

# Ny behandlingsstrategi vid acne vulgaris

## Antibiotikaförskrivningen måste begränsas

**HÅKAN MOBACKEN**, docent, dermatologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg  
**CRISTINA OPRICA**, med dr, specialistläkare, hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**MATS BERG**, docent, Uppsala universitet, FoU-centrum Sörmland; överläkare, verksamhetschef, hudkliniken Sörmland, Mälarsjukhuset, Eskilstuna [mats.berg@dli.se](mailto:mats.berg@dli.se)

Läkemedelsverket arrangerade 1995 ett expertmöte om behandling av akne [1]. En ökande antibiotikaresistens hos *Propionibacterium acnes* (*P acnes*) och nya forskningsrön har sedan lett till att de tidigare rekommendationerna om långa perioder av underhållsbehandling med antibiotika omvärderats. Det har också tillkommit nya läkemedel och nya data som framhäver retinoider som basbehandling vid akne och i underhållsbehandlingen.

En internationell grupp av dermatologer och forskare, Globala alliansen (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne), publicerade 2003 en kunskapsöversikt och nya behandlingsrekommendationer, som uppdaterades 2009 [2, 3].

Fortfarande lever dock gamla terapivanor kvar med mycket långa antibiotikaperioder, där annan behandling skulle fungera minst lika bra. I dag behandlas många med måttlig till svår akne i primärvården, och först vid dåligt svar på behandling med lokala medel och orala antibiotika remitteras patienten till dermatolog för ställningstagande till behandling med isotretinoin.

För att underlätta icke-specialistens handläggning har vi gjort en genomgång av kunskapsläget beträffande antibiotika och föreslår en behandlingsstrategi anpassad efter svenska förhållanden. Vi beskriver här övriga behandlingsmedel och alternativ till antibiotika.

### Diagnos och differentialdiagnoser

Med *acne vulgaris* avses tonårsakne, som oftast går i remission i 18–20-årsåldern, men kan fortsätta långt över 20-årsåldern. Nästan alla tonåringar drabbas av akne, de flesta i en lindrigt till måttligt svår form med komedoner och ytliga inflammatoriska lesioner (papulopustler) lokaliserade till ansiktet och enstaka på bälgen. Vid svårare akne finns också djupa pustler (<5 mm) och i värsta fall noduli (>5 mm), cystor och fistlar (kallas också nodulocystisk akne) (Figur 1 och 2). När akne läker kan det uppstå misspyrdande hypertrofiska eller atrofiska ärr, vilket är vanligast efter djupa pustler, noduli och cystor.

Diagnosen tonårsakne är för det mesta problemfri: rätt utseende med follikulära lesioner, rätt ålder och rätt lokalisering (i ansiktet och ibland även upp till på bröst, skuldror och



Figur 1. Vid svår akne syns rikligt med ytliga och djupare pustler med tydliga ärrbildningar.



Figur 2. Patienter med nodulocystisk akne bör remitteras till dermatolog för ställningstagande till behandling med isotretinoin.

rygg). Rosacea är ovanlig före 20-årsåldern, och perioral dermatit har en speciell lokalisering i ansiktet.

### Komplext samspel ger kronisk inflammation

För många i den sårbara tonårsperioden medför akne en kraftig psykosocial påfrestning korrelerad till aknes svårighetsgrad, och depressioner och till och med suicidtankar kan uppstå [4]. Även en kliniskt lindrig akne kan upplevas stigmatiserande.

Akne är en kronisk inflammation i hårfollikel-talgkörtel enheten i ansiktet och ofta upp till på bröstet och nacken. Genetiska faktorer spelar en viktig roll i uppkomsten av framför allt svår akne. Hormonproduktionen vid puberteten startar en reaktionskedja med ökad talgproduktion, abnorm keratinisering av epitelcellerna i hårfollikeln med bildning av komedoner (pormaskar), tillväxt av *P acnes* i komedonen och inflammation.

Dessa faktorer samverkar på ett komplext vis. Vid behandling av akne strävar man efter att påverka så många av dessa faktorer som möjligt.

### Långa behandlingstider med orala antibiotika blev rutin

Oral antibiotikabehandling av akne har använts i över 50 år [5]. Initialt uppfattades akne som en bakteriell hudinfektion, men i dag vet vi att det är en normal medlem i hudfloran, *P acnes*, som är en viktig faktor bakom inflammationen. Penicil-

## ■ sammanfattat

**Orala antibiotika**, framför allt tetracykliner, har varit standardbehandling vid tonårsakne när lokalbehandling inte är effektiv. Behandlingen har ofta fortsatt till dess personen »växt ifrån« aknesjukdomen.

**Överanvändningen** av antibiotika har orsakat dels uppkomst av antibiotikaresistenta propionibakterier hos aknepatienter och närstående, dels sämre terapieresultat.

**Antibiotika** ska användas kortast möjliga period (3 månader föreslås i normalfallet) och sätts ut när ytterligare förbättring inte anses trolig. Samtidig användning av ora-

la och lokala antibiotika bör undvikas.

**Om antibiotika** kombineras med lokalretinoid förstärks effekten (fler patogenetiska faktorer påverkas). Vid längre behandling bör bensoylperoxid (effekt mot känsliga och resistent *Propionibacterium acnes*) adderas.

**Underhållsbehandling** ges med retinoid eller kombination av retinoid och bensoylperoxid.

**Diagnostiskt oklara fall**, patienter med nodulocystisk akne och terapieresistenta patienter ska remitteras till dermatolog.

lin har god verkan in vitro på *P. acnes* men otillräcklig klinisk effekt, troligen på grund av dålig penetration in i talgfollikeln.

Bredspektrumantibiotika, framför allt tetracykliner och erytromycin, är lipidlösliga och kan penetrera in i mikrokomedonen, som är förstadiet till inflammatoriska lesioner. När antibiotikakoncentrationen överstiger MIC-värdet för *P. acnes* verkar antibiotika bakteriostatiskt genom att hämma bakteriernas proteinsyntes. Vid en genomgång av färskare litteratur angavs en reduktion av inflammatoriska lesioner på 51–77 procent och med mindre verkan på icke-inflammatoriska lesioner (komedoner) [6]. Det var regel snarare än undantag att bredspektrumantibiotika förskrevs som monoterapi i långa perioder, ibland flera år, till dess patientens akne spontant »växt bort« [2, 7]. Man märkte tidigt att lesionerna oftast inte flammade upp när dosen reducerades, medan utsättande följdes av recidiv.

Dosreduktion och mycket långa behandlingstider blev därför rutin ända in på 2000-talet.

Vanliga startdoser i Sverige är tetracyklin 1 g/dag, lymecyklin 300 mg×2 eller doxycyklin 100 mg×1. Efter 4–8 veckor kan dosen ofta halveras vid ett gott terapivar [6, 8, 9]. Vid kombinationen svår akne och kraftig seborré kan startdosen behöva ökas för att antibiotikakoncentrationen i inflammationshården ska överstiga MIC-värdet för *P. acnes*. Doseringen varierar i de europeiska länderna, och det finns ingen konsensus om optimal dosering vid akne [6]. En svensk öppen studie med lymecyklin, där alla började med 300 mg×2 i 4 veckor och sedan randomiserades till samma dos eller 300 mg×1 i ytterligare 5 månader (tillsammans med 5-procentig bensoylperoxid) visade ingen skillnad i effekt mellan de två doserna [9].

För klinisk effekt krävs i de flesta fall en behandlingstid på åtminstone 2–3 månader (6, 8), medan längre behandlingsperioder än 3–4 månader ofta inte ger någon betydande ökning av effekten. Efter utsättandet är recidiv vanligt om inte lokal underhållsbehandling ordineras, t ex adapalen [10, 11].

### Tetracyklinernas roll i aknebehandlingen

Första generationens tetracykliner (tetracyklinhydroklorid, oxitetracyklin) och andra generationens (doxycyklin, lymecyklin) har alla klinisk effekt vid akne, men goda jämförande studier saknas. Det finns skillnader i farmakokinetik och biverkningar. Första generationens tetracykliner bör inte tas med måltid eller mjölk, eftersom det kan försämra absorptionen (dvs de ska intas på tom mage och utan mjölk), medan andra generationens medel kan intas med måltid (utan mjölk) [6].

Bland andra generationens tetracykliner finns en skillnad i biverkningsmönster: doxycyklin är betydligt mer fotosensibiliserande än lymecyklin, dvs inte lämpligt om behandlingen måste pågå över sommaren, och exponering för solarieljus (UVA) är förstas kontraindicerad [12]. Lymecyklin är dyrare än doxycyklin och första generationens tetracykliner. Val av preparat får ske genom en avvägning mellan dessa faktorer: patient, årtid, UV-exponering, pris och rekommendationer från landstingens läkemedelskommittéer.

Förutom tetracyklinernas bakteriostatiska verkan på *P. acnes* har de också icke-mikrobiella, antiinflammatoriska effekter. De hämmar t ex neutrofilers funktion, minskar frisättningen av proinflammatoriska och komedogena cytokiner samt hämmar matrixmetalloproteinaser och bakteriella lipaser [13, 14]. Detta kan förklara varför tetracyklinfamiljen har använts till att behandla ett 30-tal dermatoser [15, 16]. En klinisk studie med doxycyklin i subantimikrobiell dos, som monoterapi, har visat att tetracyklins icke-mikrobiella verkan kan ge viss förbättring av akne [17]. Huruvida storleken av

denna effekt är tillräcklig i sig kan diskuteras: patienterna själva uppskattade sin förbättring från utgångsläget till att vara måttligt till någorlunda (fair to moderate) bättre.

Andra orala antibiotika har också använts vid akne. Erytromycin är inte längre ett första linjens medel på grund av den höga frekvensen av *P. acnes*-resistens [2, 3]. Klindamycin har en kraftfull verkan på *P. acnes* men användes inte på grund av risken för svår diarré orsakad av *C. difficile* och ökad risk för uppkomst av resistens [2, 18].

### Kombination med orala antibiotika och lokalbehandling

En kombination av läkemedel mot akne, som tillsammans påverkar fler patogenetiska faktorer än vid monoterapi, medför en synergistisk effekt. Det kliniska svaret kommer snabbare och blir signifikant större. Kombinationsbehandling är numera standard vid måttlig till svår akne [19, 20]. Observera att lokala och systemiska antibiotika inte bör kombineras på grund av risken för bakterieresistens.

### Orala antibiotika ger sällan svåra biverkningar

Orala antibiotika för akne tolereras i allmänhet väl, och svåra biverkningar är sällsynta [21, 22]. Både tetracykliner och makrolider kan ge mag-tarmbesvär, särskilt erytromycin [2], vilka ofta är övergående men i enstaka fall kan leda till att läkemedlet sätts ut. Genital kandidiasis kan uppstå. Framför allt doxycyklin kan orsaka dosberoende ljusöverkänslighet.

### Även andra bakterier påverkas

När aknepatienter behandlas med orala antibiotika påverkas även den normala bakteriefloran. Koagulasnegativa stafylokokker på huden, *Staphylococcus aureus* i näsan, streptokocker från munhålan och gramnegativa stavar från mag-tarmkanalen kan utveckla resistens [23, 24]. Detta gör att aknepatienter kan utgöra en reservoar för andra resistent bakterier än *P. acnes* som kan spridas till populationen.

Margolis et al har dessutom visat att antibiotikabehandlade aknepatienter löper en större risk för övre luftvägsinfektioner och faryngit än aknepatienter som inte antibiotikabehandlats [25, 26].

### Resistensutveckling av *P. acnes* ett växande problem

De första erytromycin-/klindamycinresistenta *P. acnes*-stammarna hos patienter med akne upptäcktes på Mayo-kliniken i slutet av 1970-talet [27, 28]. Därefter har ett stort antal studier publicerats från många länder om resistensutvecklingen hos *P. acnes* [28, 29]. Totalt 45–90 procent av *P. acnes* var erytromycin- och klindamycinresistenta hos aknepatienter i många europeiska länder. Prevalensen av tetracyklinresistenta stammar var betydligt mindre; som högst i Storbritannien där 26 procent av propionibakterierna var resistent [30]. De senaste åren har prevalensen av erytromycin-/klindamycinresistenta *P. acnes* ökat, medan tetracyklinresistensen i stort sett är konstant [31].

Predisponerande för uppkomst av resistens är bl a låg dos, långa behandlingsperioder, dålig behandlingsföljdsamhet och samtidig behandling med lokala och systemiska antibiotika.

Hos tidigare obehandlade patienter tar det ca 12–24 veckor till dess resistent stammar uppstår [23]. Resistent stammar fanns på huden hos 50–60 procent av aknepatienter på engelska hudmottagningar (lägre i primärvården) och hos 1–2 procent av deras nära kontakter, som ett uttryck för att resistens kan spridas från person till person [24]. Dessutom har man hittat resistent stammar hos 25 av 39 dermatologer i jämförelse med 0 av 27 läkare med andra specialiteter [30]. Resistent stammar kan finnas hos friska personer som inte har

haft närkontakt med aknepatienter. De kan antagligen spridas från aknepatienter genom direktkontakt, hudfjäll eller via objekt [32]. Det kan få betydelse i familjer där flera syskon har akne, och risken för spridning av resistentastammar anses vara överhängande.

P acnes har varit en ovanlig orsak till svåra infektioner [33]. I dag är resistensutvecklingen bland P acnes ett växande problem även avseende livshotande infektioner som endokardit, osteomyelit och infektioner runt implantat [34]. Bidragande faktorer är multisjukdom, immunsuppression och främmande kroppar.

Vid jämförelse av förekomsten av resistentastammar från svåra infektioner i 13 europeiska länder med en studie där antibiotikaförskrivningen generellt i Europa undersöktes, sågs en genomgående trend att resistensutvecklingen följer förskrivningsmönstret av antibiotika. I Holland, som är känt för en restriktiv förskrivning av antibiotika, var andelen resistentastammar noll i denna studie. För Sverige gäller nu att 23 procent av P acnes i blododlingar eller från invärtes infektionshärdar är erytromycin-, klindamycin- eller tetracyklinresistentastammar trots en relativt restriktiv antibiotikaförskrivning [35].

## Resistensmekanismer hos P acnes

Resistens kan orsakas av mutationer i gener som kodar för ribosomalt RNA. Klindamycin- och erytromycinresistens orsakas av en basmutation i 23S rRNA. Generellt är resistens mot klindamycin kopplad till resistens mot erytromycin, eftersom båda dessa antibiotika binder till samma region av 23S rRNA. Tetracyklinresistens orsakas av en basmutation i 16S rRNA med varierande korsresistens till doxycyklin och minocyklin [36]. Trimetoprim-sulfametoxazolresistentastammar har sällan påvisats [29, 37]. Propionibakterier med nedsatt känslighet för kloramfenikol och fusidinsyra har utvecklats [35]. Det finns också multiresistentastammar [28, 29].

## Den kliniska betydelsen av antibiotikaresistens

Talgfolliklarna kan innehålla känsliga eller resistentastammar propionibakterier eller en blandning av dem. Behandlingsresultatet blir gott om antibiotikakoncentrationen överstiger MIC-värdet i en majoritet av folliklarna. Det finns emellertid ingen känd metod för att kunna detektera antibiotikas follikelkoncentration [3, 32], och anaerob odling och resistensbestämning av P acnes görs inte rutinmässigt på de flesta mikrobiologiska laboratorier i landet – det hade man som kliniker önskat för patienter som inte svarar på behandlingen.

En tydlig korrelation har funnits mellan fynd av erytromycinresistentastammar och dålig behandlingseffekt av erytromycin [29, 38, 39]. Mindre tydligt är sambandet mellan tetracyklinresistens och terapivar.

Det finns ingen behandling som permanent avlägsnar resistentastammar av P acnes från huden, även om antalet resistentastammar minskar betydligt under behandling med bensoylperoxid eller isotretinoin [31]. Nässlemhinnan utgör dessutom en bakteriereservoar av resistentastammar av P acnes.

## Utsläpp av höga halter antibiotika i miljön kan vara en risk

En stor del av bredspektrumantibiotika mot akne utsöndras i aktiv form. Reningsverken är relativt bra på att rena tetracykliner från avloppsvatten, medan de i stället binds till slam där nedbrytningen sker långsamt [40]. IVL Svenska Miljöinstitutet gjorde på uppdrag av Naturvårdsverket en bestämning av läkemedel från svenska reningsverk. Provtagning utfördes i vatten, slam etc [41]. Mycket små mängder av doxy-

cyklin, tetracyklin och oxitetracyklin kunde påvisas i utsläpp (lymecyklin metaboliseras direkt till tetracyklin och kan därför inte påvisas i sig). Miljöklassificeringen utgår från en kvot mellan uppmätt eller förväntad koncentration och högsta koncentration som inte skadar vattenlevande växter och djur. Riskkvoterna för tetracyklin, oxitetracyklin och doxycyklin var <1 i samtliga prov, motsvarande en låg risk för miljöpåverkan.

Här finns dock en betydande osäkerhet, t ex aktiva metaboliters betydelse och inverkan av resistentastammar på andra bottenlevande mikroorganismer. För erytromycin, som inte analyserades, anger miljöbedömningen i Fass att miljörisken är försumbar (riskkvot <0,1).

I prov från svenska sjukhus (avloppsvatten) och fiskodlingar (bottensediment) är det högre koncentration av läkemedel. Uppgifter om mycket höga värden i utsläpp från läkemedelsfabriker i andra världsdelen har nyligen publicerats.

En svensk studie har nyligen visat att utsläpp av höga halter antibiotika i miljön kan öka risken att mobila resistensgener sprids mellan olika bakterier i den yttre miljön, och dessa utgör en reservoar för humana patogener [42].

## Utvärtes akneläkemedel har antimikrobiell effekt

Det finns i dag flera utvärtes akneläkemedel med olika verkningsmekanism. Grunden vid lokalbehandling bör alltid vara att försöka starta med icke-antibiotika och då företrädesvis ett retinoidliknande eller bensoylperoxidhaltigt läkemedel.

Bensoylperoxid har en baktericid verkan på P acnes motsvarande 90 procents reduktion av bakterierna inom en vecka [43]. Det är vid studier minst lika effektivt som antibiotika mot P acnes, orsakar inte bakterieresistens och motverkar resistensutveckling hos P acnes vid samtidig antibiotikaterapi, vilket inte är visat för övriga utvärtes läkemedel [44]. Effekten är densamma av 2,5-, 5- och 10-procentiga beredningar [45]. Vidare orsakar preparatet en viss hämning av antalet komedoner. Nackdelen med bensoylperoxid är att det kan bleka textilier som det kommer i kontakt med, vilket är viktigt att upplysa patienten om. Allergiskt kontakteksem är en ovanlig biverkan.

Klindamycin för utvärtes applikation hämmar P acnes. På grund av risken för resistensutveckling rekommenderar Läkemiddelsverket att kontinuerlig behandling inte ska överstiga 12 veckor, eftersom man vet att suboptimala doser och långa behandlingsperioder ökar risken för resistensutveckling [46]. Därför bör klindamycin inte användas ensamt utan alltid i kombination med bensoylperoxid, vilket minskar risken för resistensutveckling. Behovet av klindamycin har minskat sedan en gel bestående av kombinationen klindamycin och bensoylperoxid (Duac) introducerats.

## Kombinationspreparat kan ge bättre effekt

Effekten blir bättre när flera patogenetiska faktorer påverkas än vid monoterapi med någon av komponenterna. Genom applikation en gång dagligen, i stället för morgon och kväll med två olika medel, underlättas rimligen följsamheten till ordinationen, vilket annars kan vara ett problem i denna åldersgrupp [47].

Ett kombinationspreparat med adapalen och bensoylperoxid (Epiduo) är ett verkningsfullt antibiotikafritt alternativ [48], som dock har de ingående beståndsdelarnas potentiella nackdelar, dvs risk för hudirritation i början av behandlingen och blekning av textilier. Preparatet är lämpligt för årlång underhållsbehandling [49]. Kombinationen klindamycin och bensoylperoxid (Duac) [50] kan också bleka textilier. Det bör enligt Läkemiddelsverket inte användas längre tid än 12 veckor

## ■ fakta 1. Behandlingsrekommendation

Måttlig till svår akne som inte svarat på lokalbehandling inom 2 till 3 månader och svår akne med djupa pustler (<5 mm)

- Oralt tetracyklin (Oxytetral, Tetracyklin, Tetralysal, Doxyferm) + komedolytisk lokalretinoid (Differin, Aberela)
- Behandlingstid ca 3 månader, därefter underhållsbehandling med lokalretinoid
- Bedöms tetracyklinbehandling behöva fortsätta längre tid bör bensoylperoxidpreparat adderas
- Vid recidiv: upprepa kombi-

nationsbehandlingen och kombinera med bensoylperoxidpreparat för att minska resistensrisken

Kvinnor med lätt till måttlig akne som önskar samtidig antikonception

- Östrogendominerat kombinerat p-piller (Yasmin, Desolett) kombinerat med lokalretinoid (Differin, Aberela)
- Kombinationspreparat med cyproteron och etinylestradiol (Diane) kombinerat med lokalretinoid (Differin, Aberela)

– liksom klindamycin vid monoterapi. Det finns inga studier på hur lång tid man måste vänta innan man kan återinsätta preparatet eller andra antibiotika.

### Svenskt behandlingsförslag presenteras

I Fakta 1 ges ett förslag till behandling, i princip baserat på Globala alliansens algoritm med anpassning till svenska läkemedel och på författarnas egna erfarenheter [2, 3]. Nyligen har en europeisk arbetsgrupp publicerat riktlinjer för aknebehandling [51]. Dessa skiljer sig inte principiellt från Globala alliansens algoritm och de riktlinjer vi angivit. Vid terapivikt ska provocerande faktorer om möjligt uteslutas (Fakta 2). Självklart ska behandlingen individualiseras allt efter patientens kliniska bild och livskvalitet. Det är en fördel om den farmakologiska behandlingen påverkar så många patogenetiska faktorer som möjligt.

Indikationer för remiss till dermatolog framgår av Fakta 3.

### Bredspektrumantibiotika ges under max 3 månader

Vid behandling av lindrig till måttlig akne kan lokala retinoider, azelainsyra, antimikrobiella medel och kombinationspreparat användas. De påverkar i olika grad keratiniseringsstörningen, P acnes och inflammationen. Av dessa läkemedel är det bara klindamycin – det enda lokalantibiotikumet i Sverige för aknebehandling – som har en begränsad användningstid; behandlingstiden är maximerad till 12 veckor av Läkemiddelsverket på grund av risken för propionibakterieresistens. Därför bör det inte användas ensamt utan kombineras med bensoylperoxidpreparat.

Vid måttlig till svår akne blir det allt viktigare med en kraftfull verkan på P acnes. Vid behandlingssvikt med lokalmedlen har av tradition orala bredspektrumantibiotika blivit nästa

## ■ fakta 3. Indikationer för remiss till dermatolog

- Måttligt svår akne och akne med djupa pustler: dåligt terapivärde efter 3 månader med utvärtes medel + antibiotika (efterhör följsamheten till behandlingen!)
- Teta recidiv efter antibiotikakurer
- Uttalad postinflammatorisk pigmentering eller ärrbildning
- Nodulocystisk akne
- Akne med allmänpåverkan, hudsår, feber och ledsmärta

## ■ fakta 2. Initierande/försämrande faktorer vid svår akne

- Kortison, både utvärtes och invärtes (»steroidakne«)
- Antikonceptionsmedel med enbart gestagen
- Anabola steroider
- Litium
- Epidermal tillväxtfaktorreceptorhämmare
- Hos kvinnor: tänk på polycystiskt ovariesyndrom
- Vid tidig debut av svår akne: tänk på kongenital binjurebarkshyperplasi och andra hormonrubbingar

steg. De har använts i aknebehandlingen sedan 1950-talet, och lokalantibiotika introducerades på 1970-talet. Under andra halvan av 1900-talet rekommenderades det att fortsätta med antibiotika som underhållsbehandling under flera år.

De senaste 30 åren har emellertid en stigande prevalens av resistenta propionibakterier rapporterats, vilket kan orsaka resistens hos andra bakterier, spridas horisontellt mellan en patient med akne och såväl närstående som sjukvårdspersonal samt medföra sämre behandlingsresultat. Man vet inte hur länge dessa stammar finns kvar, och det är inte omöjligt att dessa resistenta bakterier blir en del av patientens flora. Ändå har traditionen med årslånga behandlingar fortsatt.

Uppmaningar att ändra användningen av antibiotika har inte saknats i litteraturen, men verklig tyngd fick de först 2003 när en internationellt sammansatt expertgrupp, Globala alliansen, kom med rekommendationen att maximera behandlingen med bredspektrumantibiotika till 3 månader, då i regel god effekt uppnåtts [2].

Ett antibiotikum ur tetracyklingruppen är förstahandsval när lokalbehandling inte är tillräcklig och vid svår akne med djupa papulopustler och risk för ärrbildning. Genom kombination med en lokalretinoid motverkas nybildningen av komedoner, dvs fler patogenetiska faktorer påverkas. Efter 3 månader har ofta god effekt uppnåtts, och antibiotikabehandlingen kan avslutas. Eftersom aknetendensen för de flesta ungdomar kvarstår i flera år till dess den gradvis ebbat ut kring 20-årsåldern, är det viktigt med fortsatt underhållsbehandling som minskar nybildningen av mikrokomedoner. Genom att fokusera på att förhindra bildningen av mikrokomedoner minskar risken för synliga aknelesioner. Det finns nu flera studier som visar att recidivrisken minskar vid behandling med lokalretinoid [52, 53].

### Antibiotikabehandling vid akne måste minska

Den stigande prevalensen av resistenta propionibakterier har medfört ett behov av alternativ till antibiotika vid måttlig till svår akne. Fotodynamisk terapi är löftesrik, men fortfarande söker man en optimal regim som ger bäst effekt med minst biverkningar. För kvinnor som önskar antikonception kan ett östrogendominerat kombinerat P-piller övervägas; i så fall är det viktigt att det kombineras med en lokalretinoid för att motverka mikrokomedoner. De senaste årens intensiva forskning om proinflammatoriska mediatorer, talgkörtelns neuroendokrina roll och klagöringen av P acnes' genom ger förhoppning om nya terapiprinciper [54].

Det är viktigt att utvärdera effekten av kombinationsbehandlingen med antibiotika och lokalt medel efter ca 3 månader och vid behov remittera till dermatolog, eftersom isotretinoin har revolutionerat behandlingen av svår akne. Det är ett vitamin A-derivat som kan förskrivas på licens (eftersom det är teratogent) av dermatolog vid terapieresistent svår akne som inte förbättrats med konventionell lokal och systemisk antibakteriell terapi. Över 20 miljoner personer har behandlats

sedan preparatet introducerades i början av 1980-talet.

Vi bedömer att det är osannolikt att nya antibiotika mot akne, utan benägenhet för resistensutveckling, kommer att utvecklas. Antibiotikaanvändningen vid akne måste därför minska. Orala antibiotika har fortfarande en viktig roll i terapin, men användningen måste baseras på dagens kunskapsläge. Vår förhoppning är att följsamhet till behandlingsrekommendationen kommer att bidra till en rationell förskrivning.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Håkan Mobacken har haft arvoderade uppdrag för läkemedelsbolag som har recept-läkemedel mot akne: Bayer, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma och Roche. Cristina Oprica har haft arvoderade uppdrag för Galderma och Leo Pharma. Mats Berg har haft arvoderade uppdrag för Bayer, Galderma och Leo Pharma. Håkan Mobacken och Mats Berg har ingått i multidisciplinära arbetsgrupper för akne och rosacea, vilka möjliggjorts med stöd från men oberoende av Galderma.

## REFERENSER

1. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation. Behandling av akne. Information från Läkemedelsverket. 1996;(7)2.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1 Suppl):S1-37.
3. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, 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.
4. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. 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.
5. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol.* 2004;14:391-9.
6. 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.
7. Mobacken H. Oral tetracyklinbehandling av akne. Ansikte snabbt bättre, rygg mer svårbehandlad. *Läkartidningen.* 1993;90:2755-7.
8. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:279-84.
9. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206:37-53.
10. Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol.* 1994;130:356-60.
11. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol.* 2006;16:565-71.
12. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 Suppl):S218-26.
13. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology.* 1998;196:59-66.
14. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol.* Epub 21 nov 2011.
15. Oprica C. Characterisation of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* from acne vulgaris and other diseases [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2006.
16. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs.* 2004;64:2389-97.
17. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:657-61.
18. Lott R, Taylor SL, O'Neill JL, et al. Medication adherence among acne patients: a review. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9:160-6.
19. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;164:1376-82.
20. European Dermatology Forum. Guideline on the treatment of acne. <http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guideline-on-the-Treatment-of-Acne.pdf>