

Behandling av akne

– behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

Rekommendationer i sammanfattning

- **Lokalbehandling** är grunden för all aknebehandling och ska alltid ges, utom vid peroral isotretinoinbehandling.
- Vid *komedoakne* är adapalen förstahandspreparat (rekommendationsgrad A). Vid *mild papulopustulös akne* är bensoylperoxid, adapalen och azelainsyra förstahandspreparat (rekommendationsgrad B).
- Vid *medelsvår papulopustulös akne* är kombinationen bensoylperoxid-adapalen förstahandspreparat (rekommendationsgrad A). Kombinationen bensoylperoxid-klindamycin är andrahandspreparat (rekommendationsgrad A).
- Vid *medelsvår papulopustulös akne* och otillräcklig effekt av enbart lokalbehandling samt vid *svår papulopustulös akne*, kan **tidsbegränsad peroral antibiotikabehandling** ges (tetracyklin/lymecyklin i tre månader, upprepas högst en gång) som tillägg till lokalbehandling (rekommendationsgrad B). För kvinnor med behov av antikonception kan alternativt **kombinerade hormonella medel** med effekt på akne läggas till (rekommendationsgrad B).
- Fortsatt behandling med topikal terapi (adapalen alternativt kombinationen bensoylperoxid-adapalen) efter avslutad peroral antibiotikabehandling är avgörande för att förebygga återfall (rekommendationsgrad A) och kan fortsätta under lång tid.
- I svåra fall samt om otillräcklig effekt av högst två tremånaders behandlingsperioder med perorala antibiotika plus lokalbehandling, skriv remiss till hudläkare för ställningstagande till isotretinoin (rekommendationsgrad B).
- Vid svår nodulär/nodulocystisk akne, skriv snarast remiss till hudläkare för ställningstagande till **isotretinoin** (rekommendationsgrad D).

Viktiga budskap angående peroral antibiotikabehandling av akne

- Behandling med bredspektrumantibiotika, som doxycyklin/tetracyklin/lymecyklin, medför ökad kolonisation/ selektion av multiresistenta tarmbakterier. Förekomsten av sådana bakterier ökar kontinuerligt i befolkningen.
- En medicinsk bedömning ska göras före insättande av antibiotika. Vid indikation för antibiotikabehandling ska rekommenderad dos och behandlingstid användas. Hög total antibiotikaexponering ger sannolikt större risk för påverkan på tarmens mikrobiota (den normala tarmfloran). Antibiotikabehandling bidrar till ökad resistensutveckling hos *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). En stor andel aknepatienter är koloniserade med erytromycin- och klindamycinresistenta (50 %) och tetracyklinresistenta (20 %) *P. acnes*. Kombinationsbehandling med bensoylperoxid och topikala antibiotika minskar risken för resistensutveckling hos *P. acnes*. Egenmedicinering med antibiotika ska undvikas.

Inledning

Mot bakgrund av det ökande problemet med antibiotikaresistens har Läkemedelsverket tillsammans med Folkhälsomyndigheten (tidigare Smittskyddsinstitutet) fått som regeringsuppdrag att utarbeta behandlingsrekommendationer som bland annat gäller antibiotikabehandling vid akne. Uppdraget utgör en del av regeringens patientsäkerhetsåtgärder.

Den 29–30 januari 2014 hölls ett expertmöte där behandling av akne diskuterades. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten. Förhoppningen är att rekommendationerna från detta möte ska fungera som beslutsstöd för den enskilda läkaren vid behandling av akne. Rekommendationerna baseras på vetenskaplig dokumentation och, när sådan saknas, på konsensusbeslut. Behandlingsrekommendationen är baserad på bakgrundsdokument som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av området aknebehandling.

Allmänt om akne

Definition

Acne vulgaris är en inflammatorisk sjukdom i den gemensamma utförgången för talgkörtel och hårfollikel där mikrokomedonen, en plugg bestående av keratin och talg i mynningen av den dilaterade utförgången, är den primära lesionen från vilken inflammationen sedan kan utvecklas.

Förekomst

Redan prepubertalt kan kliniskt icke-inflammatoriska akneläsioner (komedoner) bildas. Nästan alla tonåringar får akne, varav 15–20 % medelsvår till svår. Detta är en av de tre vanligaste hudsjukdomarna i befolkningen enligt studier från Europa och USA. Akne är en kronisk sjukdom som kan kvarstå i vuxen ålder. I en tysk populationsbaserad studie fann man akne hos 64 % i åldersgruppen 20–29 år och hos 43 % i åldrarna 30–39 år. En annan studie av personer i åldern 40–49 år visade att 3 % av männen och 5 % av kvinnorna hade akne. Att jämföra olika prevalensstudier är svårt, på grund av skillnader mellan studierna ifråga om klassificering och allvarlighetsgradering av sjukdomen. I tonåren är

akne vanligast och svårast hos män, men i vuxen ålder är sjukdomen vanligare hos kvinnor. Det saknas bra kohortstudier över naturlförloppet över längre tid.

Det finns få studier som jämför akneprevalensen i olika etniska grupper. I de studier som finns har inga väsentliga skillnader påvisats.

Patogenetiska mekanismer

Fyra samverkande patomekanismer kan urskiljas:

- Ökad talgproduktion
- Abnorm keratinisering i mynningen av den gemensamma utförsången för talgkörtel och hårfollikel
- Kolonisation av *P. acnes*
- Inflammation

Genetiska faktorer spelar en viktig roll i uppkomsten av framför allt svår akne.

Svårighetsgraden av akne korrelerar med ökad talgproduktion. Orsaken anses vara att talgkörteln har en ökad känslighet för androgener. En abnorm keratinisering av epitelceller i den gemensamma utförsången för hårfollikel och talgkörtel leder till en mikrokomedon. Denna täpper till utförsången, varvid talg ansamlas. *P. acnes*, som ingår i hudens normala mikrobiota (den normala hudfloran), tillväxer i komedonen och bidrar till den inflammatoriska processen.

Vid behandling av akne strävar man efter att påverka så många av dessa fyra patogenetiska mekanismer som möjligt.

”Genetiska faktorer spelar en viktig roll i uppkomsten av svår akne”

Klinisk bild, nomenklatur och svårighetsgrad

De kliniska tecknen vid akne är fet hud, komedoner, papler och pustler lokaliserade i ansiktet, på halsen och/eller bålen. I vissa fall förekommer noduli, cystor och ärrbildning. Akne kan indelas i olika typer. En vanlig indelning är *komedoakne*, *papulopustulös akne* och *nodulocystisk akne*. Kombinationer av dessa förekommer.

Vid *komedoakne* ses framför allt komedoner, medan det inflammatoriska inslaget är sparsamt. *Papulopustulös akne* domineras av inflammatoriska lesioner (papler och pustler), där ärrläkning kan förekomma. Vid *nodulocystisk akne* ses djupare infiltrat (noduli) och pusfyllda cystor, ibland konfluerande. Vid denna form är ärrläkning regel. *Acne tarda* är en akneform som kvarstår eller debuterar i vuxen ålder. *Fulminant akne* är en abrupt debuterande, sällsynt, ulcererande form av akne, nästan alltid associerad med feber och annan allmänpåverkan.

Svårighetsgraden av akne kan bedömas med hjälp av hudstatus och genom patientens egen skattning av inverkan på livskvalitet. Mer än 25 olika metoder har använts för att bedöma svårighetsgraden baserat på hudstatus. Internationell konsensus saknas när det gäller vilken metod som bör användas. Att enbart räkna lesioner kan bli missvisande.

Man måste även ta hänsyn till typen av akne.

För att kunna ge behandlingsrekommendationer baserade på sjukdomsaktivitet har en arbetsgrupp inom EU (*EU Acne Guidelines Group*) föreslagit följande förenklade kliniska indelning:

- Komedoakne
- Mild–medelsvår papulopustulös akne
- Svår papulopustulös akne, medelsvår nodulär akne
- Svår nodulär/nodulocystisk akne

Utlösande och försämrande faktorer

Akne kan utlösas och förvärras av många faktorer, bland andra:

- **Läkemedel** (till exempel litium, antikonnptionsmedel med enbart gestagen, glukokortikoider).
- **Kosmetika** (till exempel oljebaserade).
- **Mekaniska faktorer** (till exempel klämning, ocklusion – vid användande av sportskydd).
- **Hormonella störningar** (till exempel polycystiskt ovariesyndrom (PCOS), missbruk av anabola steroider, binjurebarkhyperplasi).
- **Kemikalier** (till exempel skäroljor inom industrin, tjära, klorföreningar).
- **Kost:** en systematisk översikt av sju studier, varav en randomiserad, drog slutsatsen att det saknas vetenskapliga bevis för att någon särskild kost ökar risken för akne. Betydelsen av choklad, mat med högt glykemiskt index och mjölkprodukter har diskuterats under senare år. Vålgjorda interventionsstudier krävs innan man vet vilka råd som bör ges beträffande dessa produkter.

Livskvalitet och psykiska symtom

För många i den sårbara tonårsperioden medför akne en kraftig psykosocial påfrestning. Nedsatt självförtroende, missnöje med utseendet, social isolering och ångest inför möten kan förekomma. Risken för depression är ökad och en studie visade att medelsvår/svår akne är förknippad med fördubblad risk att rapportera självmordstankar. Livskvaliteten korrelerar inte alltid med svårighetsgraden av akne – även en kliniskt lindrig akne kan upplevas stigmatiserande. I en studie hade en grupp aknepatienter sämre livskvalitet beträffande social funktion och mental hälsa än patienter med allvarliga invärtes sjukdomar som diabetes mellitus, astma, hjärt-kärlsjukdom och reumatiska sjukdomar. Aknes inverkan på livskvalitet kan skattas med hjälp av allmänna eller aknespecifika livskvalitetsformulär.

Behandlingsöversikt

Här följer en genomgång av behandlingsalternativen vid olika typer och svårighetsgrader av akne. En behandlings-trappa presenteras i Tabell I och fördelar och nackdelar med olika preparat för behandling av akne presenteras i Tabell II.

Tabell I. Behandlingstrappa vid aknebehandling.

	Komedoakne	Papulopustulös akne		Svår akne	
		Mild	Medelsvår	Papulopustulös	Nodulocystisk
Förstahandsmedel	Adapalen (rekommendationsgrad A)	Kombination av bensoylperoxid och adapalen alt. bensoylperoxid, adapalen eller azelainsyra som monoterapi	Kombination av bensoylperoxid och adapalen (rekommendationsgrad A)	Lymecyklin, tetracyklin (begränsad tid*) + topikal behandling utan antibiotika	Isotretinoin (remiss till hudläkare) (rekommendationsgrad B)
Andrahandsmedel			Kombination av bensoylperoxid och klindamycin topikalt (rekommendationsgrad A***) Kombination av tretinoin och klindamycin topikalt	Isotretinoin (remiss till hudläkare behövs)	
Tredjehandsmedel				Lymecyklin, tetracyklin (begränsad tid*) + topikal behandling utan antibiotika eller kombinerad hormonell metod** + topikal behandling (rekommendationsgrad B)	
Fjärdehandsmedel				Isotretinoin (remiss till hudläkare)	

*Behandling högst under två perioder à tre månader, sedan remiss till specialistbedömning för eventuell isotretinoinbehandling.

** Till kvinnor med samtidigt behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för VTE kan kombinerad hormonell preventivmetod förskrivas genom hela behandlingstrappan vid sidan om annan behandling.

*** Kombinationsbehandling med bensoylperoxid och topikala antibiotika minskar risken för resistensutveckling hos *P. acnes*.

Tabell II. Fördelar och nackdelar med olika preparat för behandling av akne.

Preparat	Fördelar	Nackdelar
Bensoylperoxid	Stark antibakteriell effekt Motverkar resistensutveckling Receptfritt	Bleker/missfärgar textilier
Adapalen	Antiinflammatorisk verkan Minskar antalet mikrokomedoner och kan därmed ha en förebyggande effekt	Lokalirriterande, främst initialt Ska ej användas under graviditet
Azelainsyra	Antibakteriell verkan Normaliserar keratiniseringsstörningen Mindre risk för irritation	Långsamt insättande effekt
Bensoylperoxid + adapalen	Antibiotikafritt Förebyggande effekt mot akne God behandlingsföljsamhet	Utan förmån för närvarande Bleker/missfärgar textilier Lokalirriterande
Bensoylperoxid + klindamycin	God behandlingsföljsamhet	Utan förmån för närvarande Bleker/missfärgar textilier Max tre månaders behandling
Lymecyklin, tetracyklin	God effekt på akne (antibakteriell + antiinflammatorisk verkan) Tolereras väl	Selektion av resistenta tarmbakterier
Isotretinoin (får enbart förskrivas av hudläkare)	Påverkar alla fyra patogenetiska faktorer, kan läka ut akne Det mest effektiva akneläkemedlet	Fosterskadande Krav på adekvat antikonception
Kombinerade hormonella preventivmedel	God effekt på akne genom minskad androgenicitet Ger samtidig antikonception	Bara till kvinnor Bör endast förskrivas vid behov av antikonception Viss ökad risk för VTE
Kombinerad hormonell metod med cyproteronacetat	God effekt på akne genom minskad androgenicitet Ger samtidig antikonception	Bara till kvinnor Bör endast förskrivas under 3–4 cykler efter att akne förbättrats Viss ökad risk för VTE

1. Komedoakne

Vid komedoakne är adapalen förstahandspreparat (rekommendationsgrad A). Adapalen har en initial lokalirriterande effekt vilket kan lindras med glesare applikationer de första veckorna. Adapalen minskar bildningen av mikrokomedoner och kan därmed ha en förebyggande effekt (rekommendationsgrad B).

2. Mild och medelsvår papulopustulös akne

Mild papulopustulös akne

Bensoylperoxid, adapalen och azelainsyra har dokumenterad effekt. Kombinationen av adapalen plus bensoylperoxid är effektivare än behandling med enbart adapalen respektive bensoylperoxid (rekommendationsgrad A). Adapalen plus bensoylperoxid i fast kombination underlättar behandlingsföljksamhet. Bensoylperoxid och adapalen har båda en initial lokalirriterande effekt vilket kan lindras med glesare applikationer de första veckorna. Azelainsyra kan vara ett alternativ när patienten inte tolererar bensoylperoxid och adapalen (rekommendationsgrad B), men har en långsammare insättande effekt (> fyra veckor). I allmänhet bör ovanstående läkemedel appliceras en gång dagligen.

”Klindamycin ska aldrig ges som topikal monoterapi”

Medelsvår papulopustulös akne

Förstahandspreparat är kombinationen bensoylperoxid och adapalen (rekommendationsgrad A). Effekten bör utvärderas efter sex veckor. Kombinationen bensoylperoxid och topikalt klindamycin är andrahandsmedel på grund av antibiotika-innehållet, med därav följande risk för påverkan på mikrobiota (tidigare benämnd normala mikrofloran) (rekommendationsgrad A) och ska användas i högst tre månader. Klindamycin ska aldrig ges som topikal monoterapi på grund av risken för resistensutveckling hos *P. acnes* (rekommendationsgrad D). En fast kombination av tretinoin och klindamycin är nyligen godkänd och har börjat marknadsföras. Denna produkt bör också användas i högst tre månader.

Om tillräcklig effekt inte uppnåtts efter 6–12 veckors behandling med topikala produkter trots god följksamhet, kan perorala antibiotika (lymecyklin, tetracyklin) under begränsad tid eller kombinerade hormonella preventivmedel övervägas. De sistnämnda medlen ges enbart till kvinnor med akne som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE). Såväl perorala antibiotika (i högst tre månader) som p-piller ska alltid ges tillsammans med topikal behandling (rekommendationsgrad B för kombinationen antibiotika-topikal behandling, rekommendationsgrad D för kombinationen kombinerade hormonella medel-topikal behandling). Azelainsyra kan också övervägas om inget av ovanstående tolereras. Topikal behandling rekommenderas för att uppnå en bättre klinisk effekt. Kombinationen med bensoylperoxid är särskilt gynnsam eftersom den kan reducera risken för uppkomst av resistensutveckling hos *P. acnes*. Systemisk och topikal antibiotikabehandling ska aldrig kombineras, för att undvika multiresistens hos *P. acnes* (rekommendationsgrad D).

Utbredd bålakne kan vara svår att behandla enbart med topikal terapi. Peroral behandling kan övervägas tidigare än vid ansiktssakne (rekommendationsgrad D).

Om god klinisk effekt uppnås avslutas behandlingen med perorala antibiotika efter tre månader. Fortsatt behandling med topikal terapi (adapalen alternativt kombinationen bensoylperoxid och adapalen) är avgörande för att förebygga återfall (rekommendationsgrad A) och kan fortsätta under lång tid. Systemisk antibiotikabehandling bör inte ges mer än under sammanlagt högst två tremånadersperioder. Överväg istället annan behandling, se Tabell I.

3. Svår papulopustulös akne och medelsvår nodulär akne

Vid utbredd papulopustulös akne samt enstaka nodulära lesioner kan lymecyklin eller tetracyklin, kombinerat med topikala produkter, ges under sammanlagt högst två perioder à tre månader (rekommendationsgrad B). Vid utebliven effekt av antibiotikabehandling eller flera recidiv, rekommenderas remiss till hudläkare för ställningstagande till isotretinoinbehandling. Vid flera nodulära och nodulocystiska lesioner och/eller tendens till ärrbildning bör patienten bedömas av hudläkare för ställningstagande till isotretinoin.

4. Svår nodulär/nodulocystisk akne

Patienten bör bedömas av hudläkare för ställningstagande till isotretinoin.

Lokalbehandling

Utvärtes behandling utgör grunden för aknebehandling och ska alltid ingå, förutom vid peroral isotretinoinbehandling. Hela det aknebenägna området ska behandlas, inte bara enskilda lesioner. När önskad effekt uppnåtts bör den topikala behandlingen fortsätta profylaktiskt så länge aknebenägenheten kvarstår.

Lokalbehandling i samband med graviditet och amning

Bensoylperoxid kan användas under graviditet och amning medan adapalen inte ska användas. För azelainsyra och topikalt klindamycin saknas tillräckliga data vad gäller graviditet och amning.

Systemisk behandling

Ökad medvetenhet om nackdelar med antibiotikabehandling

Under senare år har vår samlade kunskap och insikt ökat om att användning av antibiotika även har nackdelar. Sambandet mellan antibiotikaanvändning och resistensutveckling är väl belagt. Då tillgången till effektiva antibiotika har konstaterats vara en ändlig resurs, har också incitamentet att använda dessa restriktivt ökat. Kunskapen finns nu om att antibiotika, framför allt de med breda verkningspektra, påverkar vår mikrobiota. Systemisk antibiotikabehandling kan ge kvarstående påverkan på framför allt tarmens mikrobiota under lång tid, med en selektion av mer resistenta bakterier. En sådan selektion kan vara till nackdel både för samhället och för individen själv.

Detta har lett till att traditionella indikationer för antibiotika nu granskas. Tidigare etablerade indikationer avskrivs ibland helt (antibiotika som generell profylax mot endokardit för ett flertal definierade patientgrupper) och ibland snävas indikationen in till subgrupper (de flesta otiter hos barn mellan ett och tolv år anses numera inte behöva antibiotikabehandling).

Bland behandlingsmöjligheterna vid vissa former av akne finns antibiotika. Systemisk behandling med bredspektrumantibiotika (tetracykliner) har tidigare ofta givits i 3–6 månader, ibland upprepat flera gånger. Behandlingen har ofta en god effekt men denna är vanligen övergående. I ljuset av vår ökade kunskap om nackdelarna med att belasta såväl individ som samhälle med antibiotika behöver en förnyad avvägning göras även avseende denna indikation.

”*P. acnes* roll i patogenesen vid akne är inte fullt klarlagd”

Systemisk antibiotikabehandling

Orala antibiotika ger antibakteriell effekt på *P. acnes* samt har antiinflammatorisk verkan.

Vid behandling med perorala antibiotika rekommenderas normaldos av ett tetracyclinpreparat i 6–8 veckor, därefter kan dosen ofta halveras (rekommendationsgrad C). Om klinisk effekt uteblir efter 6–8 veckors behandling eller om effekten är otillräcklig efter tre månader bör patienten remitteras till hudläkare för ställningstagande till isotretinoin (rekommendationsgrad D).

Om god klinisk effekt uppnås avslutas behandlingen med perorala antibiotika efter tre månader. Fortsatt behandling med topikal terapi (adapalen alternativt en kombination av bensoylperoxid och adapalen) är avgörande för att förebygga återfall (rekommendationsgrad A) och kan fortsätta under lång tid. Framgångsrik peroral antibiotikabehandling kan upprepas en gång. Senast vid ytterligare ett recidiv bör patienten remitteras till hudläkare för ställningstagande till isotretinoin, för att undvika onödig antibiotikaexponering och uppnå ett bättre och oftare kvarstående behandlingsresultat.

Behandling med erytromycin rekommenderas inte på grund av hög risk för resistensutveckling, undantag kan dock övervägas under sen graviditet och amning (se avsnitt om graviditet och amning). Peroralt klindamycin har ingen plats i akneterapi.

Ur terapeutisk synpunkt bör den rekommenderade dosen vid antibiotikabehandling av akne ges under tillräckligt lång tid för att effektivt behandla den enskilda patienten. Sannolikt innebär en högre total antibiotikaexponering, till exempel vid upprepade kurer, större risk för ekologiska störningar.

Fototoxicitet vid behandling med tetracykliner är vanligt vid doxycyklinerterapi men ses sällan vid behandling med lymecyklin eller tetracyclin och dessa behöver normalt inte undvikas sommartid (rekommendationsgrad B). Däremot ska UVA-solarier undvikas.

Graviditet och amning under antibiotikabehandling

Tetracyclin och lymecyklin kan ges under första trimestern men däremot inte under resten av graviditeten. Längre tids eller upprepat behandling bör undvikas då det teoretiskt finns risk för missfärgning av barnets tänder samt emaljhyppoplas. Korttidsbehandling bör föregås av en individuell risk/nyttabedömning. Tetracyclin passerar över till bröstmjölk, men då tetracyclin kan binda till kalcium i bröstmjölken är absorptionen troligen låg hos barnet och risken för påverkan på barnet anses vara liten vid korttidsbehandling. Antibiotikabehandling av modern förefaller generellt ge en något ökad risk för diarré hos ammade barn.

Lymecyklin ska enligt produktinformationen inte användas i samband med amning.

Erytromycin är inte rekommenderat läkemedel vid behandling av akne, men kan övervägas vid svår akne under sen graviditet och under amning. Erytromycin ska inte ges under graviditetens första hälft, på grund av ökad risk för hjärtmissbildningar hos barnet.

Mikrobiologiska aspekter och resistensutveckling

P. acnes utgör en del av den normala hudens mikrobiota (hudens mikroflora) tillsammans med koagulasnegativa stafylokokker och corynebakterier. *P. acnes* roll i patogenesen vid akne är inte fullt klarlagd. Bakteriens närvaro verkar inte vara en förutsättning för att utveckla komedoner men dess närvaro bidrar till ökad inflammation. Begränsningar i vår kunskap är att odlings- och resistensdata för *P. acnes* baserar sig på bakteriestammar från kliniska infektioner och inte på stammar från aknepatienter koloniserade med *P. acnes*. Metoder för provtagning, mikrobiologisk diagnostik och resistensbestämning för *P. acnes* är inte standardiserade. Det görs ingen rutinmässig odling vid akne i klinisk verksamhet och man är därför hänvisad till studier för att förstå och värdera resistensproblematiken.

Den kliniska betydelsen av resistens hos *P. acnes* i studier är svårtolkad och en tydlig korrelation mellan resistens och behandlingsmisslyckande har inte påvisats, utom för erytromycin. Inför terapival beaktas idag vanligen inte resistensproblematiken hos *P. acnes*, eftersom det inte är klarlagt om behandlingsmisslyckande beror på sjukdomsförloppet eller på förvärvad resistens under antibiotikabehandling. Data från Europa, inklusive Sverige, visar att uppemot 50 % av patienterna med akne är koloniserade med klindamycin- och erytromycinresistenta *P. acnes*, medan 20 % är koloniserade med tetracyclinresistenta stammar. Den tilltagande resistensen kan utgöra ett växande kliniskt problem. Ur resistenssynpunkt har kombinationsbehandling med antibiotika och bensoylperoxid visats vara gynnsam. Det har inte visats att kombinationsbehandling med flera antibiotika (till exempel topikalt och oralt) minskar risken för resistensutveckling. Sådan behandlingspraxis bör undvikas till följd av risken för att selektera multiresistens.

Det är väsentligt att inse att antibiotika inte bara påverkar *P. acnes* utan även hudens och tarmens normala mikrobiota. Detta får oönskade effekter på selektion och bärarskap av andra resistenta bakterier. Topikalt administrerade antibiotika medför främst risker för resistensutvecklingen i hudens mikrobiota. Peroral administration av antibiotika påverkar däremot i stor utsträckning tarmens mikrobiota, ofta med

selektion av resistenta stammar som följd. Förutom den allmänna risken för ökad resistensutveckling i samhället och i miljön innebär detta potentiella risker för den enskilda patienten. Förekomst av multiresistenta tarmbakterier ökar kontinuerligt i befolkningen och kolonisation/selektion underlättas av behandling med bredspektrumantibiotika. Detta kan resultera i att vanliga infektioner som urinvägsinfektioner blir svårbehandlade hos den som antibiotikabehandlas under lång tid. Sådana förändringar i tarmens mikrobiota kan kvarstå under lång tid, från månader till år. Dessutom finns data som indikerar att antibiotikabehandling mot akne ökar risken för övre luftvägsinfektioner, vilket kan bero på förändringar i luftvägarnas mikrobiota.

Det finns alltså potentiella risker med antibiotikabehandling vid akne. En medicinsk bedömning ska göras före insättande av antibiotika. Egenmedicinering med antibiotika ska undvikas.

Tetracyklingruppens preparat (inklusive doxycyklin) förskrivs vid infektioner i luftvägarna (främst sinuit och pneumoni) i mindre förpackningar, medan dessa antibiotika vid indikationen akne i stället förskrivs i förpackningar på 100 tabletter. Figur 1 nedan belyser hur andelen av tetracyklingruppens preparat (inklusive doxycyklin), som förskrivs på indikationen akne, förhåller sig till den övriga förskrivningen av dessa preparat i åldersgruppen 17–24 år. Förskrivningen av de mindre förpackningarna tenderar att minska, sannolikt delvis som följd av senare års medvetna satsning på att reducera icke-indicerad förskrivning vid till exempel bronkit/hosta, som ett led i strävan att minska det oönskade selektionstrycket för antibiotikaresistens. Den aknerelaterade förskrivningen har istället ökat sedan år 2000, både i andel och i absoluta tal. Detta gäller för alla åldersgrupper sammantaget men blir mest tydligt i åldersgruppen 17–24 år, där akne är mest vanligt.

Hormonell behandling av kvinnor med akne

Kombinerade hormonella medel, det vill säga produkter som innehåller östrogen och gestagen, kan för många kvinnor med behov av antikonception vara ett lämpligt alternativ vid akne. De flesta studier har utvärderat effekten av dessa medel hos kvinnor med måttlig akne. Endast ett fåtal studier har inkluderat kvinnor med svår akne.

Verkningsmekanism

Kombinerade hormonella medel har effekt på akne via flera mekanismer som samtliga leder till minskad androgenicitet, vilket i sin tur påverkar talgkörtlarna och leder till minskad talgproduktion.

Klinisk effekt

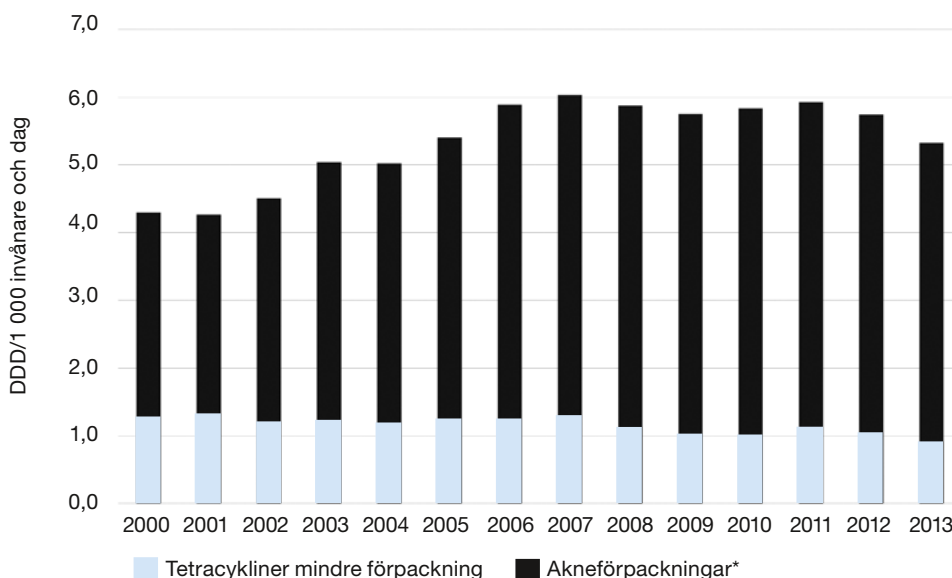
Idag finns det kombinerade hormonella medel som innehåller etinylestradiol och cyproteronacetat som har indikation akne. Preparatet fungerar som ett p-piller trots att det inte är godkänt för antikonception. På grund av sin östrogena effekt har dock alla kombinerade preventivmedel, det vill säga kombinerade p-piller, p-plåster (transdermal kombinerad metod) och p-ring (vaginal kombinerad metod) som innehåller etinylestradiol god effekt på akne. Preventivmedel som enbart innehåller gestagen har ingen effekt på akne och kan till och med orsaka/försämra akne.

Effekt vid lätt till måttlig akne kan ses efter 3–6 månaders behandling med kombinerade hormonella medel.

Evidens saknas för att andra antiandrogener, som spiro-nolakton och 5-alfareduktashämmare, har effekt vid akne.

Figur 1. Tetracykliner sålda på recept i Sverige 2000–2013 till åldersgruppen 17–24 år, uttryckt som DDD/1 000 invånare och dag.

Svarta staplar visar andelen förpackningar för behandling av akne*, medan ljusblå staplar visar andelen mindre förpackningar avsedda för behandling av infektioner i luftvägarna.



*doxycyklin 100 mg 100 tablett, lymecyklin 300 mg 100 tablett, oxytetracyklin 250 mg 96 tablett, tetracyklin 250 mg 100 tablett. Källa: eHälsomyndigheten, Concise, bearbetat av Folkhälsomyndigheten.

Rekommendationer

- Vid förskrivning av kombinerad hormonell preventivmetod till kvinna med akne bör preparat innehållande gestagenerna drospirenon eller desogestrel väljas på grund av bättre effekt på akne, jämfört med kombinerad hormonell metod som innehåller gestagenet levonorgestrel (rekommendationsgrad A).
- Kombinerade p-piller som innehåller drospirenon eller desogestrel förefaller ha likvärdig effekt på akne jämfört med det kombinerade aknepreparat som innehåller gestagenet cyproteronacetat.
- Kombinationer som innehåller etinylestradiol är effektivare än kombinationspreparat som innehåller estradiol.
- Om ett kombinerat aknepreparat som innehåller gestagenet cyproteronacetat förskrivs, ska kvinnan inte samtidigt använda något hormonellt preventivmedel.
- Då det finns en liten ökad risk för venös tromboembolism (VTE) bör kombinerade hormonella preventivmetoder i första hand rekommenderas till kvinnor med akne, som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för VTE (rekommendationsgrad A).
- Hormonbehandlingen bör kombineras med komedolytiskt medel (adapalen).

Biverkningar

- Risken för VTE sammanhänger med den östrogena komponenten (etinylestradiol) i kombinerad hormonell antikonception.
- VTE-risken är även beroende på ingående gestagen och förefaller högre med de kombinationer som innehåller cyproteronacetat, drospirenon och desogestrel jämfört med kombinationer som innehåller levonorgestrel.
- De viktigaste riskerna för VTE är tidigare genomgången VTE eller VTE hos förstegradssläktingar. För mer information om riskfaktorer för VTE hänvisas till Antikonception, Behandlingsrekommendationer från Läke-medelsverket 2014 (www.lakemedelsverket.se).

Isotretinoinbehandling

Isotretinoin är fosterskadande och får endast förskrivas av hudläkare.

Verkningsmekanism

Isotretinoin är en fysiologisk metabolit av vitamin A och förekommer endogen i mycket låga vävnadskoncentrationer. I terapeutiska doser omvandlas det bland annat till tretinoin (all-trans vitamin A-syra), som är den mest aktiva A-vitaminmetaboliten. Isotretinoin är det enda preparat för aknebehandling som påverkar alla de fyra patogenetiska faktorerna för akne.

Klinisk effekt

Isotretinoin anses vara det mest effektiva läkemedlet för behandling av svår akne och det enda som kan framkalla längre tids remission eller utläkning. 80–85 % av patienterna blir fria eller nästan fria från akne efter 4–8 månaders behandling. Recidiv förekommer hos upp till 30 % av patienterna,

oftast inom två år efter behandlingen. Risken för recidiv är större med lägre kumulativ dos, vid förekomst av blåakne och vid akne som kvarstår eller debuterar efter 20–25-årsåldern (*acne tarda*). I regel räcker lokalbehandling vid recidiv men vid behov av systembehandling kan isotretinoinbehandling upprepas.

”Oavsett behandling är depression vanligare vid svår akne”

Dosering

I normalfallet är 0,5 mg/kg/dag en lämplig startdos som kan ökas efter tolerans till 1,0 mg/kg/dag.

Med en startdos på 0,2 mg/kg/dag minskar risken för biverkningar i form av mukokutan torrhet, muskelvärk och övergående exacerbation av aknen, men behandlingstiden behöver då förlängas.

En kumulativ dos på 120–150 mg/kg eftersträvas för att minska recidivrisken. Läkemedlet ska intas tillsammans med mat som innehåller fett.

Biverkningar

Isotretinoin är starkt teratogent och exponering under graviditet kan leda till allvarliga fosterskador.

Den vanligaste biverkningen är mukokutan torrhet som är dosberoende och oftast tolerabel. Besvären är reversibla och avklingar efter avslutad behandling.

Ökad skörhet och ökad känslighet i huden för irriterande medel och solljus kan förekomma.

Andra vanliga biverkningar är huvud-, led- och muskelvärk, särskilt i början av behandlingen, vilket bör föranleda råd om försiktighet med hård fysisk träning.

Leverprover och lipidstatus bör kontrolleras före och under behandlingen på grund av risk för hepatotoxicitet och hyperlipidemi.

Depression och suicid har förekommit under isotretinoinbehandling men ett kausalsamband har aldrig påvisats på gruppnivå. Depression är långt ifrån ovanligt i de åldrar de flesta aknepatienter befinner sig i (övre tonåren och början av vuxenlivet). Oavsett behandling är depression vanligare vid svår akne. Det är därför viktigt med skärpt uppmärksamhet avseende psykisk ohälsa vid behandling av patienter med svår akne.

En association mellan isotretinoin och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) har föreslagits, men ett kausalt samband har hittills inte påvisats på ett övertygande sätt.

Samtidigt intag av A-vitamin (vanliga vitaminpiller) ska undvikas. Isotretinoin får ej kombineras med tetracykliner på grund av risk för intrakraniell tryckstegring.

På grund av den fosterskadande effekten får inte bloddonation ske under behandling med isotretinoin.

I sällsynta fall kan en patient som påbörjar behandling med isotretinoin utveckla fulminant akne, särskilt om den initiala isotretinoin dosen är hög.

Användningsområde

Den godkända indikationen är svåra former av akne (till exempel nodulär eller nodulocystisk akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) hos personer tolv år eller äldre, som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

Även om annan behandling ska ha prövats, kan tidig insättning av isotretinoin övervägas vid vissa svårare former av akne (rekommendationsgrad D).

Kontraindikationer och försiktighet avseende graviditet och amning

Isotretinoin är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller ammar samt för kvinnor i barnafödande ålder, såvida de inte använder effektiv antikonception. Isotretinoin är teratogent och graviditet ska uteslutas innan behandling initieras. Om inte högeffektiv preventivmetod används bör upprepade graviditetstester tas under och efter avslutad behandling.

Det finns särskilt informationsmaterial för förskrivare, patienter och apotekspersonal. Det rekommenderas att isotretinoin förskrivs till kvinnor i barnafödande åldrar endast för 30 dagars förbrukning i taget. Läkemedlet bör lämnas ut från apotek inom sju dagar efter förskrivningstillfället och genomfört graviditetstest.

Antikonception

Under pågående behandling med isotretinoin ska högeffektiv antikonception användas (till exempel kopparspiral eller hormonella metoder, dock inte minipiller som ger otillräckligt skydd).

- En kvinna som har en fungerande effektiv preventivmetod som hon trivs med kan fortsätta med den. Vikten av särskilt god följsamhet vad gäller tablettintag måste påpekas.
- Vid nyinsättning rekommenderas en långverkande metod med liten risk för användarfel (till exempel kopparspiral). Hormonspiral eller p-stav är långverkande högeffektiva metoder som kan övervägas, men det kan inte uteslutas att dessa metoder kan ha negativ effekt på akne när isotretinoinbehandlingen har satts ut.
- Kombinerad hormonell preventivmetod kan väljas till kvinna som saknar riskfaktorer för VTE. Preparat innehållande gestagenerna drospirenon eller desogestrel är att föredra, på grund av bättre effekt på akne jämfört med kombinerad hormonell metod som innehåller levonorgestrel (rekommendationsgrad B).

- Om antikonception påbörjas vid mens är den omedelbart effektiv. Antikonception ska fortsätta minst en månad efter avslutad isotretinoinbehandling.

”Det saknas stöd för att rekommendera UV-behandling vid akne”

Fulminant akne och isotretinoinbehandling

Vid fulminant akne rekommenderas akut remiss till hudläkare. Misstänkt provocerande läkemedel (till exempel isotretinoin, tetracyklin, erytromycin) sätts ut. Antiinflammatorisk behandling med prednisolon 0,5–1,0 mg/kg/dag ges, och bör reduceras långsamt på grund av recidivrisk vid snabbt avslutande av behandling (rekommendationsgrad C). När den akuta inflammationen i huden är under kontroll (vilket i regel tar 3–4 veckor) sätts isotretinoin in på samma sätt som vid nodulocystisk akne. Prednisolonbehandlingen kan behöva pågå några månader.

Fototerapi

Olika former av fototerapi har prövats mot mild till medelsvår akne, till exempel ultraviolet (UV-) strålning, blått och/eller rött ljus, olika former av laser och IPL (intensivt pulsljus), samt fotodynamisk behandling.

Det saknas stöd för att rekommendera UV-behandling.

Fotodynamisk behandling kan minska antalet inflammatoriska lesioner, men biverkningar som smärta, tillfällig försämring med pustler, erytem och svullnad har ofta rapporterats och därför har metoden inte kommit i allmänt bruk (rekommendationsgrad B). De studier som undersökt övriga fototerapier vid akne är ofta små, med en kort uppföljningstid och motsägelsefulla resultat (rekommendationsgrad C).

Vitamin B5

I reklam, framför allt på internet, marknadsförs vitamin B5 som behandling för ”oren” hud och pormaskar. Kontrollerade studier av effekten av vitamin B5 på akne saknas. Sådana preparat kan därför inte rekommenderas.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Följande system för kvalitetsgradering av evidens används i behandlingsrekommendationen:

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net>)

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c ”Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c ”Utfallsstudier” (*”Outcomes Research”*)
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Docent, överläkare Bo Aronsson
Folkhälsomyndigheten
171 82 Solna

Docent, överläkare Harry Beitner
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Docent, hudspecialist Mats Berg
Skindoc, hudsjukvård och hudkirurgi
Svärdvägen 11
182 33 Danderyd

Leg. apotekare Carin Bergquist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Biträdande smittskyddsläkare Lars Blad
Smittskyddsläkarföreningen/Smittskyddsenheten
Landstinget Västernorrland
864 31 Matfors

Docent Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Charlotta Edlund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Desiree Wiegleb Edström
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Dr, PhD Gunilla Sjölin-Forsberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Christian Giske
Klinisk mikrobiologi L2:02
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Nils Hamnerius
Hudkliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Leg. apotekare, PhD Lena Håkansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Jussi Jokinen
Centrum för psykiatri
Karolinska Universitetssjukhuset,
171 76 Stockholm

Farm. kand. Lotta Lindqvist
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Håkan Mobacken
Karin Boyes gata 7
411 11 Göteborg

Professor Sigvard Mölstedt
Clinical Research Center
Lunds universitet
221 84 Lund

Professor, specialistläkare Viveca Odling
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Cristina Oprica
Karolinska Institutet
Institutionen för klinisk forskning och utbildning/
Hudkliniken, Södersjukhuset
171 77 Stockholm

Professor, överläkare Inger Sundström-Poromaa
Akademiska sjukhuset
Kvinnokliniken
751 85 Uppsala

Dr Åke Svensson
Hudkliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Professor, överläkare Carl-Fredrik Wahlgren
Hudkliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Docent Christina Åhrén
Regionala Strama
Hälso- och sjukvårdsavdelningen, Regionkansliet
Västra Götalandsregionen
Regionens Hus
405 44 Göteborg



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se