

Terapia topica dell'acne

Nevena Skroza

UOC di Dermatologia "Daniele Innocenzi", Sapienza Università di Roma, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Polo Pontino

L'acne è una patologia infiammatoria dell'unità pilo-sebacea ad eziologia multifattoriale, di frequente osservazione, che può coinvolgere fino al 70-80% degli adolescenti e dei giovani adulti. I principali meccanismi patogenetici che influenzano la sua insorgenza ed evoluzione sono rappresentati da: 1) aumentata attività delle ghiandole sebacee (seborrea), 2) disturbo di cheratinizzazione dell'infrainfundibulo, 3) aumentata proliferazione del *Propionibacterium acnes* ed, infine, 4) infiammazione. Ciascuno di questi quattro momenti può chiaramente rappresentare il target di un trattamento specifico e può condurre a due principali tipi di lesione: non infiammatorie come i comedoni, aperti e chiusi (punti neri e punti bianchi) e infiammatorie come la papula, la pustola, il nodulo, e le lesioni cistiche. L'acne è caratterizzata da un polimorfismo lesionale ed evolutivo, essendo presenti contemporaneamente, ed in sedi differenti, diversi tipi di lesione. L'acne si presenta con un'ampia varietà di forme cliniche di cui esistono diverse classificazioni; quella più valida, proposta dalla *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne (GA)*, si basa sulla gravità e sul tipo di lesione predominante. Secondo tali criteri l'acne viene distinta in tre forme principali: lieve (comedonica e papulo-pustolosa con pochi elementi) (Fig. 1); intermedia (papulo-pustolosa con numerosi elementi e nodulo-cistica con poche lesioni); grave (nodulo-cistica con molte lesioni e/o conglobata). Secondo le più recenti linee guida proposte dalla GA, ad ogni specifica forma di acne deve corrispondere un adeguato trattamento, equivalente ad un definito algoritmo terapeutico che prevede l'impiego di farmaci topici e sistemici di prima e di seconda scelta. Essendo l'acne un disordine a patogenesi multifattoriale, il trattamento più efficace è quello che agisce sul maggior numero di fattori patogenetici, pertanto un trattamento di tipo combinato. Le formulazioni topiche più frequentemente utilizzate includono potenti agenti cheratolitici, come i retinoidi topici, gli alfa-idrossi acidi, l'acido salicilico e l'acido azelaico ed agenti antimicrobici come il benzoil perossido e gli antibiotici topici. Nelle forme lievi di acne con prevalenza di lesioni non infiammatorie il trattamento più indicato è

quello topico ed è costituito dai cosiddetti agenti cheratolitici, il cui target principale è costituito dal disturbo di cheratinizzazione. I retinoidi topici rappresentano i farmaci di prima scelta; a questi, qualora siano presenti anche lesioni infiammatorie (papule e pustole), può essere associato un antimicrobico topico.

Gli antimicrobici topici (benzoil perossido e gli antibiotici topici) sono più comunemente utilizzati nel trattamento dell'acne lieve e intermedia. Il benzoil perossido è un potente battericida la cui efficacia nella terapia dell'acne è nota da tempo. Il suo meccanismo d'azione di tipo antibatterico è primariamente legato ad una potente attività ossidante. All'azione antimicrobica diretta si associano quella anticomedogena ed antinfiammatoria, meno rilevanti rispetto alla prima, legate alla diminuita densità follicolare del *P. acnes* ed alla ridotta produzione di acidi grassi liberi (del 40% circa) e di molecole proinfiammatorie. Il benzoil perossido è disponibile in diverse concentrazioni (1-5 al 10%) ed in diverse formulazioni, che includono creme, soluzioni e gel. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati dalle dermatiti irritative, dalla secchezza cutanea (dose-dipendenti), dalla depigmentazione e, solo occasionalmente, da dermatiti allergiche da contatto.

Gli antibiotici topici, il cui impiego nella terapia dell'acne è stato introdotto più di vent'anni fa, rappresentano insieme al benzoil perossido e all'acido azelaico i farmaci di prima scelta nel trattamento delle forme di acne lieve papulo-pustolosa¹.

L'utilizzo degli antibiotici topici nella terapia dell'acne infiammatoria di grado lieve è legato alla loro proprietà batteriostatica e battericida, grazie alle quali ostacolano la proliferazione del *P. acnes*, bacillo anaerobio saprofito dell'infundibulo del follicolo sebaceo, ritenuto responsabile dell'infiammazione follicolare. La diminuita carica di questo batterio in corso di terapia all'interno del follicolo comporta una ridotta liberazione di molecole proinfiammatorie e di acidi grassi liberi, che di per sé hanno un'azione proinfiammatoria e comedogena. Anche gli antibiotici topici sono, quindi, dotati di un effetto antimicrobico indiretto derivante dall'azione antimicrobica



Figura 1
Acne comedonica del volto, paziente in trattamento con retinoidi topici. A. Prima del trattamento. B. Dopo 1 mese di terapia.



Figura 2
Acne lieve papulo-pustulosa del volto, paziente in trattamento con terapia topica combinata a base di retinoide e antimicrobico. A. Prima del trattamento. B. Dopo un mese di terapia.

diretta sul *P. acnes*. Oltre ad esercitare un'azione antimicrobica, antinfiammatoria indiretta ed anticomedogena indiretta, gli antibiotici topici sono, infine, dotati di un effetto antinfiammatorio diretto esercitato soprattutto attraverso l'inibizione della chemiotassi leucocitaria (PMN)².

La clindamicina e l'eritromicina sono gli antibiotici topici più comunemente utilizzati nel trattamento dell'acne papulo-pustulosa di grado lieve (Fig. 2)³. L'utilizzo degli antibiotici topici può associarsi ad effetti collaterali irritativi o allergici sotto forma di eritema, esfoliazione, prurito e secchezza cutanea; particolare attenzione va però rivolta alla possibile insorgenza di una resistenza batterica e di una cross-resistenza, la cui frequenza è progressivamente aumentata negli ultimi 20 anni a causa dell'impiego diffuso e prolungato di queste molecole. Per tale motivo il trattamento dell'acne con antibiotici topici dovrebbe essere limitato ad un periodo di 6-8 settimane e, soprattutto, questi prodotti non dovrebbero essere utilizzati in monoterapia¹. L'applicazione di eritromicina e clindamicina, come suggerisce il più recente algoritmo terapeutico¹, dovrebbe essere associata a quella di formulazioni topiche a base di retinoidi, acido aze-

laico (acido azelaico 15% e clindamicina 1%) e benzoil perossido (clindamicina 1% e benzoil perossido 5%)⁴, nel tentativo di incrementare l'efficacia del trattamento, accelerare i tempi di guarigione e ridurre il rischio di effetti collaterali.

Gli antimicrobici topici sono indicati nel trattamento dell'acne lieve, associati ai retinoidi topici, i quali ne aumentano l'efficacia, facilitandone la penetrazione. L'associazione di benzoil perossido e antibiotici topici aumenta l'effetto battericida e riduce la possibilità di sviluppo della resistenza batterica.

Inoltre, il benzoil perossido insieme ai retinoidi topici è indicato nel trattamento dell'acne intermedia associato alla terapia con antibiotici sistemici, mentre per un forte rischio di sviluppo di resistenza batterica antibiotici topici vanno associati alla terapia antibiotica sistemica con particolare cautela nell'acne intermedia.

Particolare interesse è stato dedicato dall'uso combinato di formulazioni topiche a base di antibiotici e retinoidi (eritromicina 2% e tretinoina 0,05%; eritromicina 4% e tretinoina 0,025%; clindamicina fosfato 0,01% e tretinoina 0,025%; clindamicina 1% e adapalene gel 0,1%)⁵. La

terapia combinata a base di antibiotici e retinoidi topici agisce su tre dei principali fattori patogenetici dell'acne (disturbo di cheratinizzazione dell'infundibolo, proliferazione del *P. acnes* ed infiammazione) e risulta più efficace nel ridurre il numero di lesioni (infiammatorie e non) rispetto agli stessi principi attivi usati singolarmente¹.

I retinoidi topici, inoltre, aumentando il turnover dell'epitelio follicolare, permettono ad una maggiore concentrazione di antibiotico di raggiungere il lume del follicolo, dove risiede il *P. acnes*, potenziandone l'effetto antimicrobico. Agendo più efficacemente e limitando i tempi di trattamento, la terapia combinata riduce il rischio di insorgenza di una resistenza batterica.

Non va, infine, trascurata la terapia di mantenimento dell'acne, che ha lo scopo di evitare delle recidive e nella quale trovano indicazione i retinoidi topici, eventualmente da associare al benzoil perossido.

Uno dei più comuni problemi che il dermatologo è costretto ad affrontare nella cura del paziente acneico è rappresentato dall'irritazione provocata da alcune delle formulazioni topiche. Essendo il veicolo uno dei principali fattori in grado di regolare la biodisponibilità e, quindi, il potenziale irritativo, la sua scelta è spesso importante quanto quella del principio attivo stesso. Una buona conoscenza dei vantaggi offerti da alcuni veicoli e formulazioni topiche può facilitare la scelta terapeutica, indirizzando il clinico verso un prodotto comunque

efficace ma meno irritante. Nuove strategie di rilascio transepidermico sono attualmente oggetto di interesse al fine di migliorare l'assorbimento percutaneo (PCA) di alcuni agenti antiacne, incrementandone la biodisponibilità locale, riducendone gli effetti collaterali e migliorando di conseguenza la compliance del paziente alla terapia.

Bibliografia

- ¹ Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*. J Am Acad Dermatol 2003;49(1 Suppl):S1-37.
- ² Toyoda M, Morohashi M. *An overview of topical antibiotics for acne treatment*. Dermatology 1998;196:130-4.
- ³ Eady EA, Cove JH, Joanes DN, et al. *Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris: a critical evaluation for the literature on their clinical benefit and comparative efficacy*. J Dermatol Treat 1990;1:215-26.
- ⁴ Del Rosso JQ, Tanghetti E. *The clinical impact of vehicle technology using a patented formulation of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% gel: comparative assessments of skin tolerability and evaluation of combination use with a topical retinoid*. J Drugs Dermatol 2006;5:160-4.
- ⁵ Zouboulis CHC, Derumeaux L, Decroix J, et al. *A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris*. Br J Dermatol 2000;143:498-505.

Key-messages

- L'acne colpisce l'unità pilo-sebacea e riconosce un'etiologia multifattoriale
- Distinguiamo quattro momenti patogenetici: 1) seborrea; 2) ipercheratinizzazione dell'infundibolo; 3) proliferazione del *Propionibacterium acnes*; 4) infiammazione
- Due quadri lesionali: lesioni non infiammatorie (comedoni chiusi e aperti) e infiammatorie (papule, pustole, noduli, cisti)
- Classificazione secondo la *Global Alliance to improve outcomes in Acne* in lieve, intermedia e severa
- Terapia topica: cheratolitici (retinoidi topici, alfa idrossiacidi, acido azelaico e acido salicilico); antimicrobici (antibiotici topici e benzoilperossido)
- Gli antibiotici topici non vanno applicati in monoterapia e non più di 6-8 settimane per evitare fenomeni di resistenza batterica
- La terapia dovrebbe agire contemporaneamente su più fattori patogenetici, associando prodotti topici in maniera personalizzata secondo gli schemi
- Importanza della terapia di mantenimento (retinoidi topici e/o benzoil perossido)
- Nuove strategie di rilascio transepidermico