

## Terapia sistemica dell'acne

**Mauro Barbareschi, Susanna Benardon**

Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La terapia sistemica dell'acne si propone di migliorare l'aspetto clinico del paziente e di evitare esiti cicatriziali. In particolare, richiedono una terapia sistemica le forme di acne intermedia e severa.

A questo proposito risulta utile riferirsi all'algoritmo terapeutico formulato dalla *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* (Fig. 1).

Esistono diverse opzioni terapeutiche. Di seguito verranno descritte l'antibioticoterapia, la terapia con isotretinoina e la terapia ormonale.

### Antibioticoterapia sistemica




L'uso degli antibiotici sistemici sfrutta sia l'effetto antibatterico sia l'effetto antinfiammatorio. Attualmente gli antibiotici più impiegati sono le tetracicline e i macrolidi.

### Tetracicline

Sono gli antibiotici più frequentemente utilizzati. Tutte presentano attività sia di tipo batteriostatico sia di tipo battericida.

Tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, dimetilclorotetraciclina e metaciclina appartengono alle tetracicline di prima generazione. Doxiciclina, limeciclina e minociclina appartengono alle tetracicline di seconda generazione. Queste ultime sono in grado di ridurre le lesioni infiammatorie del 35-75% e quelle non infiammatorie del 23-60%. Mostrano inoltre migliori proprietà farmacocinetiche:

- maggior assorbimento dopo somministrazione orale (90% contro il 30-40% di quelle di prima generazione);
- maggior penetrazione tissutale;
- eliminazione più lenta rispetto a quelle di prima generazione.

	Lieve	Moderata	Severa
			
	<b>Comedonica</b>	<b>Papulo-pustolosa</b>	<b>Nodulare</b>
<b>Prima scelta</b>	Retinoidi topici	Retinoidi topici + antimicrobici topici	Antibiotici orali + retinoidi topici ± BPO
<b>Seconda scelta</b>	Alt. retinoidi topici/ acido azelaico/ acido salicilico	Alt. retinoidi topici + alt. antimicrobici topici o acido azelaico	Isotretinoina orale o alt. antibiotici orali + alt. retinoidi topici ± BPO/acido azelaico
<b>Alternativa per donne</b>	Vedi terapia di prima scelta	Vedi terapia di prima scelta	Antiandrogeni orali + ret. topici/ acido azelaico ± antimicrobici topici
<b>Mantenimento</b>	<b>Retinoidi topici</b>		<b>Retinoidi topici ± BPO</b>

**Figura 1**

Algoritmo della terapia dell'acne

Gli effetti collaterali più frequenti associati all'uso delle tetracicline sono: disturbi gastrointestinali, fotosensibilità, cefalea, vertigini. Sono controindicate nei bambini, in cui possono causare alterazioni cromatiche dei denti e ritardo di crescita, e in gravidanza, in quanto possono inibire l'accrescimento scheletrico fetale e portare a pigmentazione persistente dei denti.

### **Metaciclina**

La biodisponibilità è migliore a digiuno e lontano dai pasti: la presenza di latticini, antiacidi (Mg e Al), sali di ferro e calcio possono ridurre l'assorbimento gastroenterico. Essendo metabolizzata a livello epatico e renale va somministrata con attenzione in soggetti affetti da insufficienza di questi organi. Effetti avversi documentati sono: disturbi gastroenterici, eruzioni cutanee, reazioni di ipersensibilità e, in rarissimi casi, alterazioni ematologiche (anemia emolitica, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia).

### **Minociclina**

L'uso di tale farmaco dovrebbe essere valutato con attenzione a causa delle gravi, benché rare, reazioni avverse descritte in letteratura. Oltre agli effetti collaterali comuni a tutte le tetracicline può infatti essere responsabile della comparsa di quadri estremamente gravi quali: *pseudotumor cerebri*, lupus eritematoso sistemico (LES), poliartrite nodosa (PAN), epatite autoimmune, sindrome da ipersensibilità, reazioni simili alla malattia da siero, sindrome di Sweet, polmonite eosinofila e una vasculite anti-mieloperossidasi (p-ANCA) positiva, disturbi vestibolari, iperpigmentazione bluastro della cute.

### **Doxiciclina**

È fotosensibilizzante, e per tale motivo è consigliabile non prescrivere questo antibiotico durante il periodo estivo. La severità degli effetti fototossici è correlata alla dose del farmaco, al grado di fotosensibilità della cute del paziente e all'intensità dei raggi ultravioletti.

### **Limeciclina**

È frequentemente usata nel trattamento delle forme infiammatorie intermedie e severe di acne. L'assorbimento gastroenterico della limeciclina è rapido e non influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo. I livelli plasmatici efficaci sono raggiunti entro un'ora dalla somministrazione del farmaco e l'emivita plasmatica è di circa 10 ore. Tra gli effetti collaterali si ritrovano disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche, tuttavia sembra essere l'antibiotico meglio tollerato dalla maggior parte dei pazienti.

## **Macrolidi e clindamicina**

### **Eritromicina**

Il tempo di dimezzamento di questo antibiotico rispetto

alle tetracicline è molto più breve, e ciò rende necessarie più somministrazioni giornaliere. Inoltre, ha una bassa tollerabilità gastrointestinale e presenta interazioni con numerosi farmaci. Tutte queste peculiarità possono portare a una bassa *compliance* del paziente. Sono frequenti le resistenze batteriche da parte del *Propionibacterium acnes*.

### **Azitromicina**

Rispetto all'eritromicina presenta uno spettro più ampio, un maggior assorbimento, che non sembra influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo né dall'età del paziente, e una più lunga emivita. Confrontando questo antibiotico con altri della stessa classe, si rilevano migliori capacità di concentrazione nei tessuti e più elevate concentrazioni intracellulari. È un farmaco utilizzabile anche in pazienti affetti da disfunzioni epatiche e renali, senza bisogno di modificare regime terapeutico e dosaggio. Non è fotosensibilizzante.

### **Roxitromicina**

Presenta un profilo farmacocinetico persino migliore dell'azitromicina.

### **Clindamicina**

È una possibile alternativa, ma è generalmente usata nella terapia antimicrobica topica.

## **Sulfonamidi e trimetoprim**

Sono antibiotici che inducono rapidamente una resistenza batterica, oltre a reazioni allergiche, disturbi gastroenterici, disfunzioni renali e tossicità midollare.

Non tutti gli acneici trattati con antibiotici ottengono un miglioramento. Secondo alcuni dati, circa il 10% non risponde alla terapia o mostra una ricaduta durante il trattamento.

Nel corso degli anni si è osservata una crescente antibioticoresistenza dei ceppi di *P. acnes*. L'antibioticoresistenza può insorgere *de novo* oppure derivare dalla selezione di ceppi batterici resistenti preesistenti. La resistenza alla tetraciclina sembra essere meno frequente rispetto a quella verso l'eritromicina e la clindamicina.

I fattori in grado di favorire l'antibioticoresistenza sono:

- terapia prolungata (durata maggiore di 12-18 settimane);
- cicli ripetuti di antibiotico terapia sistemica;
- scarsa *compliance* da parte del paziente;
- possibile trasmissione di ceppi resistenti da soggetto a soggetto.

Le cicline di seconda generazione (soprattutto limeciclina e doxiciclina) sono state indicate come antibiotici di prima scelta nel trattamento dell'acne di grado intermedio-severo. La minociclina è da considerarsi una

seconda scelta, mentre le cicline di prima generazione possono essere prescritte come terza scelta.

I dosaggi adeguati per il trattamento dell'acne sono riportati in Tabella I.

**TABELLA I**  
**Dosaggi adeguati per il trattamento dell'acne**

Limeciclina	300/600 mg/die
Doxiciclina	100/200 mg/die
Minociclina	100/200 mg/die

La terapia antibiotica sistemica, con i sovracitati dosaggi, dovrebbe essere prescritta per almeno 3 mesi. È consigliabile associare una terapia locale con retinoidi topici o al benzoin perossido, con lo scopo di aumentarne l'efficacia. Questi stessi farmaci topici dovranno poi essere usati per la terapia di mantenimento, che dovrebbe durare dai 6 ai 12 mesi dopo aver ottenuto una riduzione del 90% delle lesioni acneiche iniziali. Farmaci di seconda scelta nella terapia di mantenimento sono l'acido azelaico e l'acido salicilico.

## Isotretinoina orale

I derivati della vitamina A, come isotretinoina, fanno parte della famiglia dei retinoidi.

Questo farmaco agisce

- inibendo la proliferazione e la differenziazione dei sebociti;
- riducendo il volume delle ghiandole sebacee e portando a una minor produzione di sebo;
- inibendo la proliferazione e favorendo la differenziazione dei cheratinociti del dotto follicolare;
- inibendo indirettamente la proliferazione del *P. acnes*.

L'isotretinoina è indicata nel trattamento di forme gravi di acne nodulo-cistica e conglobata, nel trattamento dell'*acne fulminans* e nelle follicoliti da Gram-negativi.

Prima dell'inizio della terapia è necessaria un'attenta anamnesi volta a escludere la positività per malattie cardiovascolari aterosclerotiche, malattie metaboliche, malattie epatiche, malattie intestinali e oculari.

È inoltre indispensabile l'esecuzione di esami di laboratorio:

- esame emocromocitometrico con formula leucocitaria;
- glicemia;
- colesterolo totale e frazionato e trigliceridi;
- bilirubina totale e frazionata, transaminasi, gamma-glutamyl-transpeptidasi, fosfatasi alcalina, lattico deidrogenasi, amilasi;
- test di gravidanza;
- urine.

La somministrazione deve avvenire in contemporanea all'assunzione di cibo, in un'unica somministrazione quotidiana. Il dosaggio iniziale è compreso tra 0,5-0,7 mg/kg/die e può essere aumentato fino a 1 mg/kg/die.

La durata della terapia è in genere di 3-6 mesi. In questo periodo è necessario visitare il paziente ogni 4 settimane, e in tali occasioni andrebbero ripetuti gli iniziali esami di laboratorio.

Dato l'effetto teratogeno dell'isotretinoina, nelle donne fertili deve essere sempre associata una terapia con estrogeni e progestinici, da iniziare un mese prima dell'inizio della terapia con isotretinoina e da continuare almeno per un mese dopo la sospensione del retinoide. A tutti i pazienti è fatto divieto di donare il sangue durante la terapia e per il mese successivo alla sospensione del trattamento.

L'impiego di acido salicilico ad alti dosaggi contemporaneo all'isotretinoina dovrebbe essere evitato per la potenziale miotossicità. Va evitata inoltre l'associazione con altri retinoidi orali e con le tetracicline (possono causare ipertensione endocranica benigna).

Gli effetti collaterali cutanei, annessiali e mucosi sono prevedibili, dose-dipendenti e reversibili con la sospensione del farmaco, mentre gli effetti collaterali sistemici sono meno prevedibili ma anche meno frequenti (Tab. II).

## Terapia ormonale

La terapia ormonale è un'opzione terapeutica nelle donne: l'obiettivo è ostacolare l'effetto degli ormoni androgeni a livello delle ghiandole sebacee. I test di screening per l'iperandrogenismo, che comprendono il dosaggio dei livelli sierici di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), testosterone totale, testosterone libero, *Sex Hormon Binding Protein*, androstenedione, diidrotestosterone, 17OH-progesterone, prolattina e rapporto luteotropina/follitropina (LH/FSH), devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia.

## Contraccettivi orali

I contraccettivi orali hanno dimostrato di ridurre di più del 50% le lesioni acneiche in soggetti femminili. Quelli contenenti progestinici di terza generazione, come il norgestimato, il drospirenone e il clormadinone, sono da preferirsi per il trattamento dell'acne, poiché hanno una bassa azione androgeno-mimetica (che potrebbe favorire il peggioramento del quadro cutaneo).

## Antiandrogeni

### *Spirolattone*

Il trattamento si inizia con dosi basse, 25-50 mg/die, per poi passare a dosi di mantenimento di 25-200 mg/die. I primi effetti positivi sulla paziente sono in genere apprezzabili dopo 3 mesi.

**TABELLA II**

Effetti collaterali cutanei, annessiali e mucosi	Effetti collaterali sistemici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cheilite (95%)</li> <li>• Dermatite al volto (67%)</li> <li>• Vestibolite/epistassi (55%)</li> <li>• Blefarite-congiuntivite (30%)</li> <li>• Eczema nummulare (7%)</li> <li>• Follicoliti (7%)</li> <li>• Xerosi cutanea (7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artromialgie asimmetriche, lievi, migranti sono riferite dal 15-40% dei pazienti</li> <li>• Cefalea è riferita dal 30-40% dei pazienti</li> <li>• Depressione dell'umore molto rara</li> <li>• Teratogenità, soprattutto se l'assunzione del farmaco avviene nei primi 3-4 mesi di gravidanza. L'<i>isotretinoin embriopathy</i> comprende microcefalia, idrocefalo, malformazioni del cranio e delle ossa del massiccio facciale, malformazione dell'orecchio esterno e interno, malformazioni vascolari e cardiache soprattutto dell'arco aortico, aplasia timica, focomelia</li> <li>• Alterazioni degli esami di laboratorio: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e aumento delle fosfochinasi sono le più frequenti</li> </ul>

### Ciproterone acetato

Va somministrato nelle dosi di 50-100 mg/die nei primi 10 giorni di ciclo mestruale. Con o senza l'etinilestradiolo (50 µg) ha mostrato di ridurre l'acne nel 75-90% delle pazienti con iperandrogenismo.

### Flutamida

Dosi di 250 mg due volte al giorno e associate a contraccettivi orali hanno dimostrato buoni effetti nel trattamento dell'acne.

Tutti gli antiandrogeni sono teratogeni e quindi controindicati in gravidanza.

### Glucocorticoidi

Sono da utilizzare in donne e uomini con elevati livelli sierici di DHEAS o con deficit della 11 o 21-idrossilasi, per poche settimane, nelle forme di acne intermedia-severa. La dose prevista è 2,5-5 mg di prednisone o 0,25-0,75 mg di desametasone. Si utilizzano anche nel trattamento dell'*acne fulminans*.

### Antibiotici

I principi attivi di prima scelta appartengono alla famiglia delle tetracicline: minociclina, doxiciclina, metaciclina, limeciclina. Sono controindicati nei bambini e in gravidanza. I principi attivi, appartenenti alla famiglia dei macrolidi, quale ad esempio l'azitromicina, rappresentano, invece, la seconda scelta. Un problema, noto da tempo, è la resistenza che alcuni ceppi di *P. acnes* hanno sviluppato nei confronti di alcune molecole antibiotiche. Di norma l'antibioticoterapia è consigliata per un periodo di 6-8 settimane fino a un massimo di 3 mesi.

### Terapia endocrina

Indicata solo nelle donne e nei casi in cui sono presenti anomalie ormonali dovute a una disfunzione ovarica o surrenalica. I principi attivi più comuni sono: ciproterone

acetato, anche in combinazione con estradiolo, spironolattone e la flutamida. Per quanto riguarda i contraccettivi orali, si segnalano le combinazioni di estrogeni con i progestinici terza generazione, caratterizzati da una bassa attività androgenomimetica. I corticosteroidi si utilizzano solo in casi selezionati in cui è presente iperandrogenismo surrenalico. Sono somministrati per breve periodo per inibirne la funzionalità ghiandolare e limitare di conseguenza la produzione di androgeni.

### Isotretinoina

Trattamento di scelta nelle forme gravi di acne resistenti alla terapia antibiotica sistemica. La prescrizione deve essere effettuata rigorosamente dallo specialista dermatologo, il quale ha il compito di informare i pazienti su indicazioni e controindicazioni. Il farmaco, per i suoi noti effetti teratogeni, è controindicato in gravidanza, e la prescrizione in una donna in età fertile è possibile ma secondo precise regole: la terapia viene iniziata dopo aver escluso una gravidanza e un mese dopo che è stata iniziata terapia anticoncezionale, la quale dovrà essere continuata per tutta la durata del trattamento e per un mese dopo la sospensione della terapia con isotretinoina. Inoltre, durante la terapia la donna deve eseguire mensilmente il test di gravidanza. Il farmaco è eliminato attraverso il fegato, e in corso di terapia è frequente il riscontro di un aumento transitorio dei valori ematici di colesterolo, trigliceridi e di funzionalità epatica. Il dosaggio del farmaco viene stabilito in base al peso corporeo, e la somministrazione viene consigliata per un periodo di 3-6 mesi.

### Bibliografia di riferimento

Innocenzi D, Italian Acne Board. *Acne: aspetti clinico-patologici, terapeutici e cosmetologici*. Milano: Edizioni Medical Books 2009.

Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *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(Suppl.5):1-50.