

«ΑΚΜΗ

Συστηματική θεραπεία: αντιβιοτικά»

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

Β' ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ ΑΘΗΝΑΣ
ΠΓΝΑ " ΑΤΤΙΚΟΝ "

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ

- ▶ δεκαετία '60 : συστηματικά αντιβιοτικά στη θεραπεία της ακμής
- ▶ καθιερωμένη θεραπεία για τη μέτρια έως σοβαρή ακμή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ :

- μέτρια έως σοβαρή φλεγμονώδη ακμή
- ακμή ανθεκτική στις τοπικές θεραπείες
- φλεγμονώδη μορφή ακμής σε εκτεταμένη επιφάνεια σώματος
- ακμή που προκαλεί δυσχρωμίες ή μόνιμες ουλές

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

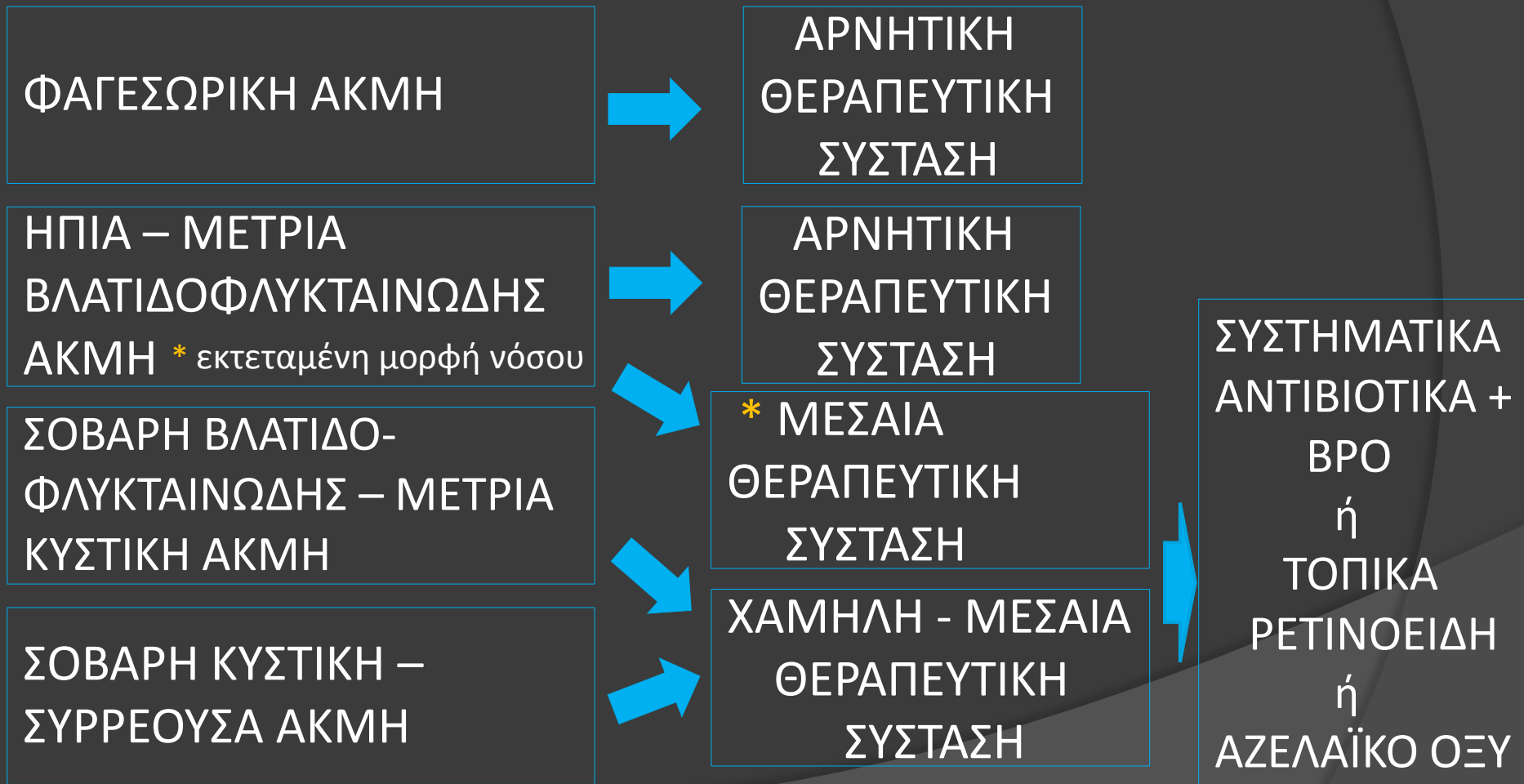
ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ (αναστολή πολλαπλασιασμού p.acnes)

- αναστέλουν:
- τη σύνθεση των πρωτεϊνών του βακτηριδίου
 - το σχηματισμό φυλλικού οξέος στο p.acnes (TMP/SMZ)

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ

- αναστέλουν:
- τη παραγωγή λιπασών από το p.acnes
 - τη μίτωση των λεμφοκυττάρων
 - τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων
 - την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών O₂
 - τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6)
 - την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (τετρακυκλίνες)
- αυξάνουν :
- την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10)

ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ



* περιπτώσεις με εκτεταμένη μορφή νόσου

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ

- ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ**
- Οξυτετρακυκλίνη
 - Τετρακυκλίνη υδροχλωρική
 - Δοξυκυκλίνη
 - Μινοκυκλίνη
 - Λυμεκυκλίνη
- Τετρακυκλίνες
2^{ης} γενιάς

- ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ**
- Ερυθρομυκίνη
 - Αζιθρομυκίνη
 - Ροξιθρομυκίνη

ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ - Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθοξαζόλη

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - Λεβοφλοξασίνη

ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ, ΔΑΨΟΝΗ ⇒ αναφορές στη βιβλιογραφία

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά στην ακμή

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

βακτηριοστατικά - βακτηριοκτόνα (σε υψηλές δόσεις)

διαθέτουν διπλό μηχανισμό δράσης :

▶ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ: ενώνονται με την 30S υπομονάδα των ριβοσωμάτων



αναστέλλεται η πρωτεϊνική σύνθεση του *P. acnes*

▶ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ

- αναστέλλουν την χημειοταξία των ουδετερόφιλων
- μειώνουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου
- μειώνουν το οξειδωτικό stress

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- φωτοευαισθησία - φωτοτοξικές δερματικές αντιδράσεις
- διαταραχές ΓΕΣ (ναυτία, έμετος, διάρροια)
- λοιμώξεις από *Candida* περιπρωκτικής ή περιγεννητικής περιοχής
- αύξηση ενδοκράνιας πίεσης, ίλιγγος (κυρίως με μινοκυκλίνη)

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- προσοχή σε : νεφρική ανεπάρκεια
ηπατική ανεπάρκεια (δοξυκυκλίνη)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- δε χορηγούνται στη κύηση, παιδιά < 8ετών

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗ υδροχλωρική

- δοσολογία: 500mg 2 φορές ημερησίως - 1 h πριν ή 2 h μετά από γεύμα (η λήψη με τροφή - ιδιαίτερα γαλακτοκομικά- μπορεί να εμποδίσει την απορρόφησή της στον εντερικό σωλήνα)

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- συχνά γαστρεντερικές διαταραχές - σπάνια οισοφαγίτιδα , παγκρεατίτιδα
- φωτοευαισθησία ή ψευδοπορφυρία - σπάνια επώδυνη φωτο-ονυχόλυση

ΔΟΞΥΚΥΚΛΙΝΗ 2^{ης} γενιάς τετρακυκλίνη

- δοσολογία: 50 - 100mg 2 φορές ημερησίως (μπορεί να λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα)

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- φωτοτοξικές αντιδράσεις

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ 2^{ης} γενιάς τετρακυκλίνη

▶ δοσολογία: 50 - 100mg 2 φορές ημερησίως

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- διαταραχές του αιθουσαίου (ζάλη, ίλιγγος, αταξία)
- εντοπισμένη ή γενικευμένη κυανόφαιη χρώση του δέρματος – βλεννογόνων (σε φλεγμονώδεις βλάβες ή ουλές ακμής, στο σκληρό των οφθαλμών, στην κοίτη των νυχιών, στα δόντια)
- σπανιότερα:**
- σύνδρομο τύπου λύκου
- σύνδρομο ορονοσίας (αρθραλγίες, κνίδωση, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια)
- αυτοάνοσες αντιδράσεις (αγγειίτιδα, ηπατίτιδα)
- καλοήγη ενδοκρανιακή υπέρταση

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ ER (Extended Release)

ΔΕΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΕΙ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

μινοκυκλίνη σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:
45, 55, 65, 80, 90, 105, 115, 135 mg – δυνατότητα προσαρμογής στο ΒΣ

➤ δοσολογία : 1 φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες

σε 2 πολυκεντρικές μελέτες φάσης III, διάρκειας 12 εβδομάδων

- ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία των φλεγμονωδών βλαβών σε μέτρια έως σοβαρή ακμή
- οι ΑΕ ήταν παρόμοιες με εκείνες του εικονικού φαρμάκου

Extended-release Formulation of Minocycline in the Treatment of Moderate-to-severe Acne Vulgaris in Patients Over the Age of 12 Years
H. M. TOROK J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6(7):19–22.

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΛΥΜΕΚΥΚΛΙΝΗ 2^{ης} γενιάς τετρακυκλίνη

ΔΕΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΕΙ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

➤ δοσολογία: 150 - 300mg / ημέρα για 12 εβδομάδες

διαθέτει: - καλύτερη απορρόφηση

- ενισχυμένη διείσδυση στους ιστούς

- βραδεία απομάκρυνση

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, κολίτιδα, ναυτία, έμετο)

- οισοφαγίτιδα (σε μακροχρόνια χορήγηση)

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας

- οπτικές διαταραχές

ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ ΚΑΙ ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ

- ερυθρομυκίνη
 - αζιθρομυκίνη
 - ροξιθρομυκίνη
 - κλινδαμυκίνη
- ευρύ φάσμα δραστηριότητας
 - καλά απορροφήσιμα με λήψη από το στόμα
 - λιποδιαλυτά φάρμακα-καλή διείσδυση στο δέρμα

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- αντιβακτηριακή δράση
- βακτηριοστατική δράση (κλινδαμυκίνη)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

συνδέονται με την 50S ριβοσωμική υπομονάδα



αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση των βακτηρίων

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ : ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ

ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

- ▶ δοσολογία: 250-500 mg δύο έως τέσσερις φορές ημερησίως
συστήνεται λήψη με τροφή ▶ μείωση γαστρεντερικών ΑΕ

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- καλή θεραπευτική επιλογή σε:
- αντένδειξη λήψης τετρακυκλινών
 - θεραπεία τους καλοκαιρινούς μήνες
 - περίπτωση εγκυμοσύνης

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

αυξημένη αντοχή στο *p. acnes*

ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΑ

ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ

- καλό φαρμακοκινητικό προφίλ:
- ταχεία πρόσληψη στους ιστούς
 - συγκεντρώσεις X10 της ερυθρομυκίνης
 - χρόνος ημίσειας ζωής : ~ 68 ώρες
- ▶ δοσολογία: 250 - 500mg/ημέρα για 3 ημ./εβδ. για 12 εβδομάδες
500mg 3-4 συνεχ. ημ./1 εβδ. το μήνα για 3 μήνες κ.α.
- λιγότερες γαστρεντερικές ΑΕ (από την ερυθρομυκίνη)
 - εξίσου αποτελεσματική - καλά ανεκτή όπως (οι τετρακυκλίνες)
 - βολικό δοσολογικό σχήμα → υψηλή συμμόρφωση
 - κατάλληλη επιλογή για ασθενείς με δυσανεξία ή αντένδειξη στις τετρακυκλίνες

ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

- Αποτελεσματική δράση στη θεραπεία της ακμής
- δοσολογία : 150mg 3 φορές την ημέρα
- περιορισμένη χρήση λόγω του προφίλ ΑΕ (20%-30% των ασθενών παρουσιάζουν διάρροια από *Cl. difficile* - ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα)

ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ ΣΟΥΛΦΑΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ

- δεν έχει επίσημη ένδειξη στη θεραπεία της ακμής
- περιορισμένη χρήση:
 - επιλεγμένες περιπτώσεις ανθεκτικής ακμής
 - Gram (-) θυλακίτιδα
- πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρών αντιδράσεων (έως 3% των ασθενών πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο *Stevens-Johnson*, TEN)
- αιματολογικές αντιδράσεις (ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία)
- γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι, διάρροια)

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

δεν χρησιμοποιούνται στην ακμή εξαιτίας:

- μικρού όγκου δεδομένων αποτελεσματικότητας
- των ανεπιθύμητων ενεργειών (3-6% των ασθενών)
(διέγερση, κεφαλαλγία, παραισθήσεις, γαστρεντερικές διαταραχές, αρθραλγίες, τενοντίτιδα, και φωτοευαισθησία)
- ανάπτυξης ανθεκτικότητας
- υψηλού κόστους
- ακατάλληλες για εφήβους (λόγω των πιθανών επιπτώσεων στον αρθρικό χόνδρο)

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ

- παρουσιάζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα
- μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής
- καλή ανοχή
- δοσολογία: 500 mg άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ανθεκτικά στελέχη του *P. acnes* στην LVFX

Clinical effectiveness of once-daily levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions. Kawada A et al , J Dermatol. 2012 Jan;39(1):94-6.

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- συνδυασμός συστηματικών αντιβιοτικών + τοπικών θεραπειών υπερέχει της μονοθεραπείας - διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης

ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΟ ΒΕΝΖΟΪΛΙΟΥ

- ερυθρομυκίνη + BPO 5%
- βελτίωση μετά από 4 εβδομάδες (41% έναντι μονοθεραπείας 35%) και μετά από 6 εβδομάδες (63% έναντι μονοθεραπείας 53%)

ΤΟΠΙΚΑ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

- τετρακυκλίνη + τρετινοΐνη
- δοξυκυκλίνη + αδαπαλένη
- λυμεκυκλίνη + αδαπαλένη

συγκριτικά με τη μονοθεραπεία

- ταχύτερη μείωση του P.acnes,
- συντομότερη ανταπόκριση
- μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα

ΑΚΜΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΚΥΗΣΗ : θεραπεία 2^{ης} γραμμής

- ερυθρομυκίνη κατ. **B** κατά FDA
- αζιθρομυκίνη κατ. **B** κατά FDA
- κλινδαμυκίνη: κατ. **B** κατά FDA
- τετρακυκλίνες κατ. **D** κατά FDA

(2^ο και 3^ο τρίμηνο: δυσχρωμία οδόντων, υποπλασία αδαμαντίνης, ελαττωμένη ανάπτυξη οστών)

- λεβοφλοξασίνη : κατ. **C** κατά FDA
- τριμεθοπρίμη - σουλφομεθοξαζόλη : κατ. **C** κατά FDA

ΓΑΛΟΥΧΙΑ

- ερυθρομυκίνη : λήψη τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής συνδέεται με πυλωρική στένωση

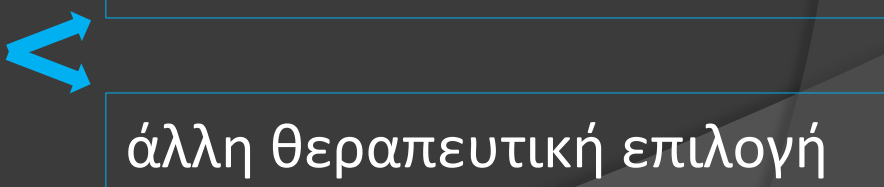
ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ P.acnes

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

- να μην γίνεται χρήση αντιβιοτικών, εάν άλλη θεραπευτική επιλογή μπορεί να επιφέρει το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα
- χρήση αντιβιοτικών ανάλογα με την κλινική ανάγκη
- να μην χορηγούνται τα αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία
- συνδυασμός με BPO για την αποφυγή ανάπτυξης αντίστασης
- να διακόπτεται η αντιβιοτική αγωγή όταν δεν υπάρχει βελτίωση ή όταν αυτή είναι μικρή
- αποφυγή της χορήγησης αντιβιοτικών πέραν των έξι μηνών
- να μην γίνεται αλλαγή στα αντιβιοτικά χωρίς επαρκή αιτιολόγηση

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΚΜΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ έναρξη αντιβιοτικής αγωγής (συνδυασμός με ΒΡΟ ή τοπικό ρετινοειδές)
- ▶ αρχική αξιολόγηση 6-8 εβδ. από την έναρξη της θεραπείας
- ▶ σε μερική βελτίωση, συνέχιση της τρέχουσας θεραπείας για επιπλέον 6-8 έξι εβδ. και επανεκτίμηση – max θεραπείας έως 6 μήνες
- ▶ σε έλλειψη αποτελεσματικότητας 
 - αλλαγή αντιβιοτικής αγωγής
 - άλλη θεραπευτική επιλογή
- ▶ συντήρηση με συνέχιση της τοπικής αγωγής (ΒΡΟ, ρετινοειδές)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- τα συστηματικά αντιβιοτικά (τετρακυκλίνες 2^{ης} γενιάς και τα μακρολίδια) αποτελούν ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή στην αντιμετώπιση της φλεγμονώδους μέτριας - σοβαρής ακμής
- η κατάλληλη επιλογή φαρμάκου και θεραπευτικού σχήματος εξασφαλίζει τη συμμόρφωση ⇒ αποτελεσματικότητα στη θεραπεία
- απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς – κλινική αξιολόγηση / εργαστηριακός έλεγχος

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- απαραίτητη η συνδυαστική θεραπεία με τοπικά φάρμακα (BPO, ρετινοειδή - **ΟΧΙ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**) για την αποφυγή ανθεκτικότητας από το p.acnes και τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος
- συνέχιση της τοπικής αγωγής - συντήρηση μετά τη θεραπεία

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας