen. De teratogeniteit van het middel (zoals hydro– en microcephalus, cardiovasculaire malformaties en afwijkingen van thymus en bijschildklier) en het voorkomen van ernstige bijwerkingen (zoals bloedbeeldafwijkingen, stijging van leverenzymwaarden en/of lipidenspiegels, maar ook vasculitis, toxische epidermale necrolyse, benigne intracraniële hypertensie en ernstige psychiatrische beelden) zijn factoren die de toepassing ervan beperken.[29-31] Behandeling van acne met isotretinoïne door de huisarts is vanwege de risico's en daaruit voortvloeiende strikte voorwaarden en controles 'facultatief' (zie Kader *Isotretinoïne*) en absoluut gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en lactatie; isotretinoïne heeft geen invloed op de aanmaak en kwaliteit van zaadcellen. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het gebruik gekoppeld aan een verplicht *zwangerschapspreventieprogramma*.[29] Ook wanneer de dermatoloog voorschrijvend arts is, is het aan te bevelen het gebruik goed in het HIS te registeren, om tijdig een eventueel verband met depressieve klachten of andere bijwerkingen te kunnen opmerken.
- *Orale hormonale combinatiepreparaten* kunnen het beloop van acne gunstig beïnvloeden.[32] Het effect op de acne verschilt individueel en wordt meestal na drie tot vier maanden zichtbaar. Deze preparaten kunnen ingezet worden bij vrouwen die ook een anticonceptiewens hebben (orale hormonale combinatiepreparaten zijn niet geregistreerd voor acnebehandeling). Gebleken is dat preparaten met cyproteronacetaat (niet geregistreerd als anticonceptivum, maar wel voor de behandeling van acne) niet klinisch-relevant effectiever zijn bij de behandeling van acne dan andere orale hormonale combinatiepreparaten, maar wel een verhoogd risico op tromboembolische complicaties geven. Dit geldt ook voor combinatiepreparaten met gestodeen, desogestrel of drospirenon als progestativum. De voorkeur gaat daarom uit naar levonorgestrel bevattende combinatiepreparaten van de tweede generatie, conform de NHG-Standaard Anticonceptie.

Behandelingsplan

Bepaal de ernst van de acne (zie *Evaluatie*)

en start in overleg met de patiënt met de initiële behandeling volgens [**tabel 1**]. Betrek daarbij ook welke behandeling (inclusief zelfzorg) reeds eerder werd toegepast. Ga bij onvoldoende effect over naar de vervolgbehandeling. Bepaal na een (langdurige) onderbreking van de behandeling opnieuw de ernst en (her) start de behandeling volgens [**tabel 1**].

De volgende instructies en aanvullende overwegingen zijn van toepassing:

- De diverse middelen zijn beschikbaar in verschillende concentraties en bases. Zie [**tabel 2**] voor een overzicht van de voorkeurspreparaten, dosering, verdere gebruiksadviezen en behandelingsduur.
- Benzoylperoxide en lokale retinoïden dienen bij voorkeur 's avonds aangebracht te worden en lokale antibiotica bij voorkeur 's ochtends.
- Het combineren van een lokaal retinoïde met benzoylperoxide is niet praktisch, omdat beide bij voorkeur 's avonds aangebracht dienen te worden, terwijl ze chemisch niet verenigbaar zijn (benzoylperoxide inactiveert het retinoïde). Een uitzondering vormt de situatie van milde acne met uitsluitend comedonen: hier vormt de combinatie van benzoylperoxide 's ochtends en lokaal retinoïde 's avonds een extra behandelingsmogelijkheid.
- Indien de huid als gevolg van de behandeling te droog wordt, kan een indifferente crème, bijvoorbeeld cetomacrogol– of lanettecrème, toegevoegd worden.
- Bij vrouwen met anticonceptiewens kunnen orale hormonale combinatiepreparaten worden ingezet in plaats van, of in aanvulling op de behandeling (zie NHG-Standaard Anticonceptie).
- Overweeg – in overleg met de patiënt – bij patiënten met matig-ernstige acne waarbij de initiële en vervolgbehandeling, ondanks goede therapietrouw, onvoldoende effectief blijken, behandeling met isotretinoïne.
- Benzoylperoxide en lokaal erytromycine/clindamycine kunnen veilig gebruikt worden tijdens de zwangerschap en lactatie. Wanneer orale behandeling noodzakelijk is, is erytromycine het middel van eerste keus, met een zo kort mogelijke behandelingsduur. Lokale retinoïden en isotretinoïne zijn tijdens de zwangerschap en lactatie gecontra-indiceerd.
- Mensen met een donkere huid hebben een groter risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie en keloïdvorming. Lokale retinoïden en benzoylperoxide kunnen de huid irriteren, waardoor de kans op hyperpigmentatie toeneemt. Begin, om deze kans te verkleinen, met een lage concentratie of behandeling om de dag; wees niet terughoudend met de inzet van orale behandeling bij intolerantie voor, of bijwerkingen van lokale therapie.[33] Adviseer in de zomer, ook bij een donkere huid, een goede zonnebrandcrème (minimaal factor 15) te gebruiken.

Controles

De eerste controle vindt plaats na ongeveer zes weken, tenzij er een reden voor een eerder (telefonisch) consult is, bijvoorbeeld bij het optreden van bijwerkingen. Vraag actief naar bijwerkingen en therapietrouw en pas de behandeling zo nodig aan. Let vooral bij mensen met een donkere huid op het optreden van post-inflammatoire hyperpigmentatie.

Tabel 1 Medicamenteus behandelingsbeleid bij acne

- Overweeg bij vrouwen met anticonceptiewens hormonale combinatiepreparaten van de tweede generatie in plaats van of in aanvulling op de initiële of vervolgbehandeling
- Bij zwangerschap gelden afwijkende adviezen; zie Behandelingsplan.

	Milde acne*	Matig-ernstige acne*	Ernstige acne*
Initiële behandeling	– benzoylperoxide *of* – adapaleen *of* – tretinoïne (wissel als tussenstap eventueel tussen benzoylperoxide en adapaleen of tretinoïne)	– benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne *plus* – clindamycine of erytromycine lokaal	– benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne *plus* – oraal doxycycline
Vervolgbehandeling	– benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne *plus* – clindamycine of erytromycine lokaal (alternatief *bij uitsluitend comedonen*: benzoylperoxide *plus* adapaleen of tretinoïne)	– benzoylperoxide, adapaleen of tretinoïne *plus* – oraal doxycycline (bij onvoldoende effect: overweeg oraal isotretinoïne)	– oraal isotretinoïne (hierbij geen lokale therapie nodig) (deze behandeling door huisarts of dermatoloog)

* Indeling naar ernst:
Mild: comedonen en (vrijwel) geen inflammatoire laesies.
Matig-ernstig: mengbeeld comedonen en inflammatoire laesies in gelaat, onvoldoende voor 'ernstige acne',
Ernstig: veel inflammatoire laesies *of* mengbeeld comedonen en inflammatoire laesies op de romp *of* acne conglobata *of* acne met littekenvorming/post-inflammatoire hyperpigmentatie.

Tabel 2 **Geneesmiddeleninformatie**

Stofnaam	Preparaat (eerste keus vetgedrukt)	Dosering en gebruiksadvies	Duur (weken/maanden)
Benzoylperoxide lokaal	**– gel:** **5% (50 mg/g of 50 mg/ml)**	1 dd, bij voorkeur 's avonds; bij gevoelige huid om de dag; wanneer in combinatie met lokaal retinoïde: 's ochtends benzoylperoxide, 's avonds lokaal retinoïde	minimaal 6 weken, langdurig gebruiken om remissie te behouden
Adapaleen lokaal	**– gel:** **0,1% (1 mg/g)**	1 dd 's avonds; bij een gevoelige huid om de dag; niet tijdens zwangerschap en lactatie	minimaal 6 weken, langdurig gebruiken om remissie te behouden
Tretinoïne lokaal	**– crème:** 0,02% (0,2 mg/g) **0,05% (0,5 mg/g)** 0,1% (1 mg/g) – oplossing: 0,02% (0,2 mg/ml) 0,05% (0,5 mg/ml) 0,1% (1 mg/ml)	1 dd 0,05% 's avonds; bij gevoelige huid 0,02% (of 0,05% om de dag); bij onvoldoende effect 0,1% 's avonds; niet tijdens zwangerschap en lactatie	minimaal 6 weken, langdurig gebruiken om remissie te behouden
Clindamycine lokaal	**– lotion:** **1% (10 mg/ml)** – gel: 1% (10 mg/ml)	1 dd 's morgens	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden
Erytromycine lokaal	**– oplossing:** **1% (10 mg/ml)**	1 dd 's morgens	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden
Clindamycine/ benzoylperoxide lokaal	**– gel:** **1% (10 mg/g) clindamycine** ***en*** **5% (50 mg/g) benzoylperoxide**	1 dd 's avonds	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden; daarna onderhoud met lokaal retinoïde of benzoylperoxide monotherapie
Clindamycine/ tretinoïne lokaal	**– gel:** **1% (10 mg/g) clindamycine** ***en*** **0,025% (0,25 mg/g) tretinoïne**	1 dd 's avonds; niet tijdens zwangerschap en lactatie	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden; daarna onderhoud met lokaal retinoïde of benzoylperoxide monotherapie
Doxycycline oraal	**– (disper)tablet:** **100 mg** – capsule met gereguleerde afgifte: 40 mg	1 dd 100 mg; gebruik zonnebrandcrème (≥ factor 15) bij zonnig weer; bij gastro-intestinale of fotosensitieve bijwerkingen eventueel 1 dd 40 mg mga; niet tijdens zwangerschap en lactatie	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden; daarna onderhoud met lokaal retinoïde of benzoylperoxide monotherapie
Tetracycline oraal	**– capsule :** **250 mg**	2 dd 250-500 mg; capsule innemen met een ruime hoeveelheid water (geen melkproducten) 1 uur voor of 2 uur ná de maaltijd en niet voor het slapengaan; niet tijdens zwangerschap en lactatie	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden; daarna onderhoud met lokaal retinoïde of benzoylperoxide monotherapie
Erytromycine oraal	**– tablet:** **250 mg, 500 mg** – suspensie: 2,5% (25 mg/ml) 5% (50 mg/ml)	2 dd 250-500 mg	minimaal 6 weken; maximaal 3 maanden; daarna onderhoud met lokaal retinoïde of benzoylperoxide monotherapie

Voor informatie over isotretinoïne oraal: zie Kader *Isotretinoïne*.

Besteed aandacht aan de psychosociale gevolgen van de acne(behandeling) en motiveer de patiënt om de behandeling consequent voort te zetten. Verdere controles vinden plaats afhankelijk van het effect van de behandeling en in overleg met de patiënt. Bij het voorschrijven van antibiotica wordt geadviseerd om elke zes weken de huid te controleren, bij isotretinoïne elke vier weken (zie Kader *Isotretinoïne*). Stop de orale behandeling als er geen verbetering meer optreedt, uiterlijk na drie (antibiotica) of zes (isotretinoïne) maanden.

Consultatie en verwijzing

Consulteer bij twijfel over de diagnose acne, eventueel via teledermatologie, een dermatoloog.

- Indicaties voor verwijzing naar een dermatoloog zijn:
  - wens tot behandeling met isotretinoïne, tenzij de huisarts dit zelf doet;
  - behandeling van littekens/keloïd en/of post-inflammatoire hyperpigmentatie; deze behandeling kan eventueel ook door een huidtherapeut plaatsvinden, mits deze is opgenomen in het kwaliteitsregister voor paramedici.[19,34]

TOTSTANDKOMING EN METHODEN

Zie voor het document Totstandkoming en methoden de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

Isotretinoïne (facultatief)

Isotretinoïne is zeer effectief tegen acne, maar gereserveerd voor ernstige of therapieresistente vormen.[28] De toepassing van isotretinoïne wordt beperkt door de teratogeniteit en de kans op ernstige bijwerkingen.[29-31] Combineren met lokale therapie is niet nodig. Indien de huisarts onvoldoende ervaring heeft met isotretinoïne of zich onvoldoende bekwaam voelt voor de behandeling met isotretinoïne, dan wel anderszins niet volgens onderstaande voorwaarden van voorschrijven kan werken, verwijst hij de patiënt hiervoor 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) met bijvoorbeeld bloedneuzen of blefaro-conjunctivitis als gevolg, jeuk, spier-, gewrichts-, hoofd– en/of rugpijn. Andere vaak voorkomende bijwerkingen zijn anemie, trombocytose of -penie, neutropenie en verhoging van de leverenzymwaarden, totaal cholesterol en triglyceridenspiegels.[30] Psychiatrische beelden, zoals een depressie of psychose, kunnen voorkomen.[31]

Aandachtspunten bij isotretinoïnegebruik:

- Bij het voorschrijven van isotretinoïne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient een protocollair *zwangerschapspreventieprogramma* te worden toegepast. Bij voorkeur wordt daarbij gebruikgemaakt van een door de patiënt en huisarts ondertekend formulier (zie Bijlage Formulier geïnformeerde toestemming 'isotretinoïne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd'*). De vrouw verklaart daarbij per onderdeel* van het zwangerschapspreventieprogramma dat zij dit onderdeel begrepen heeft en accepteert. De patiënt dient op de absolute noodzaak van afdoende anticonceptie gewezen te worden en in overleg met de huisarts zorg te dragen voor een effectieve anticonceptie, dat wil zeggen: twee aanvullende methoden, waaronder één barrièremethode. Anticonceptie is nodig vanaf minimaal een maand voor de behandeling tot minimaal een maand na de behandeling. Zwangerschap dient maandelijks uitgesloten te worden met een zwangerschapstest, bij voorkeur in de praktijk verricht: vóór de behandeling, binnen drie dagen voor elk herhalingsrecept (maximaal voor dertig dagen) en vijf weken na het staken van de behandeling. Zwangerschapstest, (herhaal)recept en aflevering vinden bij voorkeur op dezelfde dag plaats; aflevering door de apotheek gebeurt maximaal zeven dagen na datum recept. Bij mannen heeft behandeling met isotretinoïne geen invloed op de aanmaak en kwaliteit van zaadcellen.
- Andere contra-indicaties zijn leverinsufficiëntie, sterk verhoogde lipidenspiegels, hypervitaminose A, lactatie en leeftijd < 12 jaar (i.v.m. prematuur sluiten van groeischijven).
- Start met 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag in een of twee doses tijdens de maaltijd. Controleer na vier weken: verhoog bij onvoldoende reactie de dosis, verlaag bij (te veel) bijwerkingen de dosis. De onderhoudsdosering is 0,1-1 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Stop na vier tot zes maanden wanneer een cumulatieve dosis van 120 tot 150 mg/kg bereikt is. Neem bij een recidief een tussenpoos van minimaal twee maanden in acht voor het starten van een nieuwe behandeling.
- Gebruik isotretinoïne niet gelijktijdig met andere orale of lokale acnemedicatie, onder andere vanwege gevaarlijke interacties (bijv. met tetracyclines: cave benigne intracraniële hypertensie).
- Vermijd blootstelling aan zonlicht en adviseer een zonnebrandcrème met minimaal factor 15 te gebruiken.
- Ontraad alcoholgebruik.
- Controleer voorafgaand aan de behandeling en vervolgens na een en vier maanden behandeling het Hb, leukocyten, trombocyten, ALAT, totaal cholesterol en nuchter triglyceriden, tenzij de uitslagen van deze bepalingen of comorbiditeit aanleiding zijn voor een ander beleid. Wanneer binnen vier maanden geen klinisch significante afwijkingen zijn opgetreden, zijn verdere controlebepalingen niet nodig.[30]
- Vraag actief naar symptomen van depressie of psychose in de loop van de behandeling.[31]
- Maak elke vier weken een controleafspraak.

Bijlage NHG-Standaard Acne

Formulier geïnformeerde toestemming 'isotretinoïne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd'
Dit formulier gaat over het belang van *preventie van zwangerschap* wanneer u isotretinoïne capsules (10 of 20 mg) gebruikt, omdat dit ernstige misvormingen bij de foetus kan veroorzaken.
Het formulier wordt ingevuld en ondertekend door de patiënte (en ouders of wettelijke voogd indien de patiënte jonger is dan 16 jaar) en mede ondertekend door de voorschrijvende arts.

Naam patiënte: _____

Geboortedatum: _____

Lees de tekst achter punt 1-12 en zet een paraaf bij elk van de punten om aan te tonen dat u elk punt begrijpt en accepteert.

	Verklaring	**Paraaf**
1	Ik begrijp dat er een hoog risico op ernstige geboorteafwijkingen is wanneer ik zwanger ben of zwanger word tijdens de behandeling met isotretinoïne, ongeacht de dosis of duur van de behandeling. Daarom moet ik ervoor zorgen dat ik niet zwanger word tijdens de behandeling of binnen één maand na beëindiging van de behandeling.	
2	Ik begrijp dat ik isotretinoïne niet mag innemen als ik zwanger ben.	
3	Ik begrijp dat ik onbeschermde geslachtsgemeenschap moet vermijden tijdens de behandeling met isotretinoïne.	
4	Ik begrijp dat ik minstens één, maar bij voorkeur twee effectieve anticonceptiemethoden gebruik, waaronder één barrièremethode. Ik begrijp dat ik één maand voor de start van de behandeling de gekozen anticonceptiemethoden moet beginnen te gebruiken en deze anticonceptiva moet blijven gebruiken tijdens de volledige behandeling tot één maand na beëindiging van de behandeling met isotretinoïne.	
5	Ik ben mij ervan bewust dat anticonceptiemiddelen kunnen falen.	
6	Ik ga akkoord met een zwangerschapstest uitgevoerd door een arts of deskundig laboratorium voor de start van de behandeling.	
7	Ik begrijp dat ik het gebruik van isotretinoïne moet staken en mijn arts onmiddellijk moet informeren als ik zwanger word, als mijn menstruatie uitblijft, als ik stop met het gebruik van anticonceptiemiddelen of geslachtsgemeenschap heb zonder dat ik de twee anticonceptiemiddelen gebruik tijdens mijn behandeling met isotretinoïne of binnen één maand na beëindiging van de behandeling.	
8	Ik breng mijn arts op de hoogte van alle geneesmiddelen of kruidenmiddelen die ik inneem of wil innemen tijdens mijn behandeling met isotretinoïne, omdat deze middelen mogelijk een invloed kunnen hebben op de werking van de gekozen anticonceptiva.	
9	Ik heb alle documenten die mijn arts mij heeft gegeven, gelezen en begrepen, inclusief de bijsluiter voor de patiënt.	
10	Ik weet dat ik geen bloed mag geven tijdens de behandeling of tijdens de maand na beëindiging van de behandeling, omdat mijn bloed aan een zwangere vrouw gegeven zou kunnen worden en dit tot misvormingen bij de foetus zou kunnen leiden.	
11	Ik begrijp dat ik isotretinoïne kan gebruiken, omdat: De zwangerschapstest voor de start van de behandeling negatief was en dat mijn zwangerschapstest elke maand tijdens de behandeling negatief moet zijn. Ik twee anticonceptiemethoden heb gekozen die ik tegelijkertijd gebruik (minstens één van deze methoden is een barrièremethode) en dat ik deze één maand voor de start van de behandeling begin. Ik dit formulier voor geïnformeerde toestemming heb ondertekend en mij bewust ben van de voorzorgsmaatregelen die ik moet nemen.	
12	Ik begrijp dat een arts mij maandelijks moet controleren; daarom ga ik ermee akkoord elke maand (elke 28 dagen) op consult te komen tijdens de behandeling met isotretinoïne en vijf weken na beëindiging van de behandeling.	

Mijn arts heeft al mijn vragen beantwoord en ik weet dat het mijn verantwoordelijkheid is niet zwanger te worden tijdens de behandeling met isotretinoïne tot en met één maand na beëindiging van de behandeling.

_____
Handtekening van de patiënte

_____
Handtekening van de ouders of wettelijke voogd
(indien de patiënte jonger is dan 16 jaar)

Datum _____

Datum _____

Ik heb de noodzaak van de behandeling met isotretinoïne, alsook de risico's die verband houden met het innemen van isotretinoïne, vooral met betrekking tot een zwangerschap, persoonlijk aan mijn patiënt uitgelegd.

_____
Handtekening van de arts

_____
Datum

NOTEN

1 Psychosociale effecten
De subjectieve beleving van acne door de patiënt en de objectief vastgestelde ernst door de arts zijn vaak verschillend: in een Koreaans vragenlijstonderzoek uit 2012 onder 1370 patiënten met acne, in leeftijd variërend van 12 tot 56 jaar (gemiddeld 23,7 jaar), schatte 58% hun acne-ernst als matig of ernstig, terwijl slechts 13% volgens de dermatoloog aan de criteria voor matige of ernstige acne voldeed. Opvallend was daarbij ook dat van de negen patiënten met volgens de dermatoloog zeer ernstige acne, twee patiënten deze acne als (zeer) mild beschouwden. De discordantie vindt dus in twee richtingen plaats [Kwon 2012]. In ernstige situaties kan er sprake zijn van een *body dysmorphic disorder (BDD)*: een stoornis in de lichaamsbeleving waarbij de patiënt obsessief gepreoccupeerd is met, of waanachtig overtuigd van, een vermeend of minimaal defect van (meestal) de huid, het haar of de neus. Behandeling van BDD geschiedt primair door de psychiater [Klatte 2016, Niemeier 2006].

De meeste onderzoeken naar de psychosociale gevolgen van acne zijn kleine case-controlonderzoeken (n = 35-130) en enkele grotere crosssectionele 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 [Niemeier 2006, Tan 2004]. Uit een Brits vragenlijstonderzoek in 1999 (n = 111) bleek dat de psychosociale en emotionele gevolgen van acne vergelijkbaar zijn met die van ziekten als artritis, rugpijn, diabetes, epilepsie en astma [Mallon 1999].

In een focusgroepgesprek met 12 patiënten met acne (gerekruteerd uit een grote Nederlandse stadspraktijk, leeftijdsrange 16-23 jaar, 9 vrouwen en 3 mannen) werden de deelnemers stellingen voorgelegd over psychosociale effecten van acne. De deelnemers gaven unaniem aan dat acne hen wel minder aantrekkelijk maakt, maar niet depressief, ongelukkig, gestrest, verlegen of ouder. Evenmin werd acne ervaren als 'eigen schuld'. Eén deelnemer was 'soms' gepest vanwege de acne. Geen van de deelnemers gaf aan dat school- of werkprestaties door de acne negatief beïnvloed waren. Alle deelnemers waren het erover eens dat 'geen acne hebben' wel zou leiden tot een groter zelfvertrouwen: 'met mensen durven praten zonder te denken dat ze naar mijn huid staren' en 'eerder op mensen durven afstappen'.

Conclusie: De in de literatuur vermelde mogelijke psychosociale gevolgen van acne werden in een focusgroep met patiënten uit Nederland beperkt herkend; 'verminderd zelfvertrouwen' was de belangrijkste algemeen gedeelde beleving.

2 Epidemiologie
Het ontbreken van een algemeen aanvaarde methode om de ernst van acne vulgaris vast te stellen maakt het interpreteren van prevalentie- en incidentiecijfers moeilijk. Een zekere mate van acne treft vrijwel elke adolescent in de leeftijd van 15-17 jaar; bij 15-20% betreft het matig-ernstige tot ernstige acne. Ook bij volwassenen wordt acne nog frequent waargenomen. De prevalentie in de bevolking neemt af met de leeftijd van 64% in de leeftijdsgroep van 20-29 jaar tot 3-5% bij 40-49-jarigen [Bhate 2013]. De incidentie van acne in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2014 was 4,8 per 1000 patiëntjaren voor mannen en 9,5 voor vrouwen (gemiddeld 7,2). De prevalentiecijfers in de huisartsenpraktijk in 2014 waren 8,9 per 1000 patiëntjaren voor mannen en 18,9 voor vrouwen (gemiddeld 13,9) [Nielen 2015].

3 Epidemiologie: donkere huid
Acne is bij alle rassen en etnische groepen een van de meest voorkomende huidaandoeningen [Davis 2012, Yin 2014]. Mensen met een donkere huid hebben een groter risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie en keloïdvorming (keloïdvorming treedt tot zestien maal vaker op bij patiënten met een donkere huid) [Kelly 2009]. Acne conglobata komt vaker voor bij mensen met een blanke huid [Callender 2004, Shah 2010].

4 Pathofysiologie: abnormale afschilfering keratinocyten
In een normale follikel worden keratinocyten als losse 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 kluit en verstoppen het folliculaire kanaal. Het mechanisme achter deze abnormale afschilfering is niet compleet bekend. Pro-inflammatoire mediatoren (IL-1-alfa, lokale deficiëntie van linoleenzuur) en androgenen spelen een rol [Jappe 2003, Pawin 2004, Thiboutot 2009].

5 Pathofysiologie: toename talgproductie
Talg is een 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 zijn betrokken bij de vorming van actieve androgenen (waaronder 5-alfa-dihydrotestosteron) uit precursors. De activiteit van deze enzymen is groter bij mensen met acne [Koreck 2003, Pawin 2004, Thiboutot 2009, Williams 2012].

6 Pathofysiologie: proliferatie *Propionibacterium acnes*
P. acnes is een grampositieve anaerobe commensale huidbacterie. Gebieden met veel talgklieren bevatten grotere aantallen *P. acnes* dan andere huidgebieden. Het aantal bacteriën neemt toe in de puberteit, vooral 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, Thiboutot 2009, Williams 2012].

7 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 dat de triglyceriden in de talg omzet tot glycerol en vrije vetzuren. Deze vrije vetzuren trekken ontstekingscellen aan, zoals neutrofielen en lymfocyten [Jappe 2003]. *P. acnes* scheidt zelf ook verschillende pro-inflammatoire mediatoren uit (onder andere IL-1-alfa, cytokines, IL-8 en tumornecrosefactor) [Beylot 2014, Pawin 2004]. Door de ontstekingsreacties en de toegenomen druk ruptureert uiteindelijk de follikel, zodat lipiden, keratinocyten, bacteriële producten en inflammatoire mediatoren in de omliggende huid terechtkomen [Farrar 2004, Pawin 2004, Thiboutot 2009, Williams 2012].

8 Roken
In verschillende onderzoeken is gekeken naar de relatie tussen roken en acne [Bhate 2013, Klaz 2006, Schafer 2001, Wolkenstein 2015]. De uitkomsten van deze onderzoeken zijn tegenstrijdig en variëren van enerzijds een dosis-afhankelijke relatie tussen sigaretconsumptie en ernst van de acne, tot anderzijds juist een inverse dosis-afhankelijke relatie: een lagere prevalentie van ernstige acne bij forse rokers (> 20 sigaretten/dag). Al deze onderzoeken hebben echter methodologische tekortkomingen die het trekken van valide causale conclusies verhinderen, vooral door hun observationele karakter en verschillen in de bestudeerde populaties.

Conclusie: Het is onbekend of roken invloed heeft op het ontstaan of beloop van acne.

9 Cosmetica
Cosmetica worden vaak toegepast om acne te camoufleren. 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 daadwerkelijk comedogeen zijn wanneer ze verwerkt zijn in cosmetica. Zij brachten bij zes personen, van wie bekend was dat ze eerder comedonen op de rug hadden gehad, verschillende cosmeticaproducten onder occlusie 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 2001]. Er zijn tot op heden geen goede klinische onderzoeken gedaan waarbij is gekeken of acne in normale gebruikssituaties verergert door cosmetica.

Conclusie: Er is onvoldoende bewijs om het normale gebruik van cosmetica bij acne te ontraden.

10 Voeding
Onderzoek naar de invloed van voeding op het verergeren van acne spitst zich toe op drie voedingsmiddelen: voeding met een hoge glycemische index, zuivel en chocola [Bhate 2013, Bronsnick 2014, Burris 2013].

De glycemische index is een maat voor het effect van 50g van een bepaald koolhydraat op het verloop van de glucosespiegel in de twee uren na inname. Voorbeelden van producten met een hoge glycemische index ('snelle koolhydraten') zijn gebakken aardappelen, brood, witte rijst of sommige sterk gesuikerde sportdranken. Een lage glycemische index hebben zilvervliesrijst, volkoren pasta, peulvruchten en fruit (zie www.voedingscentrum.nl). Voeding met een hoge glycemische index zou acne kunnen verergeren doordat hoge suikerspiegels leiden tot hyperinsulinisme en toegenomen activiteit van insulin-likegrowth factor-1 (IGF-1), waarvan bekend is dat het belangrijke factoren in de pathogenese van acne aanjaagt, zoals proliferatie van keratinocyten en talgklieren en toename van androgeenspiegels. In 2011 deden Veith et al. een systematische review naar de associatie tussen acne en voeding en includeerden daarbij 23 onderzoeken, waaronder 8 interventieonderzoeken. De overige 15 waren alle crosssectionele of prospectieve cohortonderzoeken met beperkte bewijskracht. Van de 8 interventieonderzoeken (in grootte variërend van 8 tot 65 deelnemers) over de invloed van voeding met een hoge glycemische index, waren er 3 door dezelfde onderzoeksgroep uitgevoerd, deels bovendien in dezelfde populatie. De grootste RCT randomiseerde 43 mannelijke, onbehandelde acnepatiënten tussen de 15 en 25 jaar naar een voeding met een lage glycemische index (interventie) of aspecifiek 'koolhydraatrijke voeding' (controle). De interventiegroep (n = 23) had bij aanvang 40,6 ± 5,0 (standard error of the mean) laesies, waarvan 31,9 ± 3,9 inflammatoir, en de controlegroep (n = 20) 34,9 ± 4,3, waarvan 28,4 ± 3,6 inflammatoir. Na 12 weken was het aantal inflammatoire laesies in de interventiegroep sterker afgenomen dan in de controlegroep (absoluut gemiddeld verschil ± standard error of the mean: -16,2 ± 2,9 vs. -5,6 ± 2,5; p = 0,01), net als het totaal aantal laesies (-22,0 ± 3,5 vs. -10,9 ± 2,9; p = 0,02). Na correctie voor onder andere verandering in BMI

verdween het effect op het totaal aantal laesies [Smith 2007]. De bewijskracht voor een positief effect op acne van voeding met een lage glycemische index is daarom zwak [Bhate 2013, Bronsnick 2014, Burris 2013, Veith 2011]. Dit werd in 2015 bevestigd in een Cochrane-review naar het effect van complementaire behandeling van acne [Cao 2015]. Behalve het genoemde onderzoek van Smith uit 2007 was hierin ook een Koreaanse RCT uit 2012 opgenomen (n = 32), alleen voor de uitkomstmaat 'niet-inflammatoire laesies'. Na 10 weken was er in deze RCT geen significant verschil tussen interventie- en controlegroep (mean difference -1,14; 95%-BI -5,49 tot 3,21) [Kwon 2012].

Voor het effect van zuivel op acne bestaat een hypothese die deels via de glycemische index van melk loopt en deels berust op de aanwezigheid van bepaalde hormonen in melk (waaronder bovien IGF-1 en testosteron-precursors) [Bronsnick 2014, Burris 2013]. Voor chocola zijn overeenkomstige hypothesen geformuleerd, maar voor de relatie tussen cacao in engere zin en acne ontbreken overtuigende pathofysiologische verklaringen, ondanks een wijdverbreid sterk geloof in het bestaan daarvan [Bhate 2013]. Voor zowel zuivel als chocola bestaat geen bewijs uit interventieonderzoeken van voldoende grootte en kwaliteit om een (positief of negatief) effect op acne te kunnen vaststellen [Bhate 2013].

Conclusie: Hoewel er uit een beperkt aantal kleine interventieonderzoeken aanwijzingen zijn voor een positief effect van een dieet met een lage glycemische index bij patiënten met acne, is er geen overtuigend bewijs van dit effect, noch van de eventuele klinische relevantie ervan. Dit geldt nog sterker voor een zuivel- of chocolabeperkt dieet.

Aanbeveling: Van geen enkele dieetmaatregel is enige invloed op acne overtuigend aangetoond.

11 Zonlicht

Uit onderzoek naar het effect van zonlicht op het beloop van acne blijkt dat er geen bewijs is voor een gunstig effect. Door natuurlijke uv-straling kunnen erytheem 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 [Bhate 2013, Magin 2005].

12 Medicatie

Van de volgende (groepen van) geneesmiddelen is bekend dat ze het ontstaan van acne kunnen bevorderen: corticosteroïden, androgenen, anabole steroïden, anti-epileptica (bijv. carbamazepine, valproïnezuur), tuberculostatica (bijv. isoniazide, pyrazinamide), immunosuppressiva (bijv. ciclosporine, tacrolimus), progestagenen, lithium, vitamine B12, ontwenningsmiddelen (bijv. varenicline, disulfuram, naltrexon) en antivirale HIV-middelen (bijv. ritonavir, raltegravir). Daarnaast is acne een bekende bijwerking van diverse oncolytica: foliumzuurantagonisten (bijv. methotrexaat), tyrosinekinaseremmers (de '-nib's', zoals nilotinib, erlotinib), monoklonale antilichamen (de '-mab's', zoals trastuzumab, nivolumab) en taxanen (bijv. paclitaxel) [KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum 2015].

13 Erfelijkheid/familiair voorkomen

Uit onderzoek onder tweelingen is naar voren gekomen dat het voorkomen van acne samenhangt met genetische factoren, waarbij de mate van erfelijkheid circa 80% bedraagt [Bataille 2002]. Acne lijkt vaker voor te komen bij eerstegraadsfamilieleden, en dan vaker op jongere leeftijd [Ballanger 2006]. Ook persisterende acne kan familiair voorkomen [Goulden 1999]. Uit moleculair genetisch onderzoek ('genome-wide association studies' (GWAS)) blijkt een tekort aan bepaalde cytokines (in het bijzonder TGFB uit de 'transforming growth factor-β-pathway') een belangrijke rol te spelen bij de genetische predispositie voor het ontwikkelen van acne. Dit TGFB remt hyperproliferatie van keratinocyten, inhibeert de talgproductie en moduleert de immuunrespons op kolonisatie van de talgklier door *P. acnes* [Navarini 2014].

14 Vermoeden endocriene stoornis

Er kan reden zijn om bij acne te denken aan een endocriene stoornis als er sprake is van de volgende symptomen: in korte tijd ontstane acne, vooral bij iemand die nooit acne gehad heeft, irregulaire menstruatie (vaak gepaard met anovulatie), overgewicht, hirsutisme en andere virilisatieverschijnselen, zoals kenmerken van het Cushingsyndroom, toegenomen libido, acanthosis nigricans (pigmentatie met een versterkt huidreliëf), verandering van de stem, insulineresistentie, androgene alopecia of snelle terugkeer van acne na stoppen met isotretinoïne [Dekkers 2006, Gollnick 2003, Thiboutot 2001]. Er zou sprake kunnen zijn van een aandoening in de bijnier of in de ovaria, zoals een polycysteus ovariumsyndroom (zie NHG-Standaard Amenorroe).

15 Opvattingen patiënten

In een Canadees onderzoek uit 2001 werd door 78 patiënten met acne (gemiddelde leeftijd 21,7 jaar) een vragenlijst ingevuld voorafgaand aan het eerste contact met de dermatoloog. Vierenzestig procent noemde hormonen als causale factor bij acne, gevolgd door genetische factoren (38%), voeding (32%), slechte hygiëne (29%) en infectie (18%). De factoren die door de meerderheid van de patiënten verondersteld werden de acne te verergeren waren stress (71%), vuil (62%) en warmte en vochtigheid (54%). De patiënten gaven in grote meerderheid (71%) aan dat zij algemene informatie over acne via de huisarts hadden verkregen [Tan 2001]. In een Pools onderzoek uit 2007 bij 151 middelbare scholieren (gemiddelde leeftijd 15,0 jaar) werd op school een vragenlijst over acne uitgedeeld, ingevuld en ingenomen. Van deze tieners gaf 53% (n = 80) aan dat zij acne hadden; 54% was vrouw (n = 81). In de totale groep werden de volgende factoren het vaakst genoemd als factoren die acne verergeren: slechte hygiëne (77%), krabbelen (68%), uitknijpen (54%), het gezicht aanraken (52%), chocola eten (43%) en vet/gefrituurd eten (40%). Vergeleken met tieners zonder gerapporteerde acne vonden acnepatiënten vaker dat zonnebaden een positief effect heeft op acne (37,6% vs. 9,8%; p < 0,001). Tieners zonder acne dachten vaker dat cosmetica acne verergeren (40,9% vs. 20%; p = 0,03). Meisjes dachten vaker dan jongens van de volgende factoren dat zij acne verslechteren: vaak wassen, slechte hygiëne, krabbelen, uitknijpen of aanraken van het gelaat, stress, diverse eetgewoonten (chocola/vet), geen mineraalwater drinken, cosmeticagebruik en menstruatie [Reich 2007]. In een onderzoek uit Frankrijk onder 852 bellers van een telefonische hulplijn voor jongeren, waarvan 591 (76%) vrouw, werden eveneens vragenlijsten afgenomen. Van hen gaf 66% aan acne (gehad) te hebben. Slechts 17% beschouwde acne als een ziekte, de rest als een normaal onderdeel van de puberteit. Van 21 factoren werd het oordeel van de bellers over het effect op acne nagevraagd. Tien daarvan werden door > 40% van de bellers geïdentificeerd als 'verergerend': niet wassen, uitknijpen/aanraken, stress, vet eten, make-up, vervuiling, menstruatie, chocola/snacks, roken en zweten. Van 4 factoren dacht > 40% dat zij acne *niet* verergeren: overgewicht, melkproducten, seks en lichamelijke inspanning; van frequent wassen dacht > 40% dat het acne verbetert [Poli 2011].

In een focusgroepgesprek met 12 patiënten met acne (gerekruteerd uit een grote Nederlandse stadspraktijk, leeftijdsrange 16-23 jaar, 9 vrouwen en 3 mannen) werden bovenstaande cognities over ontstaan, verergeren of verbeteren van acne besproken en getoetst. Als belangrijkste en meest frequent genoemde factoren die acne *verergeren* werden genoemd: vet eten, uitknijpen/manipuleren en vuil/weinig wassen. Ook genoemd werden: chocola, zoetigheid, stress, menstruatie en slaapgebrek. Van de volgende factoren werd het meest aangegeven dat zij acne *verbeteren*: drinken van mineraalwater, zonlicht en sporten. *Geen effect* werd toegeschreven aan masturberen, blowen, roken, alcohol en overgewicht. De patiënten gaven in meerderheid aan dat zij in het contact met de huisarts uitleg en persoonlijk advies verwachten over acnebeïnvloedende factoren, ook bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs voor het vermeende effect op acne (immers: 'geen bewijs van effect ≠ bewijs van geen effect').

16 Gezichtsreinigers

Onderzoeken naar het effect van gezichtsreinigers (onder andere chloorhexidine, povidonjodium en ethanol) op acne zijn weinig in getal en van slechte kwaliteit. Vaak ging het om kleine groepen patiënten en ontbrak een controlegroep [Magin 2005]. 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.

17 Littekens, keloïdvorming en post-inflammatoire hyperpigmentatie

Acne gaat vaak gepaard met littekenvorming, die kan variëren van nauwelijks zichtbaar tot ernstig misvormend. Er bestaat grote interindividuele variatie in het optreden van littekenvorming, maar meestal is deze het gevolg van de ernstiger inflammatoire uitingen van acne, zoals acne conglobata. De 'gewone' acnelittekens kunnen ingedeeld worden in atrofische (meest voorkomend) en hypertrofische littekens. Bijzondere gevolgen van acne zijn keloïd en post-inflammatoire hyperpigmentatie. De in het gelaat meest voorkomende atrofische acnelittekens hebben verschillende klinische uitingsvormen: 'ice-pick' littekens (puntvormige diepe littekens), 'box-car' littekens (rondovaal uitgeponste littekens met verticale begrenzing) en 'rolling' littekens (brede littekens met geleidelijk verlopende begrenzing die de huid een golvend aspect geven). Hypertrofische littekens (verheven, verdikte, roze littekens, binnen de begrenzing van de oorspronkelijke laesie) komen het meest voor op de romp en kunnen jeuken [Thiboutot 2009].

Keloïdvorming komt bij vrouwen en mannen vooral voor op de oren, borst, rug en schouders. Keloïd ontstaat door een veranderde reactie van het bindweefsel [Kelly 2009, Thiboutot 2009]. De collageenproductie wordt gestimuleerd en de afbraak van extracellulaire matrix wordt geremd [Callender 2005]. Keloïd ontwikkelt zich pas geruime tijd na de huidlaesie, kan jeuken en wordt meestal veel groter dan de oorspronkelijke laesie, in tegenstelling tot de hierboven genoemde atrofische of hypertrofische acnelittekens. Door chirurgisch ingrijpen kan keloïd verergeren.

Post-inflammatoire 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]. Zowel keloïden als post-inflammatoire hyperpigmentatie treden vaker op bij mensen met een donkere huid [Kelly 2009, Yin 2014].

18 Effectiviteit 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 isotretinoïnegel, 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 (totaal 153 deelnemers) naar het verschil in werkzaamheid van verschillende concentraties benzoylper-

oxide, 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 2010 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration benzoylperoxide definitief effectief en veilig verklaard als actief ingrediënt van lokale acnebehandeling voor de vrije verkoop (OTC) [Anonymus 2010].

In achtereenvolgende systematische reviews van onderzoeken naar de effectiviteit van benzoylperoxide kwamen de auteurs steeds tot de conclusie dat het niet mogelijk was een goede meta-analyse uit te voeren in verband met methodologische tekortkomingen en verschillen tussen de onderzoeken [Eady 1990, Lehmann 2001, Toyoda 1998]. De meest recente systematische review van Mohd Nor et al. uit 2012 includeerde 22 onderzoeken, met in totaal 2212 patiënten. De auteurs concludeerden opnieuw dat de geïncludeerde onderzoeken te klein waren en te veel methodologische tekortkomingen kenden om robuuste conclusies over de effectiviteit van benzoylperoxide te kunnen trekken, maar dat er wel enig bewijs bestaat dat benzoylperoxide het aantal acnelaesies vermindert [Mohd Nor 2013].

Conclusie: Benzoylperoxide is effectief in het verminderen van acnelaesies, maar het bewijs daarvoor is zwak tot matig.

Overwegingen: De werkgroep is op basis van consensus van mening dat benzoylperoxide een van de preparaten van eerste keus is bij de behandeling van acne. Concentraties > 5% worden niet aangeraden, omdat deze niet effectiever zijn en meer lokale bijwerkingen geven.

Aanbeveling: Benzoylperoxide kan veilig worden gebruikt bij de behandeling van acne en is, naast de lokale retinoïden een van de middelen van eerste keus.

19 Huidtherapeutische behandelingen actieve acne

De huidtherapeut is een paramedische beroepsbeoefenaar die een vierjarige hbo-opleiding heeft gevolgd en die een beschermde titel heeft volgens artikel 34 uit de Wet BIG. Opname in het landelijke kwaliteitsregister voor paramedici is daarbij *vrijwillig* en de huidtherapeut valt ook *niet* onder het tuchtrecht. Opname in het kwaliteitsregister kan plaatsvinden als aan de opleidingseisen is voldaan; daarna vindt vijfjaarlijks herregistratie plaats waarbij wordt gecontroleerd of de huidtherapeut nog over actuele kennis en vaardigheden beschikt op grond van werkervaring en deskundigheidsbevordering.

Huidtherapeutische behandelingen voor acne omvatten manuele reiniging van de huid, licht- en lasertherapie, dieptereiniging van de huid met behulp van chemische en/of mechanische peelings, camouflagetherapie en littekentherapie. Het voorschrijven van de benodigde fotosensitieve crèmes ten behoeve van fotodynamische therapie is voorbehouden aan artsen; de behandeling zelf kan door huidtherapeuten plaatsvinden.

Er zijn verschillende toepassingen van *licht- en lasertherapie*, zoals Intense Pulsed Light (IPL), diverse laserbehandelingen (bijv. pulsed dye laser, infrarood diode laser, Nd-Yag laser) en breedspectrum continue golf zichtbare lichtbronnen (blauw licht/rood licht). De veronderstelde werking van lichttherapie is fotothermische verhitting van de talgklieren, waardoor ingegrepen wordt op fysiologische processen. Wanneer lichttherapie wordt toegepast na toediening van een fotosensitieve stof wordt gesproken van fotodynamische therapie. Haedersdal concludeert in een systematische review van 16 RCT's en 6 niet-gerandomiseerde onderzoeken dat behandelingen met lichttherapie, vooral herhaalde fotodynamische therapie, op korte termijn (12 weken) leidt tot verbetering van acne. Slechts in twee trials wordt lichtbehandeling (blauw resp. rood-blauw licht) rechtstreeks vergeleken met gebruikelijke therapie (lokaal clindamycine resp. benzoylperoxide) [Haedersdal 2008]. Hamilton komt in haar systematische review uit 2009 van 25 onderzoeken tot vergelijkbare conclusies en stelt vast dat er zeer weinig vergelijkend onderzoek is gedaan naar lichtbehandeling met gebruikelijke behandeling, weinig onderzoek bij ernstige acne, en geen onderzoek naar langetermijneffecten van lichtbehandeling [Hamilton 2009]. Hoewel fotodynamische therapie relatief het meest effectief lijkt te zijn, vormen de bijwerkingen ervan een bezwaar. De belangrijkste zijn pijn, erytheem en folliculitis, die vaak aanleiding geven tot verzuim van school of werk [Hamilton 2009]. In een systematische review uit 2014 van 14 RCT's met fotodynamische therapie concludeert ook Zheng dat er beperkt bewijs is voor de effectiviteit van fotodynamische therapie. De bijwerkingen worden in deze SR als acceptabel beschreven [Zheng 2014]. Alle bovengenoemde reviews geven aan dat betere en grotere onderzoeken, vooral ook vergelijkende onderzoeken met gebruikelijke behandelingen, nodig zijn om een juiste plaats van licht- en laserbehandelingen te kunnen bepalen.

Chemische peelings worden uitgevoerd met verschillende (meestal zure) stoffen in verschillende concentraties en combinaties. De meest gebruikte zijn de alfa-hydroxyzuren ('fruitzuren', zoals glycolzuur, melkzuur, appelzuur en citroenzuur), het beta-hydroxyzuur acetylsalicylzuur, trichlooraziijnzuur en fenol. Een bekende 'vaste combinatie peeling' is de Jessner's peeling. In een systematische review uit 2011 werden slechts 13 klinische onderzoeken gevonden, waarvan één onderzoek meer dan 100 patiënten includeerde. Daarnaast waren 9 van de 13 onderzoeken open-labelonderzoeken, de meeste hadden geen actieve vergelijkende interventie en geen enkel onderzoek vergeleek een peeling met gebruikelijke acnemedicatie. Gelijktijdig gebruik van andere acnemedicatie werd meestal ook niet geregistreerd. Beoordelingsmethoden en eindpunten waren ten slotte vaak niet goed omschreven: het tellen van acnelaesies gebeurde vrijwel niet. Desalniettemin concluderen de onderzoekers dat deze SR de klinische impressie ondersteunt dat chemische peelings een positief effect hebben op een vette huid en mild tot matig actieve acne. Bovendien achten zij chemische peelings over het algemeen veilig en niet duur. Onderzoek naar plaatsbepaling en eventuele synergistische werking met gebruikelijke acnebehandeling is volgens de auteurs dringend gewenst [Dreno 2011]. Voor microdermabrasie, waarbij op mechanische wijze een oppervlakkige peeling wordt verricht, zijn de conclusies vergelijkbaar [Kempiak 2008].

Conclusie: Er is geen bewijs voor de effectiviteit van huidtherapeutische behandelingen voor actieve acne in vergelijking met gebruikelijke antiacnemedicatie.

Overwegingen: Het bewijs voor de effectiviteit van diverse huidtherapeutische behandelingen, waaronder laser- en lichtbehandeling (inclusief fotodynamische therapie) en chemische of mechanische peelings, komt uit onderzoeken van slechte tot matige kwaliteit. Hoe deze effectiviteit zich verhoudt tot het effect van gebruikelijke medicamenteuze therapie van acne is onvoldoende onderzocht. Mits toegepast door bevoegde en bekwame beroepsbeoefenaren lijken er geen grote veiligheidsrisico's verbonden aan de genoemde behandelingen. Het verdient aanbeveling dat huisarts en patiënt zeker weten dat, indien naar de huidtherapeut wordt verwezen, deze therapeut is opgenomen in het betreffende kwaliteitsregister voor paramedici.

Aanbeveling: De effectiviteit van huidtherapeutische behandelingen van actieve acne is niet aangetoond.

20 Effectiviteit lokale retinoïden

Lokale retinoïden (tretinoïne en adapaleen) hebben invloed op de desquamatie van het follikelepitheel. Ze zijn vooral effectief in het reduceren van comedonen, maar hebben ook anti-inflammatoire eigenschappen.

Uit een eerdere onderlinge vergelijking volgens systematische GRADE-methodiek ten aanzien van effectiviteit blijkt een lage kwaliteit van bewijs voor het *objectief* verminderen van acne door tretinoïne versus placebo, en een zeer lage kwaliteit van bewijs voor *subjectieve* verbetering van acne. Voor adapaleen versus placebo werd er bewijs van matige kwaliteit gevonden voor het *objectief* verminderen van acne, en een lage kwaliteit voor *subjectieve* verbetering van acne [Purdy 2011]. Het effect van beide middelen lijkt even snel in te treden [Jacobs 2014]. In een systematische review (n = 5836) naar niet-cutane bijwerkingen werden van beide middelen geen klinisch significante bijwerkingen gevonden [Shapiro 2011]. Wat betreft de cutane bijwerkingen van de retinoïden zijn er zwakke aanwijzingen, grotendeels uit door de farmaceutische industrie gesponsorde onderzoeken, dat adapaleen door patiënten beter wordt getolereerd dan tretinoïne [Tripathi 2013]. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek van tretinoïnen met benzoylperoxide ontbreekt.

Conclusie: Er is zwak tot matig bewijs voor de effectiviteit van zowel adapaleen als tretinoïne bij de behandeling van acne. Wel is bewezen dat bij het gebruik van beide middelen geen non-cutane bijwerkingen optreden en dat het effect van tretinoïne en adapaleen ongeveer even snel intreedt. Aard en incidentie van cutane bijwerkingen zijn eveneens vergelijkbaar.

Overwegingen: De werkgroep is op basis van consensus van mening dat lokale retinoïden, naast benzoylperoxide, vergelijkbaar preparaat van eerste keus zijn bij de behandeling van acne. Het is niet bewezen dat een van beide in Nederland beschikbare lokale retinoïden effectiever of veiliger in gebruik is dan de ander. Het grotere gebruiksgemak van adapaleen (één vaste dosis, geen titratie op basis van effect/bijwerkingen) en de mogelijk betere tolerantie van adapaleen moeten worden afgewogen tegen de hogere kosten.

Aanbeveling: De retinoïden adapaleen en tretinoïne kunnen veilig gebruikt worden bij acne en zijn, naast benzoylperoxide, middelen van eerste keus.

21 Acnebehandeling bij zwangerschap en lactatie

Van de in aanmerking komende orale behandelingsmogelijkheden bij acne zijn isotretinoïne, tetracycline en doxycycline teratogeen gebleken en daarom absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met actuele kinderwens. Daarnaast geven ze tijdens de lactatie een verhoogd risico op irreversibele bijwerkingen, zoals permanente tandverkleuring na blootstelling aan tetracyclines. Ook lokale retinoïden (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). Benzoylperoxide, lokaal erytromycine en lokaal clindamycine kunnen wel gebruikt worden tijdens zwangerschap en lactatie, evenals erytromycine oraal [De Gier 2006]. Tijdens zwangerschap en lactatie vormen niet-medicamenteuze behandelingen veilige, maar niet bewezen effectieve alternatieven (zie noot 19) [Meredith 2013].

22 Effectiviteit lokale antibiotica

Systematische reviews van placebogecontroleerde onderzoeken laten zien dat lokaal 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 van de geïncludeerde onderzoeken (n = 286) bleek de effectiviteit van clindamycine even groot als die van erytromycine lokaal [Eady 1990].

In een latere systematische review van 45 onderzoeken, variërend van 14 tot 291 deelnemers, over de behandeling van milde tot matige inflammatoire acne met clindamycine en erytromycine lo-

kaal, werd onder andere beoordeeld of de effectiviteit in de afgelopen decennia gelijk is gebleven. De effectiviteit van erytromycine 1,5-2% daalde in deze periode: tussen 1976 en 2003 was de regressiecoëfficiënt (*r*, in %/jaar) voor de afname van inflammatoire laesies -2,14 (p = 0,001) en voor de afname van non-inflammatoire laesies -2,032 (p = 0,001): 'afnemende afname'. De effectiviteit van clindamycine bleef stabiel (*r* voor daling inflammatoire laesies +0,227 en *r* voor daling non-inflammatoire laesies -0,346; beide p > 0,05) [Simonart 2005]. De resistentie van *P. acnes* voor erytromycine, die een vrijwel volledige kruisresistentie kent voor clindamycine, steeg navenant van 20% in 1988 naar 62% in 1996 [Cooper 1998]. De eerdergenoemde gelijkblijvende effectiviteit van clindamycine bij (analoog aan erythromycine) toegenomen resistentie kan erop wijzen dat de anti-inflammatoire werking van clindamycine belangrijker is dan de antibacteriële activiteit [Sapadin 2006, Simonart 2005]. Mede vanwege het toenemend voorkomen van resistente bacteriën wordt op dit moment echter geadviseerd lokale antibiotica niet als monotherapie voor te schrijven [Fluhr 2010, Sandoval 2014].

Conclusie: Lokaal erytromycine en clindamycine zijn beide als monotherapie bewezen effectief in het verminderen van vooral ontstekingslaesies. De effectiviteit van lokaal erytromycine als monotherapie is in de afgelopen decennia gedaald.

Overwegingen: Hoewel de lokale antibiotica clindamycine en erytromycine bij toepassing als monotherapie beide effectief zijn, lijkt op grond van toegenomen resistentie voor erythromycine de voorkeur uit te gaan naar clindamycine. Nu monotherapie met lokale antibiotica onwenselijk is gebleken in verband met verhoogde kans op resistentievorming is het doen van een aanbeveling voor lokale antibiotica als monotherapie niet meer opportuun.

23 Resistentie tegen antibiotica

Nederlandse resistentiecijfers van *Propionibacterium acnes* zijn niet bekend. In andere Europese landen varieert het percentage stammen van *P. acnes* bij patiënten met acne dat resistent is voor clindamycine en erytromycine van 45% (Hongarije, Zweden) tot 91% (Spanje) [Dreno 2014]. Resistentie tegen oraal tetracycline (dat vaak 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 leidt resistentie tegen het antibioticum tot falen van de therapie. Bij acne is de situatie gecompliceerder: *P. acnes* is een commensale huidbacterie en acne is méér dan een bacteriële infectie (zie noot 4-7). Bij een succesvolle behandeling van acne neemt het aantal *P. acnes*-bacteriën weliswaar af, maar zij verdwijnen niet volledig. Bovendien hebben patiënten vaak, naast resistente stammen, ook gevoelige stammen. Resistentie leidt daarom eerder tot verminderde effectiviteit van de behandeling dan algeheel falen. Tetracyclines, macroliden en clindamycine hebben naast een antibacteriële werking bovendien ook immuunmodulerende en anti-inflammatoire effecten [Dreno 2014, Tan 2005]. Welk aandeel deze effecten hebben in de werking van deze antibiotica tegen acne, is niet bekend.

Factoren die de kans op het ontstaan van resistente stammen lijken te vergroten zijn langdurige behandeling met orale antibiotica, multipele behandelingen met antibiotica in de voorgeschiedenis en de aanwezigheid van met antibiotica behandelde acnepatiënten in de leefomgeving [Eady 2003]. Behandeling volgens een rotatieschema (bijvoorbeeld erytromycine-minocycline-erytromycine) kan eveneens leiden tot selectie van multiresistente bacteriën [Layton 2006].

Conclusie: Het aantal resistente stammen van *P. acnes* varieert tussen landen en neemt waarschijnlijk toe, maar de gevolgen daarvan voor de effectiviteit van antibiotica zijn niet eenduidig.

24 Combinatie lokale antibiotica met benzoylperoxide of lokale retinoïden

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 et al. concluderen in een systematische review dat de combinatie van benzoylperoxide met clindamycine effectiever is in het reduceren van het aantal ontstekingslaesies (in sommige onderzoeken ook het aantal comedonen) dan benzoylperoxidegel, clindamycinegel 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 latere systematische review in de JAMA komt Haider tot vergelijkbare conclusies [Haider 2004]. De combinatie van benzoylperoxide met lokaal erytromycine is in een groot onderzoek (n = 649) even effectief gebleken als oraal tetracycline of oraal minocycline in combinatie met benzoylperoxide, en zorgde niet voor een toename in bijwerkingen [Ozolins 2005, Ozolins 2004].

Antibiotica en lokale retinoïden. Uit twee reviews van in totaal zes onderzoeken blijkt dat lokale retinoïden in combinatie met lokale antibiotica acnelaesies sneller en meestal effectiever reduceren dan antimicrobiële behandeling alleen. Dit geldt zowel voor comedonen als ontstekingslaesies [Gollnick 2003, Haider 2004]. In een nadien verschenen gerandomiseerd dubbelblind onderzoek 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 placebo. De producten werden twaalf weken lang eenmaal daags aangebracht. De proefpersonen konden het combinatieproduct goed verdragen en het bleek ontstekingslaesies (p < 0,05), niet-ontstekingslaesies (p < 0,001) en het totaal aantal laesies (p < 0,0001) effectiever te reduceren dan de afzonderlijke preparaten en placebo. De mediane tijd tot 50% reductie van het aantal laesies was significant korter bij het combinatiepreparaat (week 8 versus week 12) [Leyden 2006]. In een ander tweedelijns gerandomiseerd onderzoekergeblindeerd onderzoek onder 249 patiënten met milde tot matige acne zijn de effectiviteit van en tolerantie voor clindamycine 1% lotion en adapaleen 0,1% gel vergeleken met clindamycine 1% lotion en placebobasis. Clindamycinelotion werd tweemaal daags aangebracht, adapaleengel en de placebobasis eenmaal daags. In de clindamycine-adapaleengroep vonden de onderzoekers een significant grotere reductie in het totaal aantal laesies (p < 0,001), het aantal inflammatoire (p < 0,01) en het aantal niet-inflammatoire acnelaesies (p < 0,001) dan in de clindamycine-placebogroep. De bijwerkingen – vervelling, droogheid en branderigheid – kwamen meer voor in de clindamycine-adapaleengroep, maar waren in de meeste gevallen mild [Wolf 2003].

Rechtstreekse vergelijking. Er zijn geen onderzoeksgegevens die combinatietherapie van *erytromycine* met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde vs. *clindamycine* met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde (het gebruik zoals in het behandelingsplan wordt aanbevolen) rechtstreeks met elkaar vergelijken. Hierdoor kan er geen voorkeur worden uitgesproken voor erytromycine of clindamycine.

Conclusie: Het combineren van een lokaal antibioticum met benzoylperoxide of lokaal retinoïde is effectiever dan de afzonderlijke middelen als monotherapie.

Overwegingen: Hoewel rechtstreekse vergelijkingen van combinatietherapieën waarvan lokaal erytromycine of clindamycine deel uitmaken ontbreken, lijkt er geen onderling verschil te zijn in effectiviteit, ondanks de sterkere toename van resistentie voor erythromycine. Combinatiebehandeling leidt mogelijk tot een kortere totale behandelingsduur en dus tot minder kans op resistentievorming [Walsh 2016].

Aanbeveling: Combineer lokale antibiotica altijd met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde (adapaleen of tretinoïne).

25 Effectiviteit orale antibiotica

De werking van orale antibiotica berust ten dele op het antimicrobiële effect op *Propionibacterium acnes*, maar vooral op de immuunmodulerende effecten van antibiotica [Beylot 2014, Dreno 2004, Haider 2004, Sapadin 2006]. Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van orale antibiotica bij acne. Deze onderzoeken zijn heterogeen wat betreft uitkomstmaat, dosering en duur van antibioticatoediening en het moment van effectbeoordeling. Dit maakt onderlinge vergelijking moeilijk.

De meeste onderzoeken zijn gedaan naar het effect van *tetracyclines*. Een review waarin 57 RCT's met verschillende tetracyclines werden vergeleken (tetracycline 375-1000 mg, doxycycline 40-200 mg, minocycline 50-100 mg), vond voor alle bestudeerde doseringen een gelijkwaardig effect op de afname van zowel het aantal inflammatoire als non-inflammatoire acnelaesies [Simonart 2008]. Er bestaat toenemend aandacht voor sub-antimicrobiële dosering van antibiotica [Weinberg 2005]. Vier kleinere onderzoeken laten zien dat *doxycycline* in een (sub-antimicrobiële) dosis van 40 mg per dag even effectief is als in hogere doseringen (tot 200 mg/dg) en minder bijwerkingen geeft [Miller 2003, Parish 2005, Skidmore 2003, Toossi 2008]. In 2015 werd een grotere RCT gepubliceerd met 487 patiënten waarin twee verschillende doseringen doxycycline (40 mg en 100 mg) onderling en met placebo werden vergeleken. Dit door de farmaceutische industrie gesponsorde onderzoek liet een gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid zien voor beide doses, maar betere (voornamelijk gastro-intestinale) tolerantie voor doxycycline 40 mg [Moore 2015]. Fotosensitiviteit komt bij de hogere dosering van 100 mg meer voor. Sub-antimicrobiële dosering van doxycycline had in de onderzoeken van Miller en Skidmore geen effect op de bacteriële huidflora en resistentie, wat op theoretische gronden ook werd verwacht [Di Caprio 2015, Miller 2003, Skidmore 2003]. Van deze gelijkwaardige alternatieven (40 mg en 100 mg) is doxycycline 40 mg met gereguleerde afgifte in Nederland alleen geregistreerd voor de indicatie rosacea; voorschrijven voor de indicatie acne is daarom 'off-label'. Het mogelijke voordeel van betere tolerantie voor doxycycline 40 mg moet daarnaast worden afgewogen tegen de hogere kosten.

In een update van een eerdere Cochrane-review over de effectiviteit van *minocycline* is ook de nieuw beschikbaar gekomen tablet 'met gereguleerde afgifte' beoordeeld, die in Nederland niet op de markt is [Garner 2012]. Geconcludeerd werd dat, ook na een twaalftal nieuwe RCT's, evidence ontbreekt dat minocycline beter werkt dan veelgebruikte andere middelen. Evenmin is er bewijs dat het duurdere nieuwe preparaat minder bijwerkingen geeft dan het oude preparaat.

Onderzoeken naar *azitromycine*, uitgevoerd omdat dit een gunstiger innameprofiel heeft (enkele dagen per maand in plaats van dagelijks), toonden wisselende resultaten, maar meestal een vrijwel vergelijkbare effectiviteit van azitromycine en doxycycline [Babaeinejad 2011, Ullah 2014]. Er zijn aanwijzingen dat doxycycline bij patiënten > 18 jaar effectiever is dan azitromycine [Babaeinejad 2011]. Door de grote verschillen in de bestudeerde verschillende therapeutische regimes (dosering, aantal dagen per maand, afbouwschema's) kunnen geen definitieve conclusies over onderlinge effectiviteitsverschillen worden getrokken.

Onderzoeken die orale antibiotica met lokale therapie vergelijken zijn weinig uitgevoerd. In een beoordelaargeblindeerd gerandomiseerd onderzoek werden gedurende achttien weken vijf antimicrobiële behandelingen bij 649 patiënten met milde tot matige acne vergeleken: orale tetracycline 2dd 500 mg, minocycline 1dd 100 mg, ben-

zoylperoxide 5% gel 2 dd, benzoylperoxide 5% plus lokaal erytromycine 2% 2 dd, en ten slotte benzoylperoxide 5% in de avond en lokaal erytromycine 2% in de ochtend. In alle groepen trad een op zijn minst matige verbetering op, zonder relevante verschillen tussen de groepen (door patiënten zelf gerapporteerd) [Ozolins 2004].

Conclusie: Er is bij acne geen duidelijk verschil in effectiviteit tussen verschillende orale antibiotica bij uiteenlopende doseringen en duur van de behandeling.

Overwegingen: De keuze tussen de beschikbare antibiotica dient bepaald te worden op basis van effectiviteit, resistentie, gebruikersgemak, bijwerkingen (zie noot 27) en kosten, hetgeen resulteert in een keuze voor doxycycline als middel van eerste keus bij orale antibiotische behandeling van acne. Een combinatiebehandeling met benzoylperoxide of lokale retinoïden wordt aanbevolen. Hoewel hooggradig bewijs bestaat dat een dagdosis van 40 mg even effectief en veilig is als de gebruikelijke dosis van 100 mg, acht de werkgroep de hogere kosten vooralsnog reden om deze dosering te reserveren voor patiënten die bij een dagdosis van 100 mg hinderlijke (gastro-intestinale of fotosensitieve) bijwerkingen ervaren.

Aanbeveling: Doxycycline 1 dd 100 mg is het middel van eerste keus bij orale antibiotische behandeling van acne.

26 Combinatie orale antibiotica en lokale retinoïden of benzoylperoxide

In een twaalf weken durend gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek bij patiënten met ernstige acne is de effectiviteit vergeleken van eenmaal daags doxycycline 100 mg 's ochtends met ofwel adapaleengel 0,1% 's avonds (n = 238) ofwel met een placebogel 's avonds (n = 229). De combinatie doxycycline-adapaleen zorgde in vergelijking met doxycycline-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 (zestien 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].

Een probleem bij de behandeling van acne met antibiotica is dat bacteriële resistentie kan optreden, wat vooral voor erytromycine, trimethoprim en azitromycine wordt beschreven [Patel 2010, Ross 2003]. Patel concludeert in een systematische review naar het ontstaan van resistentie tegen lokale en orale antibiotica die bij acne worden voorgeschreven dat het *niet* gelijktijdig behandelen met een retinoïde of benzoylperoxide sterk geassocieerd is met het ontstaan van resistente *P. acnes*-stammen [Patel 2010]. Om resistentie te beperken adviseren alle internationale richtlijnen daarom het gelijktijdig voorschrijven van benzoylperoxide of een retinoïde (tretinoïne of adapaleen) wanneer orale antibiotica worden voorgeschreven, en daarnaast het gebruik te beperken tot drie maanden, ook omdat de effectiviteit van langer gebruik onvoldoende is aangetoond [Dreno 2004, Patel 2010, Thiboutot 2009, Williams 2012, Walsh 2016].

Conclusie: Combinatiebehandeling van een oraal antibioticum met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde is effectiever dan behandeling met alleen een oraal antibioticum en gaat gepaard met minder resistentievorming [Walsh 2016].

Aanbeveling: Combineer orale antibiotica altijd met benzoylperoxide of een lokaal retinoïde (adapaleen of tretinoïne) en beperk het gebruik tot drie maanden.

27 Bijwerkingen en keuze 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 een uur voor de maaltijd of twee uur nadien ingenomen te worden [Dreno 2004, Haider 2004]. Bij tetracycline is er een klein risico op fotosensitiviteit en benigne intracraniële hypertensie [Haider 2004, Liao 2003, Smith 2005]. Zowel tetracycline als doxycycline geven met name gastro-intestinale bijwerkingen. Doxycycline veroorzaakt vaker fotosensitiviteit [Bruinsma 1996, Bruinsma 2000, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum 2015]. Alle tetracyclinen (tetracycline, doxycycline en minocycline) kunnen 'fixed drug eruptions' veroorzaken. 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 niet duidelijk effectiever, is duurder dan de andere antibiotica en er is een aantal zeldzame, maar ernstige bijwerkingen beschreven, waaronder auto-immuun hepatitis, eosinofiele pneumonitis, benigne intracraniële hypertensie en op SLE lijkende beelden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hyperpigmentatie van huid en slijmvliezen en gastro-intestinale klachten [College voor zorgverzekeringen 2006, Garner 2012, Gollnick 2003, Haider 2004, Simonart 2008, Smith 2005]. Bij behandeling van een niet-levensbedreigende aandoening als acne wegen deze mogelijke bijwerkingen zwaar. Het voorschrijven van minocycline wordt daarom afgeraden.

Erytromycine heeft als bijwerkingen ototoxiciteit, gastro-intestinale klachten en zelden cholestatische hepatitis, pseudo-membraneuze colitis, nierfunctiestoornissen en pancreatitis.

Conclusie: Op grond van effectiviteit, resistentie, gebruikersgemak, bijwerkingen en kosten is doxycycline het middel van eerste keus bij orale antibiotische behandeling van acne.

28 Effectiviteit isotretinoïne

Isotretinoïne remt de excretie van talg sterk en het werkt keratolytisch op de uitvoergang van de talgklier. Daarnaast remt isotretinoïne de groei van *P. acnes* en werkt het anti-inflammatoir. In een gerandomiseerd dubbelblind dosisresponsonderzoek bij 76 patiënten bleek na 4 maanden het totaal aantal acnelaesies bij een isotretinoïnedosering van 0,1 of 0,5 mg/kg/dag met 80% verminderd te zijn, en met 89% bij een dosering van 1,0 mg/kg/dag. Bij de groep met de laagste dosering (0,1 mg/kg/dag) was de kans op falen significant groter dan in beide andere groepen [Haider 2004]. Een ander dosisresponsonderzoek bij 150 patiënten komt tot eensluidende conclusies [Haider 2004]. Er valt geen substantieel beter resultaat te verwachten als de cumulatieve dosis hoger is dan 120-150 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenkomt met een behandelingsduur van 16-24 weken [College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2014]. Bij 179 patienten in de tweede lijn is over een periode van 3 jaar gekeken naar de recidiefkans van acne na de eerste behandeling met isotretinoïne (mediane behandelingsduur 20 weken) en naar de benodigde vervolgbehandeling. Bij 35% ontstond geen recidief, 16% had na de behandeling nog lokale middelen nodig, 27% had orale antibiotica in combinatie met lokale behandeling nodig en 23% had een herhaalde behandeling met isotretinoïne nodig. Een cumulatieve dosis van < 100 mg/kg was sterk voorspellend voor een recidief (OR 8,2; 95%-BI 2,0 tot 33,6), net als leeftijd < 16 jaar (OR 3,9; 95%-BI 1,3 tot 11,1) [White 1998]. Ook in ander onderzoek met 88 patiënten en 10 jaar follow-up bleek dat na behandeling met isotretinoïne in een dosering van 0,5 of 1,0 mg/kg/dag bij 23% van de patiënten in de loop der tijd een tweede behandeling nodig was, meestal binnen 3 jaar na de eerste behandeling [Haider 2004]. Quereux et al. vonden in een prospectief onderzoek (n = 52) de volgende voorspellende factoren voor een recidief na eerdere behandeling met isotretinoïne: seborroe, veel inflammatoire laesies aan het einde van de behandeling, jonge leeftijd, positieve familieanamnese voor acne en acne op de romp [Quereux 2006].

De grote effectiviteit van isotretinoïne bij 'ernstige acne' maakt dat onderzoek wordt gedaan naar uitbreiding van de indicatie naar 'matig-ernstige acne', al dan niet met afwijkende therapieschema's (lagere cumulatieve dosis, intermitterende behandeling) [NVDV 2013]. In een klein, niet-geblindeerd Koreaans onderzoek werden 60 patiënten met matig-ernstige acne gerandomiseerd naar gebruikelijke dosis (0,5-0,7 mg/kg) vs. lage dosis (0,25-0,4 mg/kg) vs. intermitterende toediening (0,5-0,7 mg/kg 1wk./4wk.). De lage dosis bleek even effectief als de gebruikelijke dosis, kende minder bijwerkingen en de hoogste patiënttevredenheid. Het aantal recidieven was gelijk. De intermitterende behandeling was minder effectief en leidde tot meer recidieven [Lee 2011]. Meer en grotere onderzoeken zijn nodig om te beoordelen of isotretinoïne als initiële behandeling bij minder-ernstige vormen voldoende effectief en veilig is [Williams 2012].

Conclusie: Oraal isotretinoïne gedurende 16-24 weken tot een maximale cumulatieve dosis van 150mg/kg is een zeer effectieve behandeling van ernstige of therapieresistente acne.

Overwegingen: Ongeveer een vijfde van de patienten heeft een tweede kuur nodig. Voor het voorschrijven van isotretinoïne als *initiële* behandeling bij minder ernstige vormen van acne bestaat nog onvoldoende bewijs voor een positieve balans tussen effectiviteit en veiligheid.

Aanbeveling: Schrijf bij ernstige acne gedurende 4-6 maanden isotretinoïne voor met een cumulatieve dosis van 120-150 mg/kg lichaamsgewicht, of verwijs daarvoor naar de dermatoloog. Overweeg bij therapieresistente matig-ernstige acne in samenspraak met de patiënt het voorschrijven van isotretinoïne.

29 Isotretinoïne, zwangerschap en lactatie

Isotretinoïne is zeer teratogeen. Gebruik tijdens de zwangerschap geeft een verhoogd risico op een spontane abortus en op aangeboren afwijkingen zoals hydro- en microcephalus en andere cerebrale afwijkingen, evenals misvormingen van het buitenoor, microphthalmus, cardiovasculaire malformaties, faciale dysmorfie en afwijkingen van thymus en bijschildklier. In een gecombineerd retro- en prospectief cohort van 154 aan isotretinoïne blootgestelde zwangerschappen werden 95 zwangerschappen op grond hiervan beëindigd. Deze foetussen zijn niet op malformaties onderzocht. Van de resterende 59 zwangerschappen eindigden er 12 (20%) in een spontane abortus, werden 26 (44%) gezonde kinderen geboren en werden 21 (36%) kinderen met een congenitale afwijking geboren. Het relatief risico op ernstige misvormingen in de 36 prospectief gevolgde zwangerschappen bleek 25,6 (95%-BI 11,4 tot 57,5), waarbij een geboortecohort uit de tijd vlak voor registratie van isotretinoïne als controlegroep diende [Lammer 1985]. Uit een later cohort komt een heel ander beeld naar voren van het risico van blootstelling aan isotretinoïne: van 79 zwangerschappen bij aan isotretinoïne blootgestelde vrouwen werden 56 zwangerschappen gecontinueerd. Er trad bij 11 vrouwen (20%) een spontane abortus op, bij 1 vrouw werd de zwangerschap beëindigd i.v.m. vastgestelde aangeboren afwijkingen (niet aan isotretinoïne gerelateerd), en 44 zwangerschappen (79%) eindigden met de geboorte van een gezond kind. Van deze 44 waren er 19 (43%) aan isotretinoïne blootgesteld tijdens de kritische teratogene periode [Yook 2012].

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft producenten van isotretinoïne verplicht om ter ondersteuning van voorschrijvende artsen een zwangerschapspreventieprogramma (ZPP) op te stellen, gebaseerd op een standaard-ZPP die binnen de Europese Unie is goedgekeurd [College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2016]. Dit ZPP is in 2006

aanmerkelijk aangescherpt. Dit betekent dat:
- een vrouw in de vruchtbare leeftijd rond de behandeling met isotretinoïne effectieve anticonceptie dient toe te passen (bij voorkeur twee aanvullende methoden, waaronder een barrièremethode), vanaf een maand voor behandeling tot en met een maand erna;
- per keer voor maximaal dertig dagen isotretinoïne wordt voorgeschreven en afgeleverd;
- voor aanvang van de behandeling, binnen drie dagen voorafgaand aan elk herhalingsvoorschrift en vijf weken na staken van de behandeling in de (huisartsen)praktijk een zwangerschapstest wordt gedaan;
- zwangerschapstest, voorschrift en aflevering bij voorkeur op dezelfde dag plaatsvinden; voorschrijf- en afleverdatum mogen maximaal zeven dagen verschillen.

Deze voorwaarden gelden ook bij amenorroe, maar niet voor vrouwen die expliciet aangeven seksueel niet-actief te zijn. De huisarts bespreekt bovenstaande voorwaarden en gaat na of de vrouw deze begrijpt en ermee instemt; daarbij kan gebruikgemaakt worden van een speciaal daarvoor ontworpen Formulier geïnformeerde toestemming, dat door patiënt en huisarts wordt ondertekend (zie *Bijlage*). Documenteer dit zorgvuldig in het HIS. Een systematische review uit 2010 naar de implementatie van het ZPP identificeerde 17 onderzoeken. Het isotretinoïnegebruik van vrouwen in de vruchtbare leeftijd in deze onderzoeken was in slechts 6-26% van de gevallen conform de gestelde voorwaarden in het ZPP. De belangrijkste afwijkingen betroffen inadequate anticonceptie en het niet consequent uitvoeren van zwangerschapstesten bij elke prescriptie. De incidentie van zwangerschappen was 0,2-1,0 per 1000 vrouwen. Van deze zwangerschappen werd 65-87% getermineerd [Crijns 2011].

Isotretinoïne is sterk lipofiel en gaat over in de moedermelk. Dit kan bij de zuigeling aanleiding geven tot bijwerkingen (i.h.b. droge huid en slijmvliezen). Gebruik van isotretinoïne door de moeder tijdens de lactatie wordt daarom afgeraden.

Bij mannen is behandeling met isotretinoïne niet geassocieerd met verminderde aanmaak en/of kwaliteit van het semen [Hoting 1992].

30 Bijwerkingen isotretinoïne

De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en reversibel. Vaak (1-10%) tot zeer vaak (> 10%) komen o.a. voor: droge huid/lippen en ogen (slecht verdragen van contactlenzen), conjunctivitis, afwijkend bloedbeeld (o.a. anemie, neutropenie, thrombopenie of -cytose), artralgie, myalgie, hoofdpijn, afwijkende lipiden, verhoogde transaminasen, hematurie/proteïnurie. Ernstige maar zeldzame bijwerkingen zijn o.a. vasculitis, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, inflammatoire darmziekten, benigne intracraniële hypertensie, diabetes mellitus, glomerulonefritis, hepatitis en psychiatrische beelden (depressie, suïcidaliteit, psychotische aandoeningen: zie noot 31). Bij het optreden hiervan kan dosisverlaging of staken geïndiceerd zijn. Voor een uitgebreide lijst van bijwerkingen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas [Zorginstituut Nederland 2015]. Om een deel van de bijwerkingen vroegtijdig te kunnen signaleren worden doorgaans periodieke laboratoriumbepalingen aanbevolen. Het controlebeleid bij gebruik van isotretinoïne kent grote (inter)nationale variatie naar aard en frequentie van diverse laboratoriumbepalingen. Op grond van de bestaande Nederlandse specialistische richtlijn [NVDV 2013] en een recente meta-analyse [Lee 2016] adviseert de werkgroep om de laboratoriumbepalingen te beperken tot een bloedbeeld, ALAT, totaal cholesterol en triglyceriden op de tijdstippen 0, 1 en 4 maanden van het gebruik, tenzij de uitslagen van deze bepalingen of comorbiditeit aanleiding geven tot een ander beleid. Ten opzichte van de vorige versie van de NHG-Standaard Acne uit 2007 betekent dit dat bepaling van MCV, BSE, creatinine, gamma-GT en glucose in beginsel niet langer geïndiceerd is. Ook wanneer de dermatoloog voorschrijvend arts is, is het aan te bevelen het isotretinoïnegebruik goed in het HIS te registreren om tijdig een eventueel verband met mogelijke bijwerkingen te kunnen opmerken.

31 Psychische bijwerkingen isotretinoïne

De literatuur over een eventuele causale relatie tussen isotretinoïne en het optreden van depressie en suïcidaliteit is niet eenduidig. In de psychiatrische overzichtsliteratuur wordt een causaal verband bewezen geacht op grond van diverse casuïstische mededelingen, een aangetoonde tijdsrelatie tussen begin van expositie en optreden van depressie, een dosis-responsrelatie, biologische plausibiliteit en observaties in 'challenge-rechallenge studies' [Bremner 2012, Ludot 2015]. In de Verenigde Staten is isotretinoïne als enige niet-psychotrope middel opgenomen in de top tien van geneesmiddelen die volgens de Food and Drug Administration (FDA) geassocieerd zijn met het optreden van depressie [Kontaxakis 2009]. Andere auteurs, vooral vanuit de dermatologie, geven aan dat het voorkomen van depressie en suïcidaliteit geassocieerd is met (de ernst van) acne, en dat effectieve behandeling met isotretinoïne daarop juist een positief effect heeft [Halvorsen 2011, Ludot 2015, Marron 2013, McGrath 2010]. Weer anderen betwisten het vaker voorkomen van depressie en suïcidaliteit bij acnepatiënten [Ludot 2015, Magin 2010].

Conclusie: Er zijn aanwijzingen, maar geen overtuigend bewijs, dat het gebruik van isotretinoïne gepaard gaat met een verhoogd risico op depressie en suïcidaliteit.

Aanbeveling: De huisarts dient patiënten voor aanvang van de behandeling in te lichten dat depressieve symptomen en suïcidaliteit kunnen optreden. Bij het uitschrijven van herhaalrecepten en evaluatie van de behandeling besteedt de huisarts actief aandacht aan eventuele psychische bijwerkingen.

32 Effectiviteit orale anticonceptiva

De effectiviteit van orale hormonale combinatiepreparaten bij acne is onderzocht in een Cochrane-review (n = 12,579), waarin 31 onderzoeken, in grootte variërend van 24 tot 2152 vrouwelijke deelnemers, werden opgenomen. De combinatiepreparaten bevatten 20-50 µg ethinylestradiol (30 onderzoeken) of 17β estradiol (één onderzoek) in combinatie met 11 verschillende progestagenen, inclusief cyproteronacetaat. De meeste onderzoeken (n = 27) waren gefinancierd door farmaceutische industrieën. De onderzoeken vertoonden veel methodologische tekortkomingen, waaronder onduidelijkheid over de randomisatieprocedure, geen of gebrekkige blindering, incomplete data over uitkomsten en loss-to-follow-up. De meeste onderzoeken verrichtten geen intention-to-treat-analyse.

In de 31 onderzoeken werden in totaal 24 vergelijkingen gemaakt: zes vergelijkingen van combinatiepreparaten met placebo, 17 van verschillende combinatiepreparaten onderling, en 1 van een combinatiepreparaat met een antibioticum. De onderzoeken die combinatiepreparaten vergelijken met placebo laten zien dat de combinatiepreparaten effectief zijn in het verminderen van zowel niet-inflammatoire als inflammatoire laesies in het gelaat, evenals in het verminderen van de objectieve en subjectieve ernst van de acne. Klinisch relevante verschillen tussen de verschillende combinatiepreparaten, waaronder ook preparaten die cyproteronacteaat bevatten, werden niet waargenomen [Arowojolu 2012].

Een andere meta-analyse door Koo et al. van 32 RCT's die orale hormonale combinatiepreparaten vergeleken met orale antibiotica leidde tot de conclusie dat orale antibiotica na 3 maanden gebruik een betere reductie geven van inflammatoire laesies, maar even effectief zijn als de combinatiepreparaten in de reductie van non-inflammatoire laesies. Na 6 maanden gebruik zijn orale antibiotica en combinatiepreparaten in alle opzichten even effectief [Koo 2014]. Hoe het effect van combinatiepreparaten zich verhoudt tot het effect van andere behandelingsmogelijkheden van acne, is onvoldoende onderzocht.

Bij de keuze van een anticonceptivum dient men bijkomende risico's te overwegen, in het bijzonder het risico op veneuze trombo-embolieën. Dit risico werd bekeken in een case-controlonderzoek onder 24.401 gebruiksters van de anticonceptiepil met cyproteronacetaat en 75.000 gebruiksters van een pil met levonorgestrel. De gecorrigeerde oddsratio voor een veneuze trombo-embolie bij het gebruik van cyproteronacetaat in vergelijking met levonorgestrel was 3,9 (95%-BI 1,1 tot 13,4) [Vasilakis-Scaramozza 2001]. In later verschenen, gesponsorde onderzoeken concludeerden de auteurs dat het risico op veneuze trombo-embolieën bij gebruik van cyproteronacetaatbevattende combinatiepreparaten *niet* hoger was dan bij andere combinatiepreparaten [Lidegaard 2003, Seaman 2003, Spitzer 2003]. Een netwerk meta-analyse uit 2013, waarin tien veel voorgeschreven orale hormonale combinatiepreparaten werden beoordeeld, berekende opnieuw een relatief risico voor het optreden van veneuze trombo-embolieën van 1,6 (95%-BI 1,1 tot 2,2) voor cyproteronacetaat bevattende combinatiepreparaten in vergelijking met levonorgestrel bevattende combinatiepreparaten. Dit was vergelijkbaar met de relatieve risico's van combinatiepreparaten die de derde generatie progestativa gestodeen, desogestrel of drospirenon bevatten [Stegeman 2013]. Zie ook de NHG-Standaard Anticonceptie.

Conclusie: Orale hormonale combinatiepreparaten hebben een positief effect op zowel inflammatoire als niet-inflammatoire acnelaesies. Er is geen bewijs dat preparaten met cyproteronacetaat bij acne superieur zijn aan andere combinatiepreparaten, terwijl de kans op veneuze trombo-embolieën bij cyproteronacetaat aantoonbaar hoger is dan bij levonorgestrel bevattende combinatiepreparaten.

Aanbeveling: Orale hormonale combinatiepreparaten kunnen worden ingezet bij vrouwen met acne die tevens een anticonceptiewens hebben. De voorkeur gaat daarbij, conform de NHG-Standaard Anticonceptie, uit naar levonorgestrel bevattende combinatiepreparaten van de tweede generatie. Het voorschrijven van combinatiepreparaten die cyproteronacetaat, gestodeen, desogestrel of drospirenon bevatten, is ongewenst.

33 Acnebehandeling bij donkere huid

De pathogenese van acne in een donkere huid lijkt niet te verschillen van die in een blanke huid [Shah 2010, Taylor 2002, Williams 2012]. Verschillen in morfologie, structuur en fysiologie van de huid leiden wel tot uiteenlopende klinische presentaties van acne [Shah 2010, Yin 2014]. De therapeutische opties zijn bij patiënten met een donkere huidskleur gelijk aan die bij andere patiënten. Grote onderzoeken naar de effectiviteit van anti-acnemiddelen specifiek bij patiënten met een donkere huid ontbreken. Omdat irritatie van de donkere huid de kans op post-inflammatoire hyperpigmentatie kan vergroten, wordt in de literatuur wel geadviseerd in het begin voorzichtig te zijn met irriterende middelen, zoals lokale retinoïden en benzoylperoxide. Men kan dan starten met applicatie om de dag of in een lagere sterkte [Callender 2005]. Daarnaast wordt in de literatuur gesuggereerd om bij patiënten met een donkere huid en ontstekingslaesies sneller orale antibiotica en oraal isotretinoïne in te zetten dan bij patiënten met een lichte huid om het risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie zo vroeg mogelijk tegen te gaan [Shah 2010, Yin 2014].

Differentiaaldiagnostisch komt bij patiënten met een donkere huid *folliculitis keloïdalis (nuchae)* voor: een chronische folliculitis, meestal in de nek en achterste haargrens van jongvolwassen mannen, die gepaard gaat met keloïdvorming en verlies van haren. Deze folliculitis wordt vaak (ten onrechte) acne keloïdalis genoemd, maar gaat eveneens primair van de haarfollikel uit, en niet van de talgklier. Behandeling van deze folliculitis

keloïdalis vindt doorgaans plaats bij de dermatoloog en omvat naast lokale en orale antibiotica, lokale (en soms orale) retinoïden, ook lokale en intralesionale corticosteroïden. In ernstige gevallen is laserbehandeling of chirurgie aangewezen [Madu 2014].

Conclusie: Het is op basis van empirisch onderzoek niet mogelijk een uitspraak te doen over welke middelen de voorkeur verdienen bij mensen met een donkere huid. Centraal staat preventie van post-inflammatoire hyperpigmentatie door beperkte toepassing van irriterende middelen en het voorkomen van nieuwe ontstekingslaesies door snellere inzet van orale medicatie.

Aanbeveling: Begin bij mensen met een donkere huid met een lage concentratie lokale retinoïden en benzoylperoxide, dan wel behandeling om de dag. Wees niet terughoudend met de inzet van orale behandeling bij intolerantie voor, of bijwerkingen van lokale therapie.

34 Behandeling littekens, keloïd en post-inflammatoire hyperpigmentatie

Littekens en keloïd: methoden die gebruikt worden in de behandeling van de verschillende vormen van acnelittekens en keloïden zijn onder andere: mechanische peelings ((micro)dermabrasie), diverse chemische peelings, diverse licht– en laserbehandelingen, intralesionale corticosteroïdinjecties (keloïden), siliconenpleisters en applicaties, (collageen)inspuitingen ('fillers'), chirurgische behandelingen (excisies) en microneedling/radiofrequency [Van der Geer 2005]. Deze behandelingen worden uitgevoerd door de dermatoloog of huidtherapeut en soms door de plastisch chirurg. Inmiddels zijn vele verschillende soorten laserbehandeling beschikbaar gekomen. Een systematische review van effect en bijwerkingen van fractionele fotothermolysis (FP laser) uit 2012 toonde dat vooral de ablatieve FP laser, die invasiever is, hoog oplopende succespercentages (van 26 tot 83%) oplevert in diverse observationele onderzoeken en een viertal split-face RCT's (de ene helft van het gelaat wordt – na randomisatie – actief behandeld, de andere helft wordt niet of met placebo behandeld: patiënten vormen aldus hun eigen 'controle'). Echter, pijnlijkheid van de behandeling, langdurig erytheem na de behandeling en hogere kans op het optreden van post-inflammatoire hyperpigmentatie waren nadelen van de ablatieve FP laser ten opzichte van de non-ablatieve FP laser [Ong 2012]. Hoe het effect op langere termijn is, blijft nog onvoldoende duidelijk [Bhate 2014]. Een Cochrane systematische review uit 2016 naar interventies bij acnelittekens analyseerde 24 RCT's met in totaal 789 deelnemers met (vooral atrofische) acnelittekens. Er werden veertien vergelijkingen gemaakt van zeven verschillende enkelvoudige interventies, waaronder vier gecombineerde interventies. De auteurs concluderen dat er een gebrek aan bewijs blijft voor de effectiviteit van de verschillende interventies omdat de onderzoeken te klein zijn, methodologische tekortkomingen hebben en te heterogeen zijn voor onderlinge vergelijking. Soms werden twee actieve behandelingen met elkaar vergeleken waarvan nog geen bewijs van effectiviteit bestaat bij vergelijking met een placebobehandeling, wat de interpretatie van de uitkomst 'geen verschil' bemoeilijkt: dit kan immers ook betekenen dat geen van beide interventies effectief zijn. Alleen voor de effectiviteit van bepaalde 'fillers' werd op de korte termijn (maximale follow-up duur 48 weken) matig-sterk bewijs gevonden. De resultaten van deze review ondersteunen volgens de auteurs geen enkele behandelingsvorm van acnelittekens [Abdel Hay 2016].

Post-inflammatoire hyperpigmentatie: hydrochinon 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 in Nederland twee concentraties beschikbaar: 2% en 5%. Resultaten zijn zichtbaar na acht tot twaalf weken [Callender 2005, Shah 2010, Yin 2014]. Azelaïnezuur grijpt aan op de hyperactieve melanocyten en bleekt de normale huid niet. Het kan gecombineerd worden met een retinoïde of benzoylperoxide [Karnik 2014, Shah 2010, Yin 2014]. Azelaïnezuur is in Nederland niet (meer) geregistreerd en uitsluitend als FNA-preparaat beschikbaar. Er is weinig ervaring met azelaïnezuur, geheel in overeenstemming met de als beperkt ingeschatte klinische effectiviteit ten opzichte van andere middelen [Strauss 2007]. Er zijn ten slotte aanwijzingen uit kleine onderzoeken dat lokale retinoïden mogelijk een positief effect hebben op post-inflammatoire hyperpigmentatie [Callender 2005, Jacyk 2001].

Conclusie: Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit op lange termijn van de verschillende behandelingsmogelijkheden voor alle vormen van acnelittekens en post-inflammatoire hyperpigmentatie.

Aanbeveling: Op grond van ervaring en consensus binnen de werkgroep wordt geadviseerd om patiënten met klinisch relevante acnelittekens en/of post-inflammatoire hyperpigmentatie, afhankelijk van ernst en uitgebreidheid, te verwijzen naar dermatoloog of huidtherapeut die beschikt over de mogelijkheid tot laserbehandeling (bij voorkeur de ablatieve FP laser).

LITERATUURLIJST

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

Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S, et al. Interventions for acne scars. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:Cd011946.

Anonymus. Classification of benzoyl peroxide as safe and effective and revision of labeling to drug facts format; topical acne drug products for over-the-counter human use; final rule. Fed Regist 2010;75:9767-77.

Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:Cd004425.

Babaeinejad S, Khodaeiani E, Fouladi RF. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? J Dermatolog Treat 2011;22:206-10.

Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: A prognostic factor for acne. Dermatology 2006;212:145-9.

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.

Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. Propionibacterium acnes: An update on its role in the pathogenesis of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:271-8.

Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol 2013;168:474-85.

Bhate K, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011-2012. Clin Exp Dermatol 2014;39:273-7; quiz 7-8.

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.

Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. J Clin Psychiatry 2012;73:37-50.

Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part i. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. J Am Acad Dermatol 2014;71:1039.e1-.e12.

Bruinsma W. A guide to drug eruptions. Amsterdam: Vrije Universiteit van Amsterdam, 1996.

Bruinsma W. A guide to drug eruptions, side effects in dermatology. Amsterdam: IMP, 2000.

Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Acne: The role of medical nutrition therapy. J Acad Nutr Diet 2013;113:416-30.

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.

Cao H, Yang G, Wang Y, Liu JP, Smith CA, Luo H, et al. Complementary therapies for acne vulgaris. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:Cd009436.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank, Isotretinoïne (2016). http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Zwangerschapspreventieprogramma (2016). http://www.cbg-meb.nl/mensen/voor-zorgverleners/inhoud/zwangerschapspreventie-programma.

College voor zorgverzekeringen. Farmaceutisch kompas. www.fk.cvz.nl.

Cooper AJ. Systematic review of propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. Med J Aust 1998;169:259-61.

Crijns HJ, Straus SM, Gispen-de Wied C, De Jong-van den Berg LT. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in europe: A systematic review. Br J Dermatol 2011;164:238-44.

Davis SA, Narahari S, Feldman SR, Huang W, Pichardo-Geisinger RO, McMichael AJ. Top dermatologic conditions in patients of color: An analysis of nationally representative data. J Drugs Dermatol 2012;11:466-73.

De Gier JJ. Commentaren medicatiebewaking. Houten: Stichting Health Base, 2006.

Dekkers M, Romijn JA, Smit JWA. Acne vulgaris: Endocriene aspecten. Ned Tijdsch Geneeskd 2006;150:1281-5.

Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000;21:363-92.

Di Caprio R, Lembo S, Di Costanzo L, Balato A, Monfrecola G. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: An in vitro study. Mediators Inflamm 2015;2015:329418.

Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. Semin Cutan Med Surg 2001;20:209-14.

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.

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.

Dreno B, Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Rendon MI, et al. Expert opinion: Efficacy of superficial chemical peels in active acne management--what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:695-704.

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 2003;4:813-31.

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;1:215-26.
Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. Clin Dermatol 2004;22:380-4.
Fluhr JW, Degitz K. Antibiotika, Azelainsaure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2010;8 Suppl 1:S24-30.
Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: Efficacy and safety. Cochrane Database Syst Rev 2012;8: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.
Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:267-78.
Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. JAMA 2004;292:726-35.
Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study. J Invest Dermatol 2011;131:363-70.
Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: Systematic review. Br J Dermatol 2009;160:1273-85.
Hoting VE, Schutte B, Schirren C. Isotretinoinbehandlung der Acne conglobata. Andrologische Verlaufsuntersuchungen. Fortschr Med 1992;110:427-30.
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.
Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. Br J Dermatol 2014;170:557-64.
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.
Karnik J, Baumann L, Bruce S, Callender V, Cohen S, Grimes P, et al. A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. J Am Acad Dermatol 2014;71:77-83.
Kelly AP. Update on the management of keloids. Semin Cutan Med Surg 2009;28:71-6.
Kempiak SJ, Uebelhoer N. Superficial chemical peels and microdermabrasion for acne vulgaris. Semin Cutan Med Surg 2008;27:212-20.
Klatte JL, Vulink NC, Kemperman PMJH. Body dysmorphic disorder. Huisarts Wet 2016;59:20-3.
Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J Invest Dermatol 2006;126:1749-52.
KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum. Informatorium medicamentorum 2015. Den Haag: KNMP, 2015.
Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: A review. Ann Gen Psychiatry 2009;8:2.
Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2014;71:450-9.
Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. Dermatology 2003;206:96-105.
Kwon HH, Yoon HS, Suh DH, Yoon JY, Park SK, Lee ES, et al. A nationwide study of acne treatment patterns in korea: Analysis of patient preconceived notions and dermatologist suggestion for treatment. Acta Derm Venereol 2012;92:236-40.
Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985;313:837-41.
Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. Int J Clin Pract 2006;60:64-72.
Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: A randomized, controlled comparative study. Br J Dermatol 2011;164:1369-75.
Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, Holloway VL, Goodman SN. Management of acne. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2001:1-3.
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;25:575-7.
Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. World J Psychiatry 2015;5:222-7.
Madu P, Kundu RV. Follicular and scarring disorders in skin of color: Presentation and management. Am J Clin Dermatol 2014;15:307-21.
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 2005;22:62-70.
Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Goode SM. Acne's relationship with psychiatric and psychological morbidity: Results of a school-based cohort study of adolescents. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:58-64.
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.
Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. Acta Derm Venereol 2013;93:701-6.
McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. Br J Dermatol 2010;163:1323-9.
Meredith FM, Ormerod AD. The management of acne vulgaris in pregnancy. Am J Clin Dermatol 2013;14:351-8.
Miller ST, Stevermer JJ. Low-dose doxycycline moderately effective for acne. J Fam Pract 2003;52:594, 597.
Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. Int.J Dermatol 1986;25:664-7.
Mohd Nor NH, Aziz Z. A systematic review of benzoyl peroxide for acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2013;24:377-86.
Moore A, Ling M, Bucko A, Manna V, Rueda MJ. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in moderate and severe acne: A randomized, double-blinded, controlled study. J Drugs Dermatol 2015;14:581-6.
Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. Nat Commun 2014;5:4020.
Nielen M, Spronk I, Davids R, Zwaanswijk M, Verheij R, Korevaar J. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de nederlandse huisartsenpraktijk in 2014. NIVEL Zorgregistraties eerste lijn www.nivel.nl/node/4096. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4:1027-36.
NVDV. Richtlijn acneïforme dermatosen (2013). http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/07/1.-Richtlijn-acneiforme-dermatosen-herformulering-2013_PDF.pdf.
Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: A review. Br J Dermatol 2012;166:1160-9.
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.
Parish LC, Parish JL, Routh HB, Witkowski JA. The treatment of acne vulgaris with low dosage doxycycline. Acta Dermatovenerol Croat 2005;13:156-9.
Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. J Drugs Dermatol 2010;9:655-64.
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.
Poli F, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Faure M, Moyse D, et al. Acne as seen by adolescents: Results of questionnaire study in 852 french individuals. Acta Derm Venereol 2011;91:531-6.
Purdy S, De Berker D. Acne vulgaris. BMJ Clin Evid 2011.
Quereux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dreno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. Dermatology 2006;212:168-76.
Reich A, Jasiuk B, Samotij D, Tracinska A, Trybucka K, Szepietowski JC. Acne vulgaris: What teenagers think about it. Dermatol Nurs 2007;19:49-54, 64.
Ross JI, 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.
Sandoval LF, Hartel JK, Feldman SR. Current and future evidence-based acne treatment: A review. Expert Opin Pharmacother 2014;15:173-92.
Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol 2006;54:258-65.
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.
Shah SK, Alexis AF. Acne in skin of color: Practical approaches to treatment. J Dermatolog Treat 2010;21:206-11.
Shapiro S, Heremans A, Mays DA, Martin AL, Hernandez-Medina M, Lanes S. Use of topical tretinoin and the development of noncutaneous adverse

events: Evidence from a systematic review of the literature. J Am Acad Dermatol 2011;65:1194-201.
Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: Lessons from clinical studies. Br J Dermatol 2005;153:395-403.
Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: A review. Br J Dermatol 2008;158:208-16.
Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. Arch Dermatol 2003;139:459-64.
Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: A systematic review. Clin Ther 2005;27:1329-42.
Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2007;86:107-15.
Spitzer W. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: An epidemiological evaluation. J Obstet Gynaecol Can 2003;25:1011-8.
Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5298.
Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007;56:651-63.
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 D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group. J Am Acad Dermatol 2009;60:S1-50.
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.
Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, Mohtasham N, Kimyai-Asadi A. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. J Drugs Dermatol 2008;7:1149-52.
Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. Dermatology 1998;196:130-4.
Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. Expert Opin Drug Saf 2013;12:39-51.
Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. J Ayub Med Coll Abbottabad 2014;26:64-7.
Van der Geer S. Behandeling van keloïden en hypertrofische littekens. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2005;15:424-30.
Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet 2001;358:1427-9.
Veith WB, Silverberg NB. The association of acne vulgaris with diet. Cutis 2011;88:84-91.
Walsh TR, Efthimiou J, Dreno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: An increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016;16:e23-33.
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.
Weinberg JM. The anti-inflammatory effects of tetracyclines. Cutis 2005;75:6-11.
White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. Arch.Dermatol 1998;134:376-8.
Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012;379:361-72.
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-S7.
Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in french adolescents and young adults: Results of a survey using a representative sample. Dermatology 2015;230:34-9.
Yin NC, McMichael AJ. Acne in patients with skin of color: Practical management. Am J Clin Dermatol 2014;15:7-16.
Yook JH, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Lee SW, Kim MY, et al. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with isotretinoin. Clin Toxicol (Phila) 2012;50:896-901.
Zheng W, Wu Y, Xu X, Gao X, Chen HD, Li Y. Evidence-based review of photodynamic therapy in the treatment of acne. Eur J Dermatol 2014;24:444-56.
Zorginstituut Nederland. Isotretinoïne. 2015. In: Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/i/isotretinoine.