

Isotretinoin i lågdos effektivt vid akne efter antibiotikakurer

FÄRRE BIVERKNINGAR, STÖRRE PATIENTNÖJDHET OCH LÄGRE KOSTNAD ÄN KONVENTIONELL DOSREGIM

Peroralt isotretinoin (13-cis-vitamin A-syra, ISO), det effektivaste läkemedlet för behandling av svår (nodulocystisk) akne, godkändes i Sverige 1983 (dåvarande handelsnamn Roaccutan).

En alltmer restriktiv inställning till perorala antibiotika i aknebehandling - för att minska risken för resistenta hud- och tarmbakterier - ledde till att Läkemedelsverket 2014 godkände behandling med ISO om akne recidiverat efter sammanlagt 6 månaders antibiotikabehandling [1].

Dessa patienters akne hade inte tidigare uppfyllt kraven på svår akne för ISO-behandling och kontrollerades under flera år med långvariga antibiotikakurer tills sjukdomen ebbat ut. Patienterna har papulopustulös akne med ytliga och djupa papulopustler, öppna och slutna komedoner och ibland enstaka noduli. Målgruppen omfattar tonåringar och vuxna med en kvardröjande tonårsakne eller insjuknande efter 20-25-årsåldern (acne tarda).

Kraftigt ökad ISO-förskrivning efter 2014

ISO är godkänt för svår akne från 12 års ålder. Socialstyrelsens statistik visar inte föreskrivningsdiagnosen, men i åldersskiktet 15-29 år uppskattas att de flesta behandlats på grund av akne [2]. Med sti-



Håkan Mobacken, docent, dermatologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg
● hakan.mobacken@telia.com

gande ålder tillkommer »off label«-behandling av till exempel rosacea.

Totalt förskrevs ISO 2019 till ca 18 400 personer, en ökning sedan 2013 med 98 procent. Gruppen 15-29 år stod 2019 för 75 procent (ca 13 700 personer) av

all förskrivning och hade ökat med 87 procent sedan 2013, året före ändringen. 2013 behandlades fler män än kvinnor, men 2019 dominerade kvinnor; kvinnornas förskrivning hade ökat med 124 procent och männens med 65 procent.

Genom ändringen ISO-behandlas årligen minst 6 000-7 000 patienter med mindre svår akne än de som uppfyllde den tidigare indikationen för behandling.

Dosering av isotretinoin

Läkemedelsverkets rekommendation grundas på erfarenheter från svår inflammatorisk (nodulocystisk) akne [1]. I normalfallet (konventionell dosering) sker starten med 0,5 mg/kg/dag som efter tolerans kan ökas till 1,0 mg/kg/dag. En kumulativ dos på 120-150 mg/kg eftersträvas för att minska risken för recidiv, och behandlingstiden blir oftast 5-8 månader. Samma kumulativa dos gäller om man i stället börjar med 0,2 mg/kg/dag för att minska risken för biverkningar, men då förlängs behandlingstiden.

Samma dosregim oavsett svårighetsgrad?

I dag behandlas i många länder allt fler med måttligt inflammatoriska förändringar (papulopustulös akne) med lägre daglig dos av ISO än vid svår (nodulocystisk) akne. Med lågdos brukar avses 0,2-0,4 mg/kg/dag, som bibehålls under behandling.

I en randomiserad prospektiv öppen studie behandlades 49 patienter med måttligt svår akne under 24 veckor med 0,25-0,4 mg/kg/dag eller konventionell dosering (två grupper, dagligen eller en vecka/månad) [3]. Det var ingen signifikant skillnad mellan resultatet i lågdosgruppen och gruppen med konventionell daglig dosering (ca 85 procents förbättring). Patientnöjdheten var signifikant

högre i lågdosgruppen. Intermittent dosering gav sämst resultat. Frekvensen av biverkningar var 94 procent i konventionella gruppen och 65 procent i lågdosgruppen, framför allt torra läppar och torr hud. Vid uppföljning ett år senare förekom recidiv (åter till utgångsläget) hos 18 procent med lågdos och 13 procent med konventionell dos. Kumulativ dos kan i lågdosgruppen beräknas understiga 75 mg/kg.

I två prospektiva öppna studier med lågdos ISO behandlades 638 patienter med måttligt svår respektive 139 patienter med lindrig-måttligt svår akne [4, 5]. I den första studien behandlades patienterna i 6 månader, med komplett remission eller signifikant förbättring hos 95 procent i åldern 12-20 år och 93 procent i åldern 21-35 år. Kumulativ dos var i medeltal 70 respektive 67 mg/kg. Vid uppföljning efter 4 år sågs recidiv hos 4 procent respektive 6 procent. I den andra studien behandlades patienterna tills akne var läkt plus ytterligare en månad, med kumulativ dos i medeltal 81 mg/kg. Vid uppföljning efter 2 år sågs recidiv hos 9 procent utan relation till ålder, kön, svårighetsgrad eller kumulativ dos.

Det finns också flera fallserier som talar för lågdos-ISO vid måttligt svår akne, men med heterogena studieprotokoll.

Resultaten pekar på att behandling med lågdos-ISO vid papulopustulös akne är effektiv och ger recidiv hos 4-18 procent inom 1-4 år. Vid nodulocystisk akne som behandlats konventionellt uppges 80-85 procent vara fria eller nästan fria från akne efter 4-8 månaders behandling och upp till 30 procent få recidiv inom 1-2 år [1].

För- och nackdelar med lågdos ISO

Mukokutana biverkningar av ISO är dosberoende. Med 1 mg/kg/dag får nästan alla torrhet på läpparna, huden, i näsan och ögonen. Behandlingen upplevs påfrestande men besvären kan lindras med lokala medel och är reversibla efter utsättande. Huvud-, muskel- och ledvärk förekommer, liksom näsblod, rodnad ansiktshud och ljuskänslighet. Dosen 0,25 mg/kg ger inga besvär hos hälften, och lindrigare för dem med besvär [6].

HUVUDBUDSKAP

- Papulopustulös akne, som uppfyller Läkemedelsverkets nya anvisning för behandling med isotretinoin, kan med gott resultat behandlas med lågdos till läkning, och helst ytterligare en månad.
- Fördelar jämfört med konventionell dosering är mindre mukokutana biverkningar, större patientnöjdhet och lägre läkemedelskostnad.
- Behandlingstiden blir längre än med konventionell dosering.
- Isotretinoin är teratogent. Kvinnor i fertil ålder ska ha adekvat antikonception en månad före, under och en månad efter behandlingen.

Foto: Shutterstock/TT



Svår akne. Behandlas med konventionell dosering av isotretinoin.

Övergående uppflamning av pustler uppkom efter några veckor hos 15 procent vid konventionell dosering, hos ca 7 procent med 0,2 mg/kg och 5 procent med 10 mg/dag [7, 8]. Risken ökar om makrokomedoner inte elimineras före behandling.

Läkemedelskostnaden med lågdos blir ca 80 procent lägre, beräknat på en kumulativ dos av 120–150 respektive 70–80 mg/kg.

En nackdel är att behandlingstiden med lågdos oftast blir längre än med konventionell dosering. Den fosterskadande verkan av ISO är inte dosavhängig. Den obligatoriska antikonceptionstiden för kvinnor förlängs, vilket får vägas mot en eventuellt ökad risk för fosterskada.

Diskussion

På 1980-talet visades att 0,1 mg ISO/kg/dag vid svår akne haft lika god effekt efter 4 månader och färre biverkningar jämfört med 0,5 och 1,0 mg/kg, men risken för recidiv är större [9]. Det är därför inte förvånande att 0,2–0,4 mg/kg vid måttligt svår

akne resulterar i hög grad av förbättring, enligt flera studier de senaste åren, och recidivfrekvensen får betecknas som acceptabel jämfört med konventionell dosering av svår akne med recidiv upp till 30 pro-

»Behandling med lågdos-ISO vid mindre svår akne medtages nu i flera riktlinjer.«

cent, oftast inom 1–2 år [1]. Den kumulativa dosen för att uppnå läkning av akne varierar med svårighetsgraden [10]. För att uppnå remission med låg risk för recidiv vid måttligt svår akne räcker det oftast med 65–90 mg/kg [11]. Detta är viktig information för vårdcentraler och pediatriker som remitterar dessa patienter till hudläkare för ställningstagande till ISO, eftersom det på internet finns gott om negativa upplevelser av biverkningar av ISO i konventionell dos som kan verka skrämmande.

Behandling med lågdos-ISO vid mindre svår akne tas nu med i flera riktlinjer. Enligt europeiska evidensbaserade riktlinjer, uppdaterade 2016, kan svår papulopustulös akne behandlas med 0,3–0,5 mg/kg/dag under minst 6 månader [12]. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne instämmer att lägre kumulativa doser (än 120–150 mg/kg) ger utläkning av måttlig akne och adderar tumregeln att behandla till läk-

ning plus en månad [13]. Dansk Dermatologisk Selskabs riktlinje för isotretinoin anger att »vid måttlig akne har lågdosbehandling med 20–40 mg/dag ofta lika bra effekt och remissionsduration som högre doser och betydligt färre biverkningar. Kumulativ dos synes inte så viktig och behandlingen bör pågå ca 6 månader« [14]. En dagsdos på 0,2–0,3 mg/kg under 12 månader har gett utmärkt resultat hos 80 procent av patienter med måttligt inflammatorisk akne [15]. Vid American Academy of Dermatology's senaste fysiska årsmöte (2019) rekommenderades vid snabbt recidiverande måttlig akne 0,25–0,4 mg/kg/dag med färre biverkningar och högre patientnöjdhet än högre doser men jämförbar effekt och recidivfrekvens [16].

Oavsett dosering är ISO starkt teratogent med risk för fosterskador i viktiga organ, och det finns ingen säker lägsta dos. En adekvat antikonception ska uppehållas under en månad före, under och en månad efter behandlingen.

Sammanfattning

Papulopustulös akne som uppfyller Läkemedelsverkets rekommendation för ISO-behandling kan behandlas med lägre dos än nodulocystisk akne, vilket ger färre biverkningar, större patientnöjdhet och lägre läkemedelskostnad. Lågdosregimen är inte användbar vid svår akne, där konventionell dosering ska användas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21117

REFERENSER

1. Behandling av akne – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014;25(4):15–24.
2. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för läkemedel. https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx
3. Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1369–75.
4. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):644–6.
5. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;25(9):1094–8.
6. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010;51(4):248–53.
7. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, et al. Acute acne flare-up following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology*. 2009;218(2):178–80.
8. Yap FB. Safety and efficacy of fixed dose 10 mg daily isotretinoin in treatment for acne vulgaris in Malaysia. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(3):348–52.
9. Jones DH, King K, Miller AJ, et al. A dose-response study of 13-cis retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1983;108(3):333–43.
10. Tan J, Knezevic S, Boyal S, et al. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(1):13–20.
11. Karadag AS, Parish CL, Lambert WC. Isotretinoin in retrospect. *Clin Dermatol*. 2017;35(3):335–9.
12. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–8.
13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–23.
14. Dansk Dermatologisk Selskab (DDS). Retningslinjer. Isotretinoin [citerat 20 apr 2021]. <https://dds.nu/retningslinjer/>
15. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Piquero-Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Clin Cosmetol Invest Dermatol*. 2019;12:943–51.
16. Weiss J. Translating evidence into practice guidelines: isotretinoin guidelines [F 113]. American Academy of Dermatology (AAD) Annual meeting, Washington DC, 1–5 mar 2019. <http://online-digitalpublishing.com/publishing/publication/?m=&l=1&i=566372&p=0&ver=html5>

SUMMARY

Treatment with low-dose isotretinoin is effective for patients with moderate inflammatory acne.

The recommended isotretinoin dose for severe (nodulocystic) acne has for almost 40 years been 0,5–1,0 mg/kg/day reaching a cumulative dose of 120–150 mg/kg.

Moderately severe acne has been treated with long-term systemic antibiotics, which carries a risk for microbial resistance in skin and intestinal flora. The Swedish Medical Products Agency approved in 2014 that patients with acne recurring after oral antibiotics given for at most two 3-month periods can be considered for isotretinoin treatment, but the dose regimen was not changed. These patients have moderate inflammatory acne (papulopustular) and studies over the recent years have shown that treatment with low-dose isotretinoin, 0,2–0,4 mg/kg/day, until acne recovery and independent of cumulative dose is effective. There are less frequent and less severe mucocutaneous side-effects, reduced risk of acne flares and it is considerably less expensive than traditional dosing. The duration of treatment is however prolonged, and the pregnancy prevention program must be followed.