

Acne szisztémás kezelése

Systemic treatment of acne

PARAGH LILLA DR.¹, KOVÁCS ZITA DR.¹, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹

¹Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Az acne kezeléséhez 3 szisztémásan alkalmazható gyógyszer-csoporttal rendelkezünk: i., a hormonális készítmények, melyek nők esetén használhatóak leginkább kiegészítő terápiaként ii., a szélesebb körűen alkalmazható antibiotikumok iii., a szisztémás isotretinoin, melyet, bár a leghatékonyabb, de mellékhatás profilja miatt döntően a súlyos esetekben választunk. Tekintve ezen szerek korlátozott alkalmazhatóságát, újabb hatóanyagok kifejlesztése a bőrgyógyászati kutatások középpontjában áll. A közleményben a témával kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglaljuk össze a legújabb irodalmi adatok tükrében.

Kulcsszavak:
acne-szisztémás kezelés – retinoid –
antibiotikum-hormon terápia

SUMMARY

Systemic treatment of acne in today's clinical practice is based on 3 main groups of medications: i., hormonal therapy used mostly as an adjuvant treatment for women ii., widely used antibiotics iii., isotretinoin, the most effective systemic therapy, however its severe side effects restricts its use and thereby is indicated only for the most severe cases. Therefore to develop more effective and safer medications are in the prime focus of today's dermatological research. In this article, the authors aim to give an overview on the current treatment options in acne.

Key words:
acne-systemic treatment – retinoid –
antibiotics – hormone therapy

Az acne kezelésének célja a látható léziók csökkentése, új léziók kifejlődésének megakadályozása, valamint hosszútávon a hegképződés elkerülése. A sikeres terápia ugyanakkor a pszichés fejlődésre is pozitív hatással lehet, hiszen az önértékelődés kifejlődése szempontjából fontos lépcsőfokon, a tinédzser korban a leggyakoribb az acne (1). A terápia megválasztásának alapja az acne súlyossága, amelyet a léziók típusa, száma, a kiterjedése és lokalizációja együttesen határoz meg.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szerint a középsúlyos és súlyos papulopustulosus acne és acne conglobata szisztémás kezelése indikált (2, 3). Súlyos acnéban már az első orvosi vizit alkalmával indokolt a gyógyszer elindítása, de enyhébb esetekben is alkalmazandó, amennyiben a lokális készítmények nem hoznak kellő eredményt. Fontos hangsúlyozni, hogy az acne kezelése legtöbb esetben kombinációban hatékonyabb, így a szisztémás terápia mellett - készítménytől függően - lokális szereket is szükséges alkalmazni (4). A komplex kezelés ugyanakkor a beteg compliance-ának és adherenciájának csökkenésével járhat, melyet részben kivédhet a fix kombinációjú lokális készítmények alkalmazása (5), valamint a beteg gondos felvilá-

gosítása, követése, vagy ahogy arról már tanulmányok is beszámoltak a mobil teledermatologia használata (6).

Az európai S3 guidelinee szerint (1. táblázat) a klinikai gyakorlatban 3 szisztémásan alkalmazható gyógyszer-csoporttal rendelkezünk, melyek a patomechanizmus különböző pontjain hatnak. Hormonális készítmények csak nőbetegek esetén indikálhatóak, leginkább kiegészítő terápiaként. Az antibiotikumok szélesebb körűen használhatóak gyulladásszerű acne esetén. Leghatékonyabb a szisztémás isotretinoin. Ezenkívül több hatóanyag kerül a kutatók látóterébe, melyek közül néhány már klinikai vizsgálati stádiumban van, vagy egy-két országban gyógyszer-tári forgalomban is engedélyezett.

Hormonális célpontok

A hormonterápiának két fő pillére van az acne kezelésében. Egyrészt az androgén termelés csökkentése direkt módon az ováriumon vagy a mellékvesén keresztül, illetve indirekten a hypophysis mirigyre hatva, másrészt a faggyúsejtekben, keratinocytákban és immunsejtekben egyaránt jelen lévő sejtmagi androgén receptorokat célba véve. A hormonterápia nőknél alternatívaként jelenik meg (7). A

Levelező szerző: Prof. Dr. Remenyik Éva
e-mail: remenyik@med.unideb.hu

Csoportok	Képviselői	Hatásmód	Alkalmazás
Hormon terápia	Kombinált orális antikoncepció: progeszteron+ösztrogén (etinilösztadiol)	- ovárium és mellékvese androgén termelésének csökkentése - androgén receptor gátló - ovuláció gátló - 5-alfa-reduktáz gátló	Kizárólag női beteg esetében adjuvánsként
	Anti-androgén: ciproteron-acetát (CPA)	- DHT receptor gátló - ovárium androgén termelésének csökkentése - sebum linolsav koncentráció emelése	
	Spironolakton	- androgén receptorok kompetitív gátlása - 17-beta-hydroxyláz aktivitásának csökkentése - SHBG szint emelése - 5-alfa-reduktáz aktivitás csökkentése	
	Flutamide	- androgén receptorok kompetitív gátlása	
	Glükokortikoid	- mellékvese androgén termelésének gátlása	
	GnRH agonisták	- LH és az FSH termelés csökkentésén	
Antibiotikumok	Tetracyclin csoport: tetracyclin, doxycyclin, minocyclin, lymecyclin	- bakteriosztatikus, a riboszóma 30S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist - porinflammatorikus citokin termelés csökkentése - antinflammatorikus citokin termelés serkentése	Mérsékelt/súlyos papulopustulosus vagy mérsékelt/súlyos nodularis acne másod vagy harmad vonalbeli ajánlás és soha sem monoterápiában
	Makrolid: erythromycin, azithromycin	- bakteriosztatikus, a riboszóma 50S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist - porinflammatorikus citokin termelés csökkentése - antinflammatorikus citokin termelés serkentése	
	Timethoprim/ sulfamethoxazole	- bakteriosztatikus, gátolják a baktérium folát szintézisét	
	β-laktám: amoxicillin, cephalexin	- baktericid, gátolják a transzpeptidáz működését ezáltal a bakteriális sejtfa szintézist	
Retinoid	Isotretinoid	- önmagukban, vagy izomerjeik és/vagy metabolitjaik révén a RXR és a RAR magreceptorok ligandjai és így közvetlenül befolyásolhatják számos gén átíródását, transzkripcióját	Súlyos papulopustulosus vagy mérsékelt/súlyos nodularis acne elsődlegesen ajánlott akár monoterápiában

1. táblázat

Szisztémás kezelésben alkalmazott gyógyszer-csoportok és azok fontosabb képviselői, hatásmechanizmusok, kezelési algoritmusban elfoglalt helyük

kombinált orális antikoncepciók (COCs), antiandrogének (pl. CPA), spironolakton, flutamide, alacsony dózisu glükokortikoidok, illetve egyes gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) agonisták mind a hormonális terápia széles spektrumát képezik (7). Bár a retinsav is per definicionem hormonnak minősül, azonban azt a széles körű alkalmazás és központi terápiás szerepe miatt külön fejezetben mutatjuk be.

A kombinált orális antikoncepciók *progeszteront és ösztrogént* - leggyakrabban etinilösztadiolt - tartalmaznak.

Amellett, hogy csökkentik az ovárium és a mellékvese androgén termelését, androgén receptor blokkoló-, ovuláció gátló-, és 5-alfa-reduktáz gátló hatással is rendelkeznek (9).

Az *anti-androgének* közül leginkább a ciproteron-acetát (CPA) emelhető ki, amely egy szintetikus progeszteron készítmény (progesztin). Ösztrogénnel kombináltan, de akár önmagában adva is alkalmazható. A ciproteron-acetát olyan anti-androgén, mely direkt módon blokkolja - főleg a dihidrotesztoszteron (DHT) - érzékeny androgén recepto-

rokat (10, 11). A szérumban gonadotropin szint csökkentésén keresztül csökkenti az ovarialis androgén termelést, illetve a sebumban található linolsav koncentráció emelésével csökkenti a comedok kialakulását (12). Monoterápiában ajánlott dózisa 50-100mg/nap, a terápia kezdőpontját a menstruációs ciklus 1-5. napja között célszerű kijelölni, majd a 14. napon leállítani (13). A mellékhatások közül a hepatotoxicitás, amenorrhoea, oligomenorrhoea, áttörésszerű vérzés, hányinger és fejfájás emelhetők ki (14).

A *spironolakton* az aldoszteron szintetikus szteroid derivátuma, mely aldoszteron antagonistaként működik. Az acné terápiájában az antiandrogén hatását hasznosítják. A tesztoszteron és DHT kompetítoraként csökkenti az androgén stimulusra keletkező sebbum mennyiségét, valamint magát a tesztoszteron termelést is gátolja a máj 17-beta-hydroxyláz aktivitásának csökkentésén keresztül. Emelett emeli a „sex hormone-binding globulin” (SHBG) szintet, hat az LH/FSH arányra és csökkenti az 5-alfa-reduktáz aktivitást (15-17). Terhességkor kontraindikált, mivel a fiú magzat feminizációját okozza, fogamzásgátló tablettával történő egyidejű alkalmazása ajánlott (18). Dozírózását tekintve 25mg-os kezdő dózis 20 naponkénti emelése történik 25mg-mal a maximális, 100mg-os dózis eléréséig a szérumban kálium szint rendszeres kontrollja mellett (9).

A flutamid egy *nonsteroid antiandrogén*, melyet a prosztata carcinoma kezelésére törzskönyvezték, azonban acné, hirsutismus és androgén alopecia kezelésében is hatékony (19, 20). Bár az irodalomban eddig csak kevés adat van az acnéban betöltött jótékony hatásáról, az eredmények biztatóak (19). Terhességkor kontraindikált, mivel átjut a placentán és a fiú magzatban pseudohermafrodita állapotot idézhet elő. A standard dózisa 62,5 mg és 5400 mg között változik, és általában 80%-os hatékonyság jellemzi. Monoterápiában, vagy metforminnal és COCs-al akár kombinált terápiaiban is alkalmazható PCOS pácienseknél (9, 21). Ugyanakkor hepatotoxicitása miatt csak a májenzimek rendszeres ellenőrzése (első 2 hónapban 15 naponta) mellett adható (9).

A *GnRH agonisták* injektálható vagy orrspray formában érhetőek el, de a sok mellékhatás és az igen magas költségük miatt nem tartoznak a legelterjedtebb hormonterápia típusok közé. Legfőbb hatásuk a hypophysialis gonadotropin ciklikus felszabadulásának megakadályozása, így az LH és az FSH termelés csökkentésén át az ovuláció-, és az ovárium androgén termelésének gátlása. Ezek általában szintén COCs-al vagy androgén gátlókkal együtt adva terjedtek el. Elsősorban azoknak a nőknek kell fentartani ezt a terápiás lehetőséget, akik nem tolerálják vagy nem reagálnak a COCs kezelésre (22).

Az alacsony dózisban adott *szisztémás kortikoszteroidok* aktívan gátolják a mellékvese androgén termelését késői típusú congenitális mellékvese hyperplasiában. Hatékonyságuk lényegében a 21-hydroxyláz, illetve ritkább esetben a 11-hydroxyláz enzim genetikai defektusai miatt kialakult állapot ellensúlyozására épül, melyek a mellékvese hormontermelését az androgén termelés irányába tolják el a glükokortikoidok helyett. Az így kialakult hormonális egyensúly felborulását az alacsony dózisban - és a cirkadián rit-

mus miatt lefekvés előtt adott - per os prednisolon (2,5-5 mg/nap) vagy dexamethasone (0,25-0,75 mg/nap) képesek kivédeni. Szisztémás kortikoszteroid indikált még acné fulminans bevezető terápiájában is.

Bár a metformin nem tartozik szorosan a hormonterápiához, bizonyos hyperinsulinaemiával vagy hyperandrogenemiával kombinált esetben szintén jó hatásfokú lehet (8).

Összességében elmondható, hogy hormonterápia alkalmazása azoknál a nőbetegeknél ajánlott, akik nem mutatnak válaszkészséget a standard terápiaira, menstruációjukat megelőzően rendszeresen felerősödött acnés bőrtünetek vannak, klinikai tüneteket és laboreltéréseket okozó hyperandrogenemiában szenvednek, egyéb terápiát nem képesek tolerálni, illetve fogamzásgátlásra van szükségük (9).

Antibiotikumok

Súlyos papulózus és közepesen súlyos noduláris acné, valamint enyhébb, de lokális terápiaira nem reagáló acné kezelésére már évek óta alkalmazunk szisztémás antibiotikum kezelést, részben az acné patomechanizmusában fontos szerepet játszó *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)-szal szembeni antimikrobiális, másrészt gyulladáscsökkentő hatásuknál fogva (23-25).

Irodalmi adatok alapján az antibiotikumok főszerepe nem a mikrobiális kolonizáció csökkentése, hanem a gyulladással járó folyamatok modulálása lehet, például számos pro-(IL-8, TNF- α , IL-6, IL-12) és anti-(IL-10) inflammatorikus citokin termelésének befolyásolásán keresztül (26, 27). Bár magas dózisban való alkalmazásuk gyakran bakteriális rezisztencia kialakulásához vezethet, azonban az alacsony dózis nem befolyásolja a baktériumok antibiotikum érzékenységet, kevésbé zavarja meg a belső flóra egyensúlyát, miközben megfelelő antiinflammatorikus hatást fejt ki (28). Az ajánlott dózisokat táblázatban tüntetjük fel (2. táblázat).

Legelterjedtebbek a tetracyclin csoportba tartozó antibiotikumok alkalmazása, melyeket makrolid, tripthorim/sulamethoxazol vagy β -laktám antibiotikumokkal helyettesíthetünk kontraindikáció, tolerálhatatlan mellékhatások, vagy rezisztencia kialakulása esetében. Ugyanakkor a CYP450 gátlásán keresztül több esetben interakciókkal is szükséges számolni (makrolidok, sulfonamidok). Monoterápiaként nem javasolt alkalmazásuk, kombinációban lokális benzoyl peroxide (BPO) vagy retinoid kezeléssel adjuk, melyet az antibiotikus kezelés befejezését követően is folytatunk fenntartó kezelésként (3. táblázat). Az orális antibiotikum elindítását követően 6-8 héten értékeljük a beteg tüneteit, megfelelő hatás elérést követően az orális készítményt felfüggesztjük (7, 29). Minden esetben fontos a kezelés megkezdése előtt, valamint a terápia alatt a rendszeres májfunkció és vesefunkció ellenőrzése, trimethoprim/sulfamethoxazol esetén a vérképé is.

Az elsőként választandó antibiotikumok a *tetracyclin csoportba* tartoznak. Ezen csoport képviselői a tetracyclin, doxycyclin, minocyclin, lymecyclin (14). Bakteriosztatikus hatásukban a riboszóma 30S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist, de rendelkeznek anti-inflammatorikus hatással is, gátolva a chemotaxist és

Antibiotikum	Felnőtt dózis	Gyermek dózis	Ajánlás	Mellékhatás
Tetracyclin	1g/nap több részre elosztva 1-2 hétig, majd 125-500 mg/nap fenntartó dózis	25-50 mg/ttskg/nap 4 részre elosztva	8 évnél idősebb gyermek, felnőtt	fix gyógyszer exanthema, gastrointestinalis panaszok, fog elszíneződés, benignus intracranialis hypertenzió (BIH), vaginalis candidiasis
Doxycyclin	200 mg 2 részletben első nap, majd naponta 100 mg fenntartó dózis	1mg/ttskg első nap 2 részletben, majd 0.5 mg/ttskg/nap egy dózisban vagy két részletben	8 évnél idősebb, 23-52 kg testsúlyú gyermek, felnőtt, maximum 3 hónap	esophagitis, gastrointestinalis panaszok, fog elszíneződés, fotoszenzitivitás, BIH
Doxycyclin (mikronizált)	40-50 mg naponta 1x			
Minocyclin (immediate release)	50-100 mg x 1-3/nap	Először 4mg/ttskg majd 2mg/kg 12 óránként	12 évnél idősebb gyermek, felnőtt	bőr és nyálkahártya hyperpigmentáció, DHS, hepatitis, pneumonitis, LLS, vestibuláris toxicitás, fog elszíneződés, vaginalis candidiázis, BIH
Minocycline (extended release)	1mg/ttskg naponta 1x			
Lymecycline	300-600 mg naponta 1x	NA	felnőtt	
Erythromycin	250-500 mg 1-2x naponta		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható), terhesség esetén súlyos acnéban	gasztorintesztinális panasz, gyógyszer interakció
Azithromycin	500 mg x 1-3 egymást követő napon 12 héten át		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható)	gasztorintesztinális panasz, gyógyszer interakció, QT intervallum megnyúlás, choleostasis
Abban az esetben ha a fentebb felsorolt készítmények nem adhatók:				
Trimethoprim/ sulfamethoxazol	160-800 mg x 2 naponta		12 évnél idősebb gyermek (ha nincs más 8 éves kor alatt adható)	toxikus epidermalis necrolízis, csontvelő szuppresszió, fix gyógyszerexanthema
Amoxicillin	250mg x 2/nap, maximális dózis 500 mg x 3/nap		terhesség esetén	gastrointestinalis panasz, choleostasis
Cephalexin	500mg x 2/nap	25-50 mg/ttskg/nap 6-8 óránként	8 éves kor alatt	gastrointestinalis panasz, vaginalis candidiasis, interstitialis nephritis, choleostasis

2. táblázat

Szisztémásan alkalmazott antibiotikumok dózisa, ajánlásai és legfontosabb mellékhatásai (7, 23, 31, 33, 34)

csökkentve a metalloproteinázok aktivitását (30). Tetracyclin allergia esetén, terhesség során (D kategória), 8 éves kor alatt (fog és csont fejlődési rendellenesség) valamint, mivel az anyatejjel kiválasztódnak, szoptatás alatt is kontraindikáltak (16, 31). A kezelés során jelentkező leggyakoribb mellékhatások gasztorintesztinális panaszok, fotoszenzitivitás, de előfordulhat pseudotumor cerebri, nephrotoxicitás, hepatotoxicitás, nyálkahártya és bőr pigmentáció, hemolitikus anemia, thrombocytopenia, agarnulocytosist, eosinophilia és lupus-like szindróma is (32). Ez utóbbi mellékhatások főleg a hazánkban forgalomban nem lévő minocyclin esetén gyakoribbak. Alkalmazásuk során fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy divalens kationokat tartalmazó készítmények csökkentik a felszívódásukat, így a Ca^{2+} , Mg^{2+} tartalmazó anacidok, valamint a vas készítmények. Elővigyázatosnak kell lenni a kezelés alatt antikoaguláns és/vagy antikonvulzív gyógyszerek együttes alkalmazásakor is (28, 33). A minocyclin és doxycyclin hatékonysága és hasznosulása jobb mint a tetracycliné, vala-

mint ritkábban fordul elő gyulladásoos bélbetegség a használat során így az elmúlt évtizedben jobban előtérbe kerültek (33).

A makrolidok csoportjába tartozó erythromycin és azithromycin is alkalmazható az acné súlyosabb formáiban. Bakteriosztatikus hatásuk során a riboszóma 50S alegységéhez csatlakozva gátolják a bakteriális protein szintézist. Alkalmazásának abszolút kontraindikációi a makrolid allergia, más QT szegmentum megnyúlást okozó szer együttes alkalmazása és korábbi azithromycin kezelés során jelentkező choleostasis. Szoptatás alatti alkalmazás nem ajánlott, mert az anyatejbe kiválasztódik. Állatkísérletekben, egér embrióban, fejlődési rendellenességet okoz, de embereknél nincs rá evidencia (B kategória). Gyermeknél való alkalmazásról, biztonságosságaról nincs pontos irodalmi adat. Leggyakoribb mellékhatások gasztorintesztinális panaszok, QT intervallum megnyúlás, cholestatikus hepatitis, de előfordulhat erythema multiforme, eosinophilia, pseudomembranous

	Comedionialis acne	Enyhe/ mérsékelt papulopustulosus acne	Súlyos papulopustulosus/mérsékelt nodularis acne	Súlyos nodularis/ acne conglobata
Elsősorban ajánlott	-	Adapalen+BPO vagy BPO+ lokális clindamycin	Isotretinoin	Isotretinoin
Másodlagosan ajánlott	Lokális retinoid	Azelainsav vagy BPO vagy Lokális retinoid vagy Szisztémás antibiotikum + adapalene	Szisztémás antibiotikum+ adapalene/azelainsav/ adapalene + BPO	Szisztémás antibiotikum + alaleic sav
Kevésbé ajánlott	Azelainsav vagy BPO	Kék fény vagy p.o cink vagy lokális erythromycin +isoretinoin/tretinoin vagy szisztémás antibiotikum + BPO/azelainsav/ adapalene+BPO (adjuváns szisztémás kortikoszteroid megfontolandó)	Szisztémás antibiotikum + BPO	Szisztémás antibiotikum+BPO/ adapalene/ adapalene+BPO (adjuváns szisztémás kortikoszteroid megfontolandó)
Alternatívák nő pacienseknek	-	-	Anti-androgén + lokális kezelés/ szisztémás antibiotikum	Anti-androgén + szisztémás antibiotikum

3. táblázat

Az acne súlyossága szerinti javasolt kombinációk a 2014-es Európai Dermatológiai Forum ajánlása alapján (7)

colitis, hallásvesztés paresthesia, nephrotoxicitás vagy hepatotoxicitás (23, 34).

Az acne kezelésére *trimethoprim és sulfamethoxazol* is alkalmazható kombinációban másodvonalbeli szerként. A sulfamethoxazol bakteriosztatikus antibiotikum a dihidropteroát szintetázt blokkolva gátolja a baktérium folát szintézisét. A trimethoprim szintén bakteriosztatikus vegyület, mely gátolja a bakteriális dihidrofolát redukciót. Gyakran alkalmazzák őket együtt a folát szintézis szekvenciális blokádjára, ezáltal gátolva a bakteriális nukleotid szintézist. Abszolút kontraindikáció trimethoprim vagy sulfonamid, sulfaszer allergia, gyógyszer indukálta ITP, folát deficiencia okozta megaloblasztos anemia, terhesség, szoptatás, súlyos májelégtelenség, veseelégtelenség, glükóz-6-foszfát deficiencia és 2 hónaposnál fiatalabb kor. Mellékhatásaik lehetnek gastrointestinalis panaszok, pseudomembranous colitis, stomatitis, glossitis, cholestasis, intersitialis nephritis, pancreatitis, agranulocytosis, fotoszenzitivitás, újszülötteknél kern icterus, tinnitus, hyperkalemia (23, 25).

A fentebb említett hatóanyagokkal szembeni érzékenység, tolerálhatatlan mellékhatások esetén és különleges helyzetekben *amoxicillin és cephalexin* is alkalmazható acne kezelésére adjuváns terápiaként, igaz az irodalmi evidencia limitált. Amoxicillin terhesség és szoptatás esetén, gyermekkorban, 8 éves kor alatt, pedig cefalexin adható.

Mindkét hatóanyag baktericid, a β -laktám antibiotikumok csoportjába tartozik, melyek gátolják a transzpeptidáz működését, ezáltal a sejtfal szintézist. Abszolút kontraindikáció penicillin vagy cephalosporin allergia. Mellékhatásaik eosinophilia, hemolyticus anemia, neutropenia, thrombocytopenia, gastrointestinalis panaszok, májenzim eltérések, interstitial nephritis (23).

Az antibiotikumok szisztémás alkalmazása során figyelembe kell vennünk a nemzetközi ajánlásokat, melyek a limitált alkalmazást szorgalmazzák a használat során előforduló gyulladással járó bélbetegség (IBD), pharyngitis, *Clostridium difficile* infekció és *Candida* okozta vulvovaginitis miatt. A kezelés során az antibiotikum használat rövidebb időtartama és fokozottabb hatékonyság elérése végett a legfontosabb a folyamatos kombinációban alkalmazott lokális kezelés (BPO, retinoid), mely az antibiotikus terápia felfüggesztését követően is képes fenntartani a tünetmentes állapotot (2. táblázat) (23).

Retinoidok

A retinoidok, olyan A vitamin származékok, melyek önmagukban, vagy izomerjeik és/vagy metabolitjaik révén a retinod X (RXR) és a retinsav (RAR) magreceptorok ligandjai és így közvetlenül befolyásolhatják számos gén átíródását, transzkripcióját (35). Az A vitamin bőrre gyakorolt hatása régóta ismert az orvosi gyakorlatban és mint

bőrvédő vitamin a mai napig az egyik legkedveltebb, legszélesebb körben használt fiatalítást ígérő komponens a kozmetikumokban (36), de javasolják sebgyógyulás és ekzémák kezelésére is. Aktív hatóanyaga az all-transz-retinsav, mely a RAR ligandja, a keratinocták és a sebocyták differenciációját befolyásolja; ez a terápiásan is használható tulajdonság kap szerepet a promyelocytás leukémia kezelésében is (37). Bár irritatív hatásai miatt, mint lokális bőrgyógyászati készítményt már kivonták a forgalomból, de származékai továbbra is alap hatóanyagokként elérhetőek. Az isotretinoin az all-transz-retinsav 13-cisz izomere, amely szintén hat a sebocyták differenciációjára és apoptosira (38, 39), de egyre nyilvánvalóbb hogy immunológiai, ezen belül is gyulladást befolyásoló hatással is bír (40, 41). Klinikai vizsgálatokban hamar bizonyított a kifejezett hatékonyságát acnéban, ami alkalmazásának a fő indikációja. További molekulafejlesztéssel más bőrgyógyászati kórképek hatékony gyógyszerei is a retinoidok közül kerültek ki. Így a tretinoin, (aromás retinoid) keratinizációs, gyulladással járó bőrbetegségekben hatékony, nemcsak az eredeti psoriasis indikációs körben. A bexaroten lymphoproliferatív betegségekben CTCL-ben indikált (42).

Annak ellenére, hogy a szisztémás isotretinoin jelenleg a leghatékonyabb az acne kezelésében, tekintve hogy az acne patogenezisében szerepet játszó mind a négy alap tényezőt (keratinociták/faggyúszetek proliferációja, faggyútermelés, immunsejtek működése és a bakteriális flóra kialakulása) kedvezően befolyásolja, az európai gyógyszerügynökség a szisztémás isotretinoin kezelést csak másodlagos terápiaként ajánlja a szisztémás antibiotikum alkalmazásra nem reagáló súlyos acnés esetekben (43). Ugyanakkor tapasztalataink alapján fontos, hogy már időben észleljük az antibiotikum nem kellő hatékonyságát (44) és elindítsuk az isotretinoint, csökkentve ezzel a kialakuló hegek számát és mértékét is. A gyakorló bőrgyógyászok, szaktekintélyek irodalomban is támogatott véleményével egyetértésben azonban lazább indikációval alkalmazzák a szisztémás isotretinoint. A súlyos hegesedésre hajlamos acnéban, vagy pszichésen kifejezetten érintett betegeknek elsődleges szerként is javallt. Miután komoly mellékhatás profillal rendelkezik, a kontraindikációk mérlegelése és a betegek szoros követése elengedhetetlen. Megfelelő compliance nélkül nőknél nem szabad elindítani.

Hatékonyság

Az originális készítmény a 10 és 20 mg-os isotretinoint tartalmazó Roaccutan [Accutan (USA)] capsula volt. A védettség lejártá után számos hasonló dózis-kiszáradású generikum került forgalomba Magyarországon is (4. táblázat), melyek egymással helyettesíthetőek. Érdemes ugyanakkor tudni, hogy a biohasonlóság 80-125% között elfogadott, így az egyes generikumok hatékonyságában lehet különbség (45). A szisztémás isotretinoin terápiás hatása és mellékhatásai nagy részt dózisfüggőek, klinikai vizsgálati adatok alapján, a dózis napi kétszeri elosztása kissé csökkentheti a mellékhatásokat (46). A felszívódását az élelmiszerek lipid tartalma javítja, ezért étkezés során érdemes

Név	Árkatégória
Aknenormin	3
Inerta	1
Isotretinoin -Teva	2
Sotret	4
Roaccutan	5

1 = legolcsóbb

4. táblázat

Magyarországon forgalomban lévő szisztémás isotretinoinok

bevenni. A kezdeti 1 mg/kg ajánlott adagok a klinikai gyakorlatban a mellékhatások tekintetében magasnak tűnnek ezért, inkább alacsonyabb napi dózisok használatosak, amelyek létjogosultságát vizsgálatok is alátámasztják (47, 48). A tartós eredményesség érdekében eleinte 120-150 mg/kg összdózis alkalmazását javasolta az irodalom (49). Gyakorlati tapasztalatok és kontrollált vizsgálatok ezt nem bizonyították, így a megfelelő tartós klinikai eredmény elérése után általában (6-8 hónapos terápiás idő) a gyógyszer kihagyható. Az esetek 70-80%-ában tartós remisszió várható, recidíva esetén újraindítása javasolható. Különösen a súlyos és háti lokalizációban gyakoribb a relapsus (50), bár arról is van adat, hogy magas összdózis esetén (220mg/tsk) szignifikánsan alacsonyabb volt a recidívák száma (51). Felnőttkori acnéban és egyéb indikációkban hosszú, de egészen alacsony napi, illetve heti dozírozás is teret nyert (52, 53). Enyhe acnéban is alacsony orális dózisok javasoltak, melyek kellően hatékonyak, a mellékhatások előfordulásának valószínűsége jelentősen csökkent (4). Az is vizsgálatokkal megerősített klinikai tapasztalat, és a gyógyszer előírataiban is kiemelt, hogy alacsonyabb dózissal indítva a mellékhatásként jelentkező pustulosus fellángolások (Pseudo acne fulminans) gyakorisága, súlyossága csökkenthető (54).

A hatás kialakulása fokozatos; általában 2-3 heti szedés után észleli a beteg az első pozitív jeleket, a faggyútermelés (a bőr zsírosságának) csökkenését, a gyulladással járó léziók megkevesbedését, kivéve, ha paradox pustulosus fellángolás észlelhető, ez magasabb kezdő dózisok esetén és a háton gyakoribb. A terápia eredményessége testtájanként eltér, egy publikáció az arcon 59% a háton, 78%-os javulást regisztrált, míg a két lokalizációban együttesen 43%-os eredményességet talált nőknél. Nőknél és alacsonyabb BMI esetén, valamint nem dohányzókon és kevésbé súlyos esetekben is hatékonyabb volt (55). Más tanulmány is megerősítette, hogy a relapsus a súlyossággal (magasabb nodus szám) függött össze (56).

Mellékhatások

A teratogenitás a legfontosabb, amit a gyógyszer nőknél való felírásakor minden esetben figyelembe kell venni. A terhesség alatti alkalmazás szempontjából a retinoidok X kategóriájú gyógyszerek (43). Ez a gyógyszercsoportra jellegzetes mellékhatás, nemcsak az isotretinoinra, hanem minden retinoidra, sőt a nagy dózisú A vitaminra is jellem-

ző. Miután célreceptora, ahogy arról már fentebb is írtunk, az apoptosis szabályozásában az egyedfejlődés folyamán is nagy jelentőséggel bír, így alkalmazásuk a magzati szövetek kialakulását (végtagok, ujjak, arc, koponya, szem, központi idegrendszer, szív, thymus) oly magas kockázattal befolyásolhatja, hogy terhesek retinoid expozíciója művi abortust indikál. Ezt a hatást olyan veszélyesnek ítélik meg, hogy pl. isotretinoint szedő egyén a terápia alatt és egy hónapig a gyógyszer alkalmazása után nem adhat vért, nehogy a vérkészítménnyel exponálódjon egy vért kapó lehetséges terhes. A teratogén hatás miatt az Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hatósága (FDA) komolyan fontolóra vette az isotretinoin betiltását, de a terápiás eredményesség egyedi volta a vélemény megváltoztatását hozta, viszont szigorú feltételekhez köti fogamzó korú nők esetében a gyógyszer felírását. 2006-ban regisztrert vezetett be az FDA („iPledge”) a terhesség megelőzése érdekében: regisztrált orvos írhat föl isotretinoint regisztrált és felvilágosított betegnek, aki csak a kijelölt gyógyszerárban kaphatja meg a gyógyszert. Bizonyítottan kettős biztonságos fogamzásgátlás és negatív terhességi teszt esetén adható recept a páciensnek. Sajnos a program sikeressége megkérdőjelezhető (57, 58), de a fogamzásgátlás fontossága nem. A hazai klinikai gyakorlatban ajánlott a terápia elkezdése előtt minimum egy hónappal - amennyiben nem kontraindikált - hormonális fogamzásgátlás elindítása. Súlyos, de nem conglobált acne esetén javasolható antiandrogént tartalmazó anticoncipiens indítása, amelytől terápiás hatás is várható. A kevésbé súlyos esetben, ha 3 hónap alatt nem ért el kellő eredményt a hormonális és lokális kezelés, akkor kiegészíthető szisztémás isotretinoinnal, barrier módszerrel is megerősített fogamzásgátlás mellett. A szigorú fogamzásgátlás elengedhetetlen nemcsak a retinoid kezelés mellett (59), de után is (isotretinoin esetén 1 hónapig). Az interneten orvosi vény nélkül hozzáférhető isotretinoin generikumok ezért veszélyt rejtnek magukban. Isotretinoint szedő férfi partnerének magzati károsodása nem alakul ki a mechanizmusból következően és az irodalomban nincs is ilyen publikáció.

A dózist leginkább és leggyakrabban limitáló mellékhatások a *mucocután tünetek*. A faggyútermelés csökkentése (60) és a keratinocitára gyakorolt hatása (61) miatt a bőr és a nyálkahártyák szárazságát eredményezi. Ez a gyakorlatban leghamarabb az ajak szárazságában, hámlásában nyilvánul meg (cheilitis). Ezért már a kezelés elkezdésekor javasolni kell az ajakápolók rendszeres, napi többszöri folyamatos használatát. A nyálkahártya szárazság háttérben a mirigyek csökkent funkciója is áll (62), a megfigyelt gyakoribb orrvérzésekért is ez a felelős. A szemszárazság háttérben a Meibom mirigyek csökkent működése áll, komolyabb problémát a klinikai gyakorlatban nem okoz, de a kontakt lencse viselését megnehezítheti (63). A bőr szárazsága később, a folyamatos több hónapi kezelés során, különösen télen, egyébként is bőrszárazságra hajlamosabb egyéneken jelentkezik, legtöbbször emolliensekkel kedvezően befolyásolható, de élelmiszer kiegészítő antioxidánsok alkalmazásával is tapasztaltak kedvező eredményt (64). Az acneval érintett bőrterületeken speciá-

lis dermokozmetikumok javasoltak, melyek döntően hidratáló és kevésbé zsírozó és okkluzív hatásúak.

A retinoidok *fényérzékenyítő hatása* is közzismert, mely miatt a nyaralás alatti alkalmazásától voltak komolyabbak a félelmek kezdetben, ugyanakkor mára elmondható, hogy súlyos fototoxikus mellékhatás nem szokott előfordulni. Fényvédelem, fényvédő készítmények javasoltak (65), ehhez alkalmazkodva a fényvédőket gyártó kozmetikai cégek szinte mindegyike ajánl acne retinoid terápiája mellé kevésbé zsíros és nem comedogén termékeket. Tartósabb napfényes területekre nyári szabadságra utazók esetén a dózis átmeneti csökkentése is megfelelő gyakorlat lehet a kellemetlenebb bőrszárazság és fotoszenzitivitás elkerülésére.

Miután a készítmény máj, ritkán vese funkciót és haematológiai eltéréseket, gyakrabban lipid (főleg triglicerid) szint emelkedést okozhat (66-68), ezért *laboratóriumi vizsgálat* az elindításkor és a terápia alatt is szükséges (69), kezdetben heti/havonkénti monitorozást javasoltak. Később egyes szerzők a laboratóriumi vizsgálatok szükségességét is megkérdőjelezték (70). Bár egy most megjelent metaanalízis több mint 1500 klinikai vizsgálatban részt vett acnés beteg laboratóriumi értékeinek elemzése során azt találta, hogy a lipid, fehérvérsejt és májfunkciós eredmények átlagai ugyan szignifikánsan változtak, de nem érték el a kóros határt, mely alapján a havi monitorozás szükségességét megkérdőjelezzük (71). A klinikai gyakorlatban az első hónap végén érdemes kontrollálni, majd, ha lényeges laboreltérés nem észlelhető magasabb dózis esetén három hónap múlva ismételni elégséges.

Érdekes kérdés az intenzív edzést, sportot űző fiatalok esetében fokozódnak-e a *mozgásszervi panaszok* (izomfájdalmak), csökken-e az izomerő, amely tünetekre vannak klinikai adatok. Ebből következően kell-e javasolni esetleg az edzés mértékének csökkentését? Egy tanulmány 1 mg/tskg isotretinoin dózis mellett, bár alacsony esetszámú fiatalon, de nem észlelt eltérést a paraméterekben (72). Izom és ízületi fájdalmak, CK emelkedés előfordulhat (73), de súlyos rhabdomyolízist csak egy esetben írtak le (74). Ha hátfájdalom, egyéb mozgásszervi panaszok jelentkeznek, azt komolyan kell venni. Gyermekkori alkalmazáskor az epiphysis fugák korai csontosodására kevés adat van, azonban ezek a csontosodási mellékhatások is acnén kívüli indikációban, nagyon hosszú alkalmazás során kerültek leírásra (31).

Rendkívül ritkán a terápia elején erős fejfájás, látásromlás jelentkezhet (*pseudotumor cerebri*), ez tetracyclin vagy doxycyclin terápia esetén is előfordul (75), az antibiotikum és isotretinoin együttes alkalmazáskor gyakrabban (76). Háttérben hirtelen kialakuló benignus agyi nyomásfokozódás áll, ami leginkább fiatal obes nőknél jelentkezik. Az előbb említett antibiotikumokat az isotretinoin elkezdése előtt szükséges kihagyni.

Az acne negatívan befolyásolja a tinédzserek életminőségét, magabiztosságát, fokozza a *depresszió* és öngyilkosságra való hajlamot, ezért a betegek ilyen irányú kikérdezése és szükség esetén pszichológus, pszichiáter bevonása fontos (77). Az isotretinoinról már korán felmerült, hogy

fokozza a depressziót és az öngyilkossági hajlamot. Molekuláris és állatkísérletes vizsgálatok adatokat is szolgáltatottak a vér-agy gáton átjutó retinoid limbikus rendszert befolyásoló képességéről, azonban a kontrollált tanulmányok nagyon megoszlanak: 150 depressziós beteg kezelésével nyert tapasztalata azt mutatta, hogy a depresszió skála nem hogy fokozódott volna, de még javult is a kezelés alatt (78). Másik tanulmány az életminőség javulását észlelte, de a depresszióét nem (79). A szakértők úgy foglalnak állást, hogy depresszióra hajlamos egyéneket még a kezelés megkezdése előtt azonosítani kell, majd érdemes pszichiáterrel együttműködve alacsony dózisu isotretinoinnal kezdeni a terápiát és csak két hónap után emelni, ha depresszív jelek nem észlelhetők. Az isotretinoin nem abszolút ellenjavallt pszichiátriai betegségekben, viszont egyéni mérlegelés szükséges (58, 80).

Korábban a potenciális fotoszenzitivitás miatt isotretinoin kezelés mellett ellenjavallták a *laseres kezeléseket* (ablatív és nonablatív heg kezeléseket, szőrtelenítés) is acnéban, azonban a laserek hullámhossza kívül esik a fotoszenzitivitásért felelős hullámhosszakon és újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy biztonságosan alkalmazhatóak (81–83).

A *gyulladásos bélbetegségeket* (IBD) bizonyítottan nem fokozza oly mértékben, amit azt az első publikációk valószínűsítették (58), sőt újabb tanulmányok nem is találtak összefüggést (84), tehát nem tekinthető az isotretinoin terápia kontraindikálnak IBD-ben.

A mellékhatásokról szólva fontos kiemelnünk, hogy a teratogenitást leszámítva, azok egyéni mértékben jelennek meg. Egy vizsgálat a RAR (alfa) gén polimorfizmusokkal összefüggésbe hozta a mellékhatások jelentkezését, előre vetítve a későbbiekben az esetleges farmakogenetikai előszűrés lehetőségét az egyénre vonatkozatható mellékhatás előrejelzést, esetleg kedvező dozírozás kiválasztását segítő (85).

Isotretinoin kombinációban való alkalmazása

Újabb adatok alapján *antihisztamin szinergizálja* a szisztémás isotretinoin acné ellenes hatását a faggyú lipogenezis csökkentésével, miközben a mellékhatás profil is kedvezően alakul egy 40 beteget magában foglaló kontrollált tanulmány szerint (86). Acné fulminans esetén szisztémás *steroid* (87), ritkábban esetleg más gyulladáscsökkentő [cyclosporin (88), *dapsone* (89)] szükséges a kezdetben alacsony dózisu isotretinoin terápia bevezetés előtt, vagy azzal párhuzamosan. Alacsony dózisu isotretinoin *antibiotikummal* (90) hatékonyabb és kevesebb mellékhatással kell számolni. Oralis isotretinoin terápia után fenntartó *lokális retinoid* (retinol) kezelés (91) és *BPO/retinoid* kezelés ajánlott a recidivák csökkentésére (92), nőknél a *hormonális* kezelés is segít a recidivák számának és mértékének mérséklésében (93).

A vitaminnal együttes adása ellenjavallt!

Terhesség és az acné szisztémás kezelése

A szisztémás gyógyszerek közül a terhesség második trimeszterétől súlyos acné fellángolásban szisztémás *steroid* és erythromycin (szoptatás alatt nem) esetleg amoxicillin

alkalmazható a nőgyógyászsal egyetértésben, szoros kontroll mellett. A szisztémás cink lehet még választás, de nem hosszabb, mint 3 hónap alkalmazásban (94).

Egyéb hazánkban nem forgalmazott acné gyógyszer

Az acné patomechanizmusában a gyulladásnak kiemelkedő jelentősége van. Az arachidonsav és lipoxigenáz metabolítja a leukotrien B4, potens lipid termelést indukáló anyag a faggyúsejtekben *in vitro*. Az 5-lipoxigenáz gátló zileuton, mely az asthma preventív kezelésére van forgalomban, kedvező hatásúnak bizonyult acnéban *in vitro* és *in vivo* tanulmányokban egyaránt (3, 95). Új, lipidtartalomtól független felszívódást biztosító szisztémás isotretinoin fázis III vizsgálata szintén folyamatban van (96).

IRODALOM

1. *Revol O, Milliez N, Gerard D.*: Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. *Br J Dermatol* (2015) *Jul*; 172 *Suppl 1*,52-8.
2. *Gollnick H. P, Bettoli V, Lambert J, mtsai.*: A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2016) *May*, doi: 10.1111/jdv.13675. [Epub ahead of print]
3. *Zouboulis C. C., Bettoli V.*: Management of severe acne. *Br J Dermatol* (2015) *Jul*;172 *Suppl 1*,27-36.
4. *Sandoval L. F., Hartel J. K., Feldman S. R.*: Current and future evidence-based acne treatment: a review. *Expert Opin Pharmacother* (2014) *Feb*;15(2),173-92.
5. *Stein Gold L., Weiss J., Rueda M. J., mtsai.*: Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol* (2016) *Jun*;17(3),293-303.
6. *Fruhauf J., Krock S., Quehenberger F., mtsai.*: Mobile tele dermatology helping patients control high-need acne: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *May*;29(5),919-24.
7. *Nast A., Dreno B., Bettoli V., mtsai.*: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* (2012) *Feb*;26 *Suppl 1*,1-29.
8. *Bettoli V., Zauli S., Virgili A.*: Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* (2015) *Jul*;172 *Suppl 1*,37-46.
9. *Thiboutot D., Chen W.*: Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* (2003);206(1),57-67.
10. *Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., mtsai.*: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* (2009) *May*;60(5 *Suppl*),1-50.
11. *Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., mtsai.*: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* (2003) *Jul*;49(1 *Suppl*), 1-37.
12. *Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.*: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* (2001) *May*;116(5),793-800.
13. *Thiboutot D. M.*: Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2001); 15 *Suppl 3*,57-61.
14. *Ochsendorf F.*: [Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* (2010) *Mar*; 8 *Suppl 1*,31-46.
15. *George R., Clarke S., Thiboutot D.*: Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* (2008) *Sep*; 27(3),188-96.
16. *Savage L. J., Layton A. M.*: Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert review of clinical pharmacology* (2010) *Jul*;3(4),563-80.

17. Kim G. K., Del Rosso J. Q.: Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris: Practical Considerations for the Clinician Based on Current Data and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol* (2012) *Mar*;5(3),37-50.
18. Krunic A., Ciurea A., Scheman A.: Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol* (2008) *Jan*;58(1),60-2.
19. Thiboutot D.: Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* (2004) *Sep-Oct*;22(5),419-28.
20. Paradisi R., Fabbri R., Porcu E., mtsai.: Retrospective, observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with acne and seborrhea over a 15-year period. *Gynecol Endocrinol* (2011) *Oct*;27(10),823-9.
21. Adalatkah H., Pourfarzi F., Sadeghi-Bazargani H.: Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; (2011) 4,117-21.
22. Tyler K. H., Zirwas M. J.: Contraception and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* (2013) *Jun*; 68(6), 1022-9.
23. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., mtsai.: Guidelines of Care for the Management of Acne Vulgaris, *J Am Acad Dermatol* (2016) *May*. 74, (5), 945–73.
24. Lomholt H. B., Kilian M.: Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS one* (2010) 5(8),e12277.
25. Jen I.: A comparison of low dosage trimethoprim/sulfamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Cutis* (1980) *Jul*; 26(1),106-8.
26. Di Caprio R., Lembo S., Di Costanzo L., mtsai.: Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. *Mediators Inflamm* 2015 2015,329418.
27. Murphy B. S., Sundareshan V., Cory T. J., mtsai.: Azithromycin alters macrophage phenotype. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* (2008) *Mar*;61(3),554-60.
28. Smith K., Leyden J. J.: Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clinical therapeutics* (2005) *Sep*;27(9),1329-42.
29. Andriessen A., Lynde C. W.: Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment. *J Drugs Dermatol* (2014) *Nov*;13(11),1358-64.
30. Perret L. J., Tait C. P.: Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol* (2014) *May*;55(2),111-8.
31. Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C., mtsai.: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* (2013) *May*;131 Suppl 3,163-86.
32. Garner S. E., Eady A., Bennett C., mtsai.: Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) *Aug*;15/8,CD002086.
33. Moore A., Ling M., Bucko A., mtsai.: Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *J Drugs Dermatol* (2015) *Jun*;14(6),581-6.
34. Antonio J. R., Pegas J. R., Cestari T. F., mtsai.: Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat* (2008) 19(4), 210-5.
35. Remenyik É., Töröcsik D., Paragh G., mtsai.: Magreceptorok. *Bőrgyógy Vener Szle* (2007) 83(3),105-8. .
36. Afornali A., Vecchi R., Stuart R.M., mtsai.: Triple nanoemulsion potentiates the effects of topical treatments with microencapsulated retinol and modulates biological processes related to skin aging. *An Bras Dermatol* (2013) *Nov-Dec*;88(6),930-6.
37. Trayner I. D., Farzaneh F.: Retinoid receptors and acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Cancer* (1993) 29A(14),2046-54.
38. Zouboulis C. C., Korge B., Akamatsu H., mtsai.: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* (1991) *May*; 96(5),792-7.
39. Nelson A. M., Gilliland K. L., Cong Z., mtsai.: 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* (2006) *Oct*;126(10),2178-89.
40. Becherel P. A., Mossalayi M. D., LeGoff L., mtsai.: Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* (1994) *Dec* 3;344(8936),1570-1.
41. Plewig G., Wagner A.: Anti-inflammatory effects of 13-Cis-retinoic acid. An in vivo study. *Archives of dermatological research* (1981) 270(1),89-94.
42. Beckenbach L., Baron J. M., Merk H. F., mtsai.: Retinoid treatment of skin diseases. *European journal of dermatology: EJD* (2015) *Sep-Oct*;25(5),384-91.
43. Ganceviciene R., Zouboulis C. C.: Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* (2010) *Mar*;8 Suppl 1,47-59.
44. Nagler A. R., Milam E. C., Orlow S. J.: The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* (2016) *Feb*;74(2),273-9.
45. Mutizwa M. M., Sheinbein D. M.: Are we underdosing acne patients with generic isotretinoin? *Dermatol Online J* (2013) *Jan*;19(1),12.
46. Ahmad H. M.: Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther* (2015) *May-Jun*;28(3),151-7.
47. Rao P. K., Bhat R. M., Nandakishore B., mtsai.: Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol* (2014) *May*; 59(3),316.
48. Rasi A., Behrangi E., Rohaninasab M., mtsai.: Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res* (2014) 3,103.
49. Thielitz A., Gollnick H.: Isotretinoin. How should it be used?. *Der Hautarzt*; (2013) *Apr*;64(4),263-8.
50. Layton A. M., Knaggs H., Taylor J., mtsai.: Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* (1993) *Sep*;129(3),292-6.
51. Blasiak R. C., Stamey C. R., Burkhart C. N., mtsai.: High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA dermatology* (2013) *Dec*;149(12),1392-8.
52. Dreno B.: Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) *Jun*;29 Suppl 5,14-9.
53. Rademaker M., Wishart J. M., Birchall N. M.: Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris—a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2014) *Jun*;28(6),747-54.
54. Grando L. R., Leite O. G., Cestari T. F.: Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* (2014) *Jul-Aug*;89(4),657-9.
55. Preneau S., Dessinioti C., Nguyen J. M., mtsai.: Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol* (2013) *Jul-Aug*;23(4),478-86.
56. Cakir G. A., Erdogan F. G., Gurler A.: Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol* (2013) *Mar*;52(3),371-6.
57. Pierson J. C., Ferris L. K., Schwarz E. B.: We Pledge to Change iPLEDGE. *JAMA Dermatology* (2015) *Jul*;151(7),701-2.
58. Wolvertson S. E., Harper J. C.: Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* (2013) *Apr*;14(2),71-6.
59. Lam C., Zaenglein A. L.: Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* (2014) *Jul-Aug*;32(4),502-15.
60. Kmiec M. L., Pajor A., Broniarczyk-Dyla G.: Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol* (2013) *Dec*;30(6),343-9.
61. Xing F., Liao W., Jiang P., mtsai.: Effect of retinoic acid on aquaporin 3 expression in keratinocytes. *Genet Mol Res* (2016) *Mar*;15(1).
62. Orsal E., Seven B., Erdem M. T., mtsai.: Evaluation of the effect of isotretinoin on salivary gland function by Tc-99m pertechn-

- tate imaging in acne vulgaris patients. *Turk J Med Sci* (2015) 45(3),674-7.
63. *Bozkurt B., Irkeç M. T., Atakan N., mtsai.*: Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* (2002) *May-Jun*;12(3),173-6.
 64. *Fabbrocini G., Cameli N., Lorenzi S., mtsai.*: A dietary supplement to reduce side effects of oral isotretinoin therapy in acne patients. *G Ital Dermatol Venereol* (2014) *Aug*;149(4),441-5.
 65. *Ferguson J., Johnson B. E.*: Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol Ther* (1989) 40(1),123-35.
 66. *Remenyik É., Paragh G., Kovács É., mtsai.*: Effect of retinoids on LDL metabolism by macrophages. *European Journal of Dermatology* (1997) 7(2),99-102.
 67. *Remenyik É., Paragh Gy., Hatvani J., Tasther Y.*: Lipidanyagcsere vizsgálatok retinoid kezelés során. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (1994) 70(2),45-9.
 68. *Zane L. T., Leyden W. A., Marqueling A. L., mtsai.*: A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* (2006) *Aug*; 142(8), 1016-22.
 69. *Kızılyel O., Metin M. S., Elmas O. F., mtsai.*: Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* (2014) *Nov*;94(5),234-8.
 70. *Altman R. S., Altman L. J., Altman J. S.*: A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* (2002) 204(3),232-5.
 71. *Lee Y. H., Scharnitz T. P., Muscat J., mtsai.*: Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology* (2016) *Jan*; 152(1),35-44.
 72. *Yildizgoren M. T., Rifaioglu E. N., Demirkapi M., mtsai.*: Isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris: does it impact muscle strength, fatigue, and endurance? *Cutis* (2015) *Jul*;96(1),33-6.
 73. *Kaymak Y.*: Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008 *Apr*;47(4),398-401.
 74. *Zhao S., Goodson N. J.*: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne. *BMJ case reports* (2015) Jun 23.
 75. *Friedman D. I.*: Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* (2005) 6(1),29-37.
 76. *Lee A. G.*: Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* (1995) *Mar*;55(3),165-8.
 77. *Bhate K., Williams H. C.*: What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011-2012. *Clin Exp Dermatol* (2014) *Apr*;39(3),273-7.
 78. *Gnanaraj P., Karthikeyan S., Narasimhan M., mtsai.*: Decrease in "Hamilton Rating Scale for Depression" Following Isotretinoin Therapy in Acne: An Open-Label Prospective Study. *Indian J Dermatol* (2015) *Sep-Oct*;60(5),461-4.
 79. *Fakour Y., Noormohammadpour P., Ameri H., mtsai.*: The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry* (2014) *Oct*;9(4),237-40.
 80. *Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., mtsai.*: Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *International journal of dermatology* (2013) *Sep*;52(9),1040-52.
 81. *Chandrashekar B. S., Varsha D. V., Vasanth V., mtsai.*: Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol* (2014) *Oct*;53(10),1281-5.
 82. *Kim H. W., Chang S. E., Kim J. E., mtsai.*: The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* (2014) *Dec*;40(12),1361-6.
 83. *Yoon J. H., Park E. J., Kwon I. H., mtsai.*: Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *The Journal of dermatological treatment* (2014) *Apr*;25(2),142-6.
 84. *Coughlin S. S.*: Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. *J Environ Health Sci* (2015) 1(2).
 85. *Alzoubi K. H., Khabour O. F., Hassan R. E., mtsai.*: The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* (2013) *Aug*; 51(8), 631-40.
 86. *Lee H. E., Chang I. K., Lee Y., mtsai.*: Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* (2014) *Dec*; 28(12), 1654-60.
 87. *Zaba R., Schwartz R., Jarmuda S., mtsai.*: Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) *May*;25(5),501-7.
 88. *Giavedoni P., Mascaro-Galy J. M., Aguilera P., mtsai.*: Acne fulminans successfully treated with cyclosporine and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* (2014) *Feb*;70(2),38-9.
 89. *Lages R. B., Bona S. H., Silva F. V., mtsai.*: Acne fulminans successfully treated with prednisone and dapsone. *An Bras Dermatol* (2012) *Jul-Aug*;87(4),612-4.
 90. *Hasibur M. R., Meraj Z.*: Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin for maximizing efficacy of acne treatment. *Mymensingh Med J* (2013) *Jan*;22(1),42-8.
 91. *Bettoli V., Zauli S., Borghi A., mtsai.*: Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. *G Ital Dermatol Venereol* (2016) Feb 18.
 92. *Bettoli V., Borghi A., Zauli S., mtsai.*: Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* (2013) 227(2),97-102.
 93. *Morales-Cardona C. A., Sanchez-Vanegas G.*: Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr* (2013) *Jan*;104(1),61-6.
 94. *Bayerl C.*: [Acne therapy in pregnancy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (2013) *Apr*;64(4),269-73.
 95. *Zouboulis C. C., Seltmann H., Alestas T.*: Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol* (2010) *Feb*;19(2),148-50.
 96. *Webster G. F., Leyden J. J., Gross J. A.*: Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol* (2014) *Jun*;13(6),665-70.

Érkezett: 2016. 05. 25.

Közlésre elfogadva: 2016. 06. 02.