



L'acne – dalla patogenesi alla terapia

Journal Club - 10 maggio 2023

Dott.ssa Martina Bertello

Dott.ssa Federica Gelato

Introduzione ed epidemiologia

L'acne è una delle malattie **infiammatorie della cute più frequentemente motivo di consulto dermatologico**

Definita dal *Global Burden of Skin Disease* l'**8° malattia più diffusa al mondo**
A fronte di una elevata diffusione, i dati epidemiologici di **incidenza e prevalenza** sono limitati e contrastanti



Malattia
difficoltà diagnostica (forme lievi sottodiagnosticate, sedi valutate viso/tronco)
calcolo del grading complesso e assenza di scala di valutazione univoca

Metodologia di studio
numerosità e tipologia del campione (studi pediatrici, di genere o per fasce di età)
differenti archi temporali considerati
diagnosi non medica ma autoriferita
mancanza di dati globali



Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden?. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219-225.
Chen H, Zhang TC, Yin XL, Man JY, Yang XR, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):673-683.

Introduzione ed epidemiologia

Prevalenza globale

Nel 2010 sono stati stimati circa **650 milioni di soggetti** affetti al mondo (**9,38%** della popolazione globale)

Chen et al. 2022 **incidenza 117 milioni e prevalenza di 231 milioni**

85% dei pazienti **11-30 aa**

F 1.3 volte più colpite dei M

Dati variabili in base a

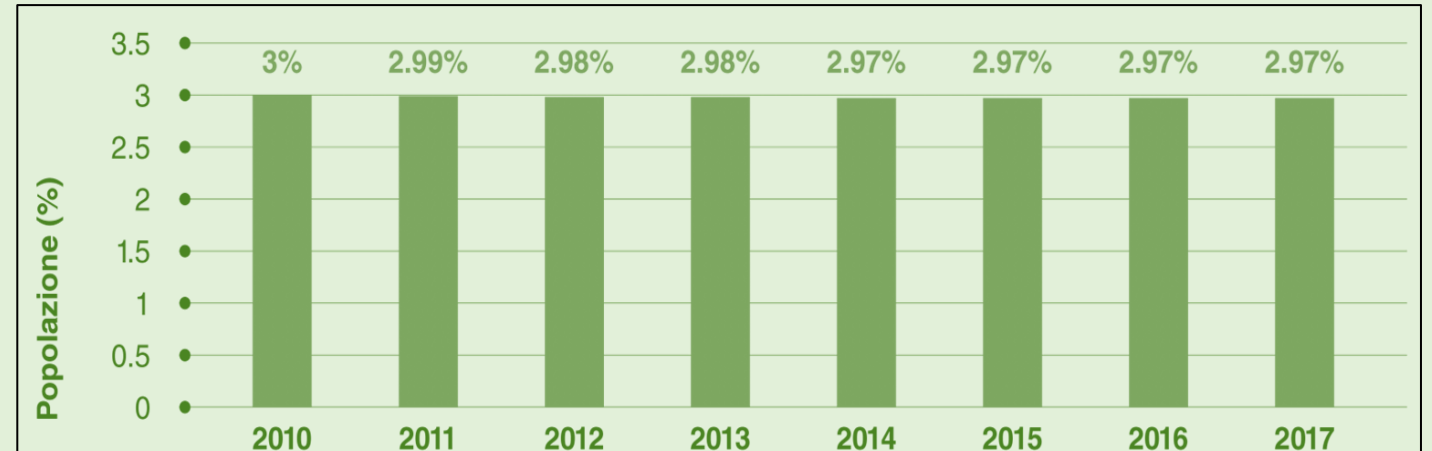
-Etnia

-Genere

-Età

Prevalenza Italia*

dal 2011 al 2017
il ~ **3%** della popolazione



Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden?. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219-225.

Chen H, Zhang TC, Yin XL, Man JY, Yang XR, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):673-683. Naldi L. Going global with assessing the acne burden: is the evidence worth the effort?. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):605.

*Dati pubblicati dal Italian Statistical Research Department (19 Giugno 2022) <https://www.statista.com/statistics/921014/prevalence-of-acne-vulgaris-in-italy>

Introduzione ed epidemiologia



L'acne affligge **tutte le etnie** in diversa misura non attribuibile a differenze riguardanti produzione di sebo e/o colonizzazione batterica

> Fototipi I/II

< popolazione indiana, asiatica

Rara nella razza nera (maggiore incidenza di esiti post-infiammatori/cicatriziali)

virtualmente **assente**

> Prevalenza in popolazioni

- occidentali **industrializzate** (fattori dietetici, ↑ indice BMI, obesità)
- con elevato **stato socio-economico**
- ↑ **livello di istruzione** personale e/o familiare

Indigeni dell'isola di Kitawa (Papua Nuova Guinea)
Etnia degli Aché (Paraguay)
Fattori dietetici



Sindrome di Laron o nanismo ipofisario di tipo II (Israele, Arabia Saudita, Egitto, Iraq)
Fattori ormonali (= / ↑ GH, ↓ IGF1)





Età e genere

- **F>M** (9,81%F/8,96%M)
- Esordio alla **pubertà (12-14 anni)** nell'**80% dei casi** (picco di incidenza 14-17F/16-19M)
- nell' **8,13% dei casi (M>F)** in **età pediatrica** (<12 aa) (fattori ormonali)
- **più precoce nelle F** vs M (11-13 anni/F vs 14-16 anni/M)
- **Dopo 4-5 anni** massimo grado di severità per poi attenuarsi → **risoluzione intorno ai 20-25 anni.**
- **Persiste** nel **5% delle donne** e nel **1% degli uomini** fino all'età di 40 aa ed oltre
- **La prevalenza nelle donne adulte in ascesa** (fino al 76%)



Introduzione ed epidemiologia



**Sedi di
localizzazione:**

- viso (99%)
- dorso (60%)
- torace (15%)

In funzione del sesso:

M > **F** acne **dorso/torace** spesso di grado severo

In funzione dell'età:

adulti **F** > **M** **terzo inferiore del volto**



Classificazione



Acne infantile (3-16 mesi) <2% dei bambini M>F



Acne preadolescenziale (7-12 anni)



Acne dell'adulto
(>25 anni) >1/3 inf volto
Persistente 75%, late onset 20-40%
perimenopausale

Acne neonatale (0-6 sett.) M>F 20%
dei bambini DD PCN



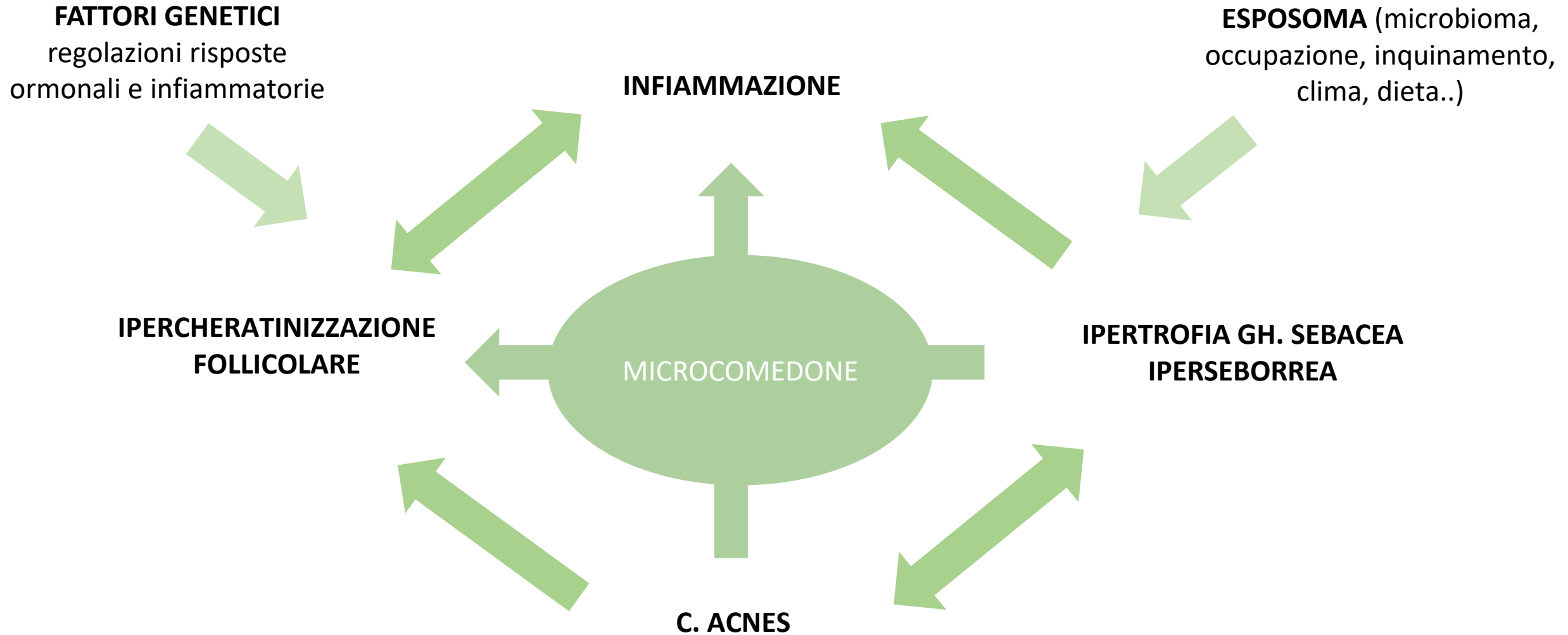
Mid-childhood acne
(1-7 aa) rara iperandrogenismo



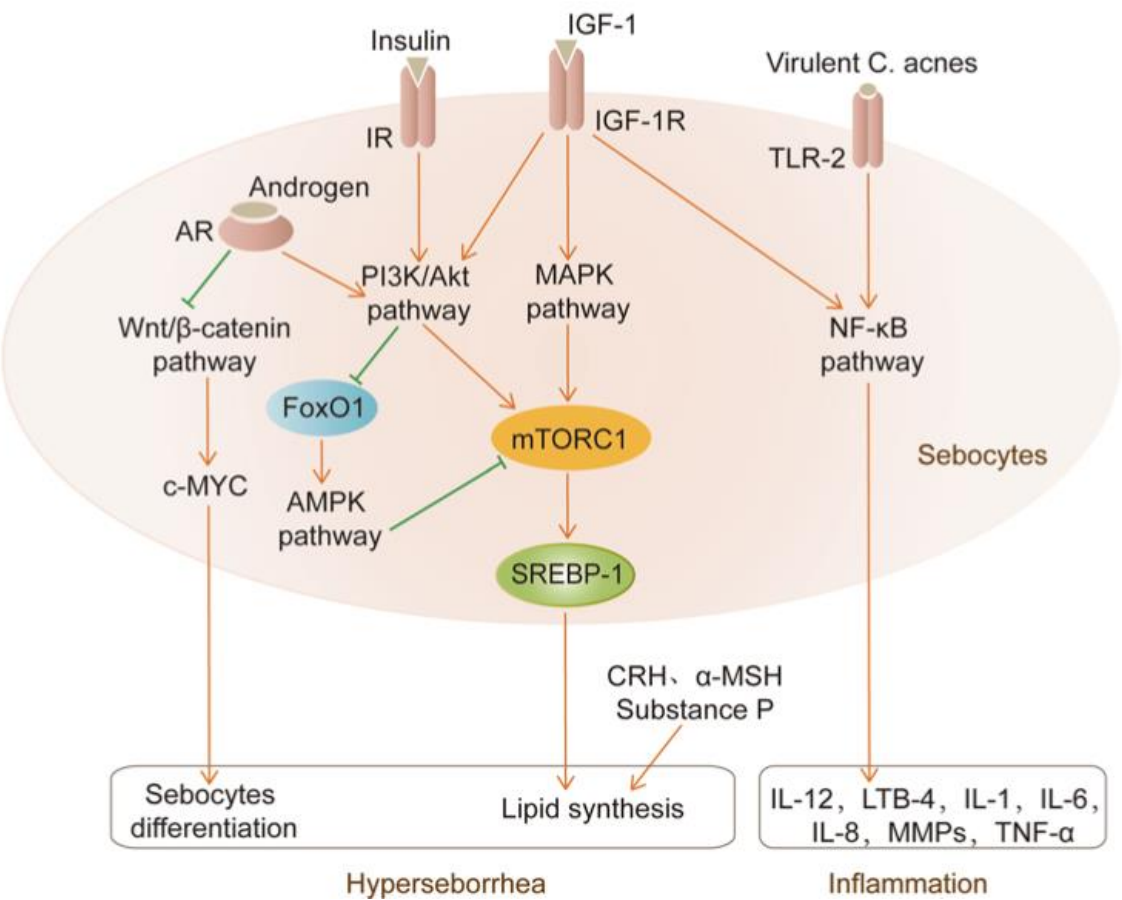
Acne adolescenziale
(12-25 anni)



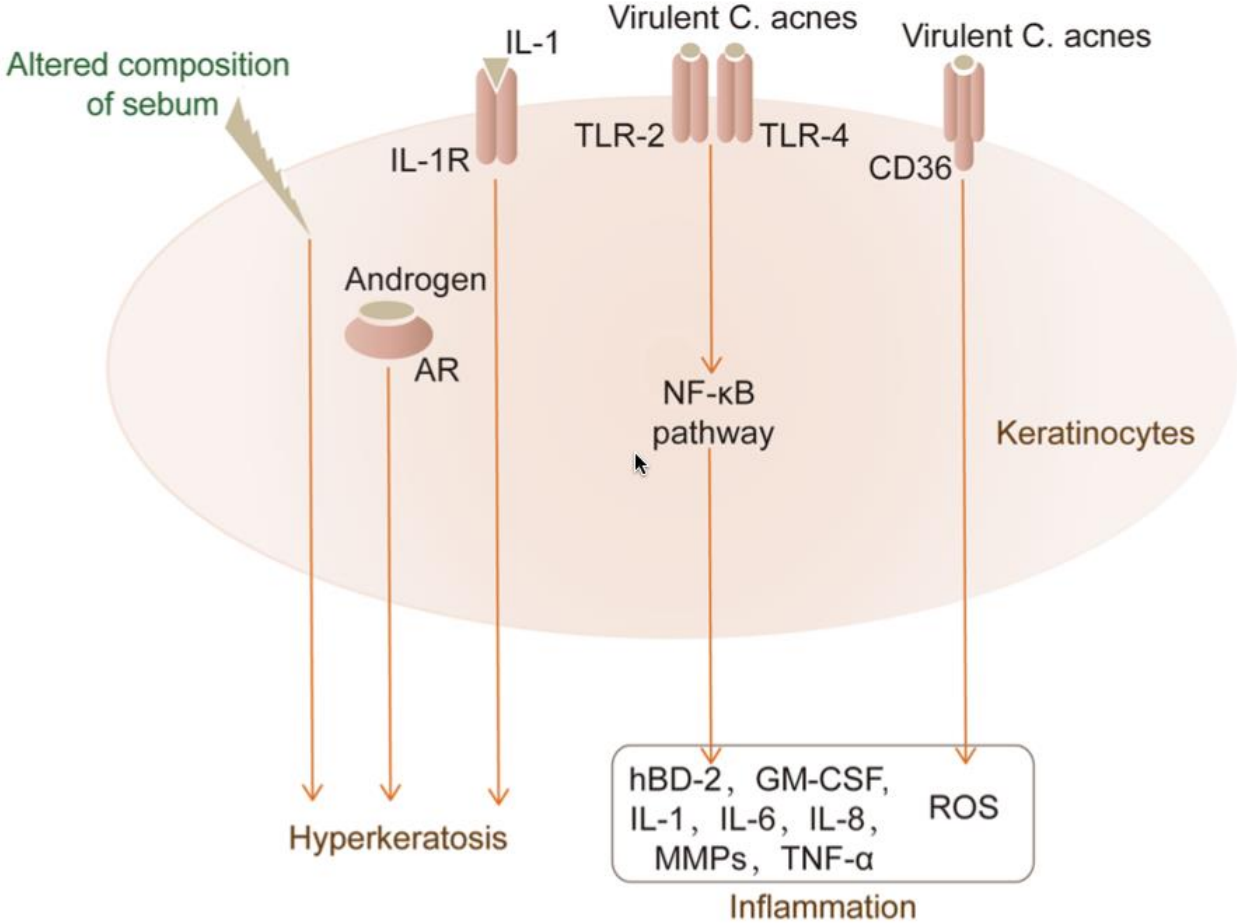
Eziopatogenesi



Eziopatogenesi

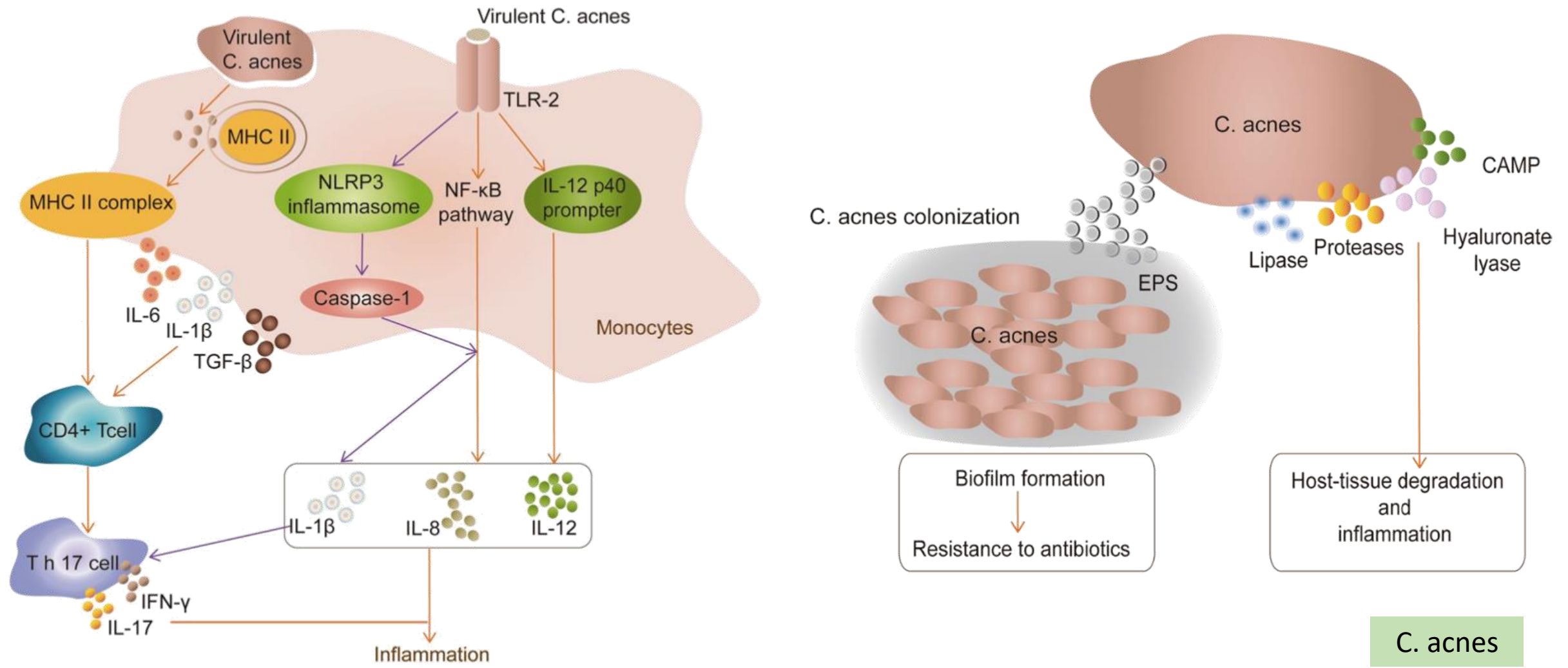


Sebocita



Cheratinocita

Eziopatogenesi



Fattori di rischio

Dieta

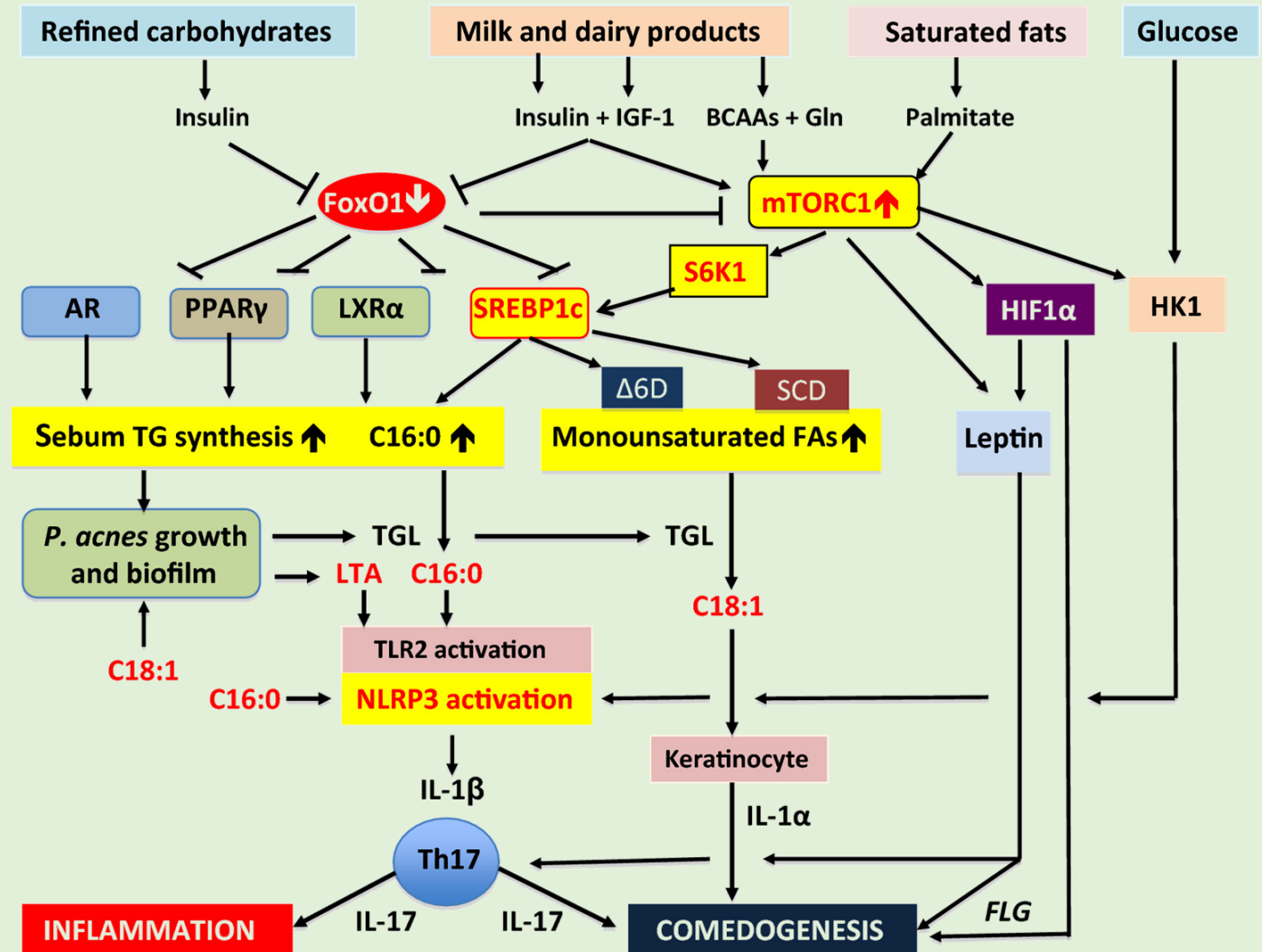
- Carboidrati ad elevato indice glicemico
- Latte e derivati
- Grassi saturi e carenza di polinsaturi omega3

Iperinsulinemia cronica
↑IGF1 e ↓IGFBP

IgF1 e l'insulina → PI3K/Akt → fosforilazione di FOX1 con sua downregolazione e inibizione

FOX1 normalmente sopprime la sintesi epatica di IGF1, inibisce i recettore androgeni, PPAR γ e i fattori di trascrizione SREBP coinvolti nella lipogenesi sebacea, regola la risposta immunitaria innata e adattativa, riduce lo stress ossidativo, e regola mTOR che è il principale regolatore di crescita cellulare, sintesi lipidica e proteica e dell'omeostasi metabolica (mTORC1) e della polarità cellulare (mTORC2)

Gli acidi grassi saturi stimolano l'attivazione di TLR2/IL1 β della cellula dendritica promuovendo la differenziazione cellulare in senso Th17 e ↑ secrezione di IL17a → ↑ proliferazione e ↓ della differenziazione cheratinocitaria.



Fattori di rischio

Dieta

Alimenti ad alto carico glicemico

Correlazione positiva con acne (fattore confondente ↑ BMI).

Dati contrastanti riguardo relazione tra BMI e acne



Dieta mediterranea

Fattore protettivo

Ipercolesterolemia, diabete e IR, ipertensione, fumo FDR

Fabbrocini et al. **Dieta ipoglicemica + Metformina** efficace in adolescenti maschi con acne resistente



Latte e derivati

L'assunzione di **latte scremato** é significativamente correlata con l'acne ed é associata a ↑ **IGF1** nel sangue probabilmente poiché la lavorazione che permette il processo di scrematura porta ad un aumento della concentrazione di fattori di crescita che inducono la produzione di insulina (**TGF, PDGF, IGF, FGF**) Dati discordanti successivi → associazione tra assunzione di **latte intero** e acne.



Alcol

Consumo cronico ↑ effetto immunosoppressivo → alterazione microbioma cutaneo → acne
↑ rilascio di citochine pro-infiammatorie

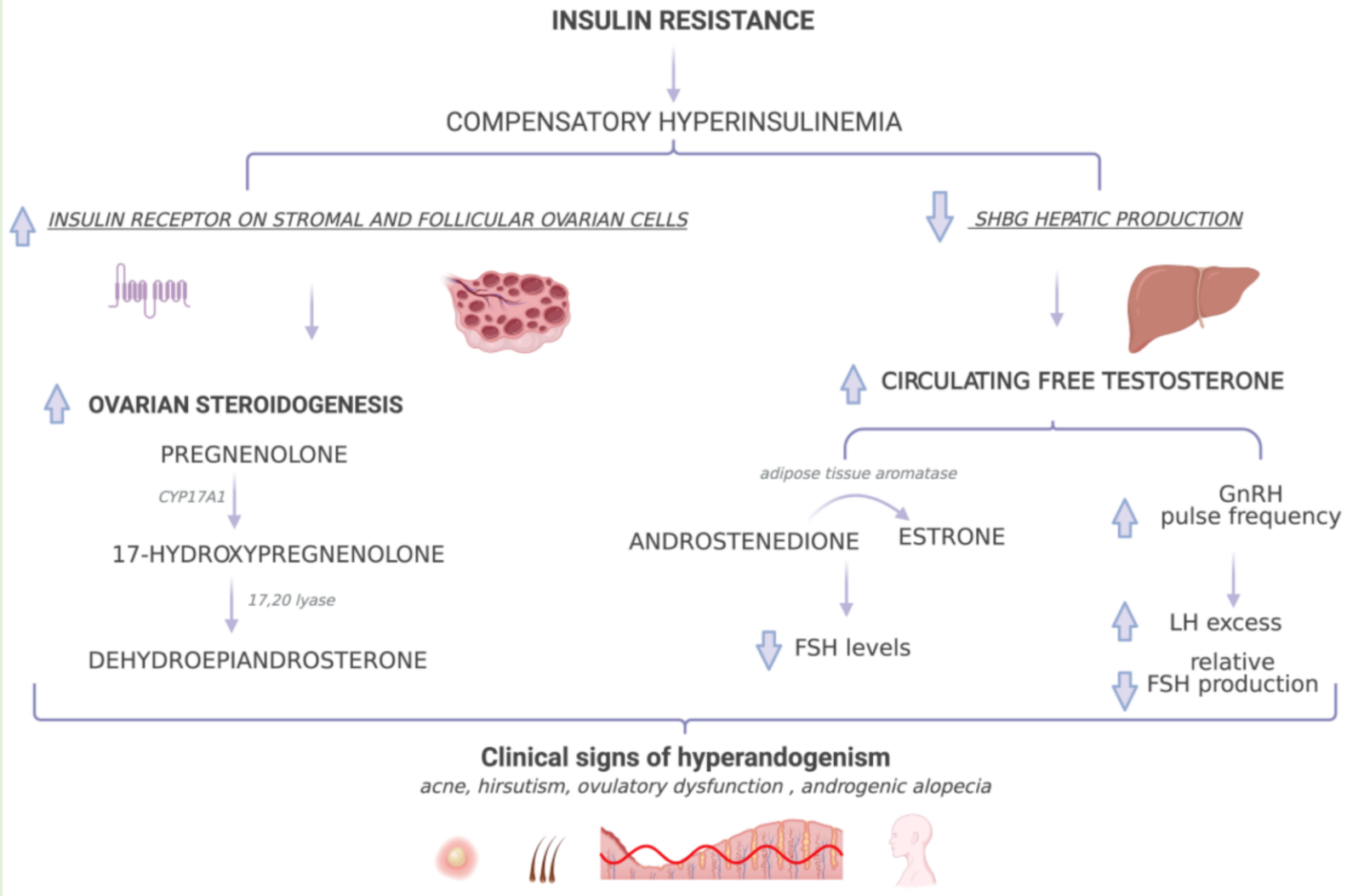


Cioccolato

Correlazione positiva anche se dati contrastanti

Presenza di latte e zucchero come fattore confondente

PCOS



Manifestazioni cliniche

Acne comedonica

Comedoni chiusi/aperti non lesioni infiammatorie



lieve

Acne papulo-pustolosa

Lesioni infiammatorie, papule e pustole (<5mm) miste a lesioni non infiammatorie



moderata

Acne nodulo-cistica

Lesioni papulo-pustolose miste a lesioni nodulo cistiche (>5mm) essudanti e dolorose



grave

Acne conglobata

Comedoni e papulo-pustule misti a noduli suppuranti coalescenti in tragitti fistolosi

Acne Fulminans <1% casi di acne

Rara e grave forma di acne ad esordio improvviso e lesioni ulcero-necrotiche ed emorragiche prevalentemente di volto e tronco associata o meno (sine fulminans) a sintomi sistemici (febbre, artralgie, mialgie, epatosplenomegalia, calo ponderale, osteolisi)

- HLA B27, HLACW6
- trattamento **con Isotretinoina alte dosi** → liberazione massiva di ag di *C.Acnes* in seguito a rottura dell'infundibolo → reazione infiammatoria
- **anabolizzanti e terapia ormonale androgena**
- acne macrocomedonica con scarsa componente infiammatoria **effetto «reservoir»**
- infezione da **Paramixovirus morbillivirus**



Complicanze

Acne Fulminans <1% casi di acne

LAB: leucocitosi neutrofila, ↑PCR, ↑VES, anemia n.n., ematuria, proteinuria, ↓ albumina, ipergammaglobulinemia, ↑ ALP

RX scheletro, Scintigrafia Tc-99, TC, RM

AF-SS CS orali (0,5-1 mg/kg prednisone) per 4 sett → + ISO (0,1 mg/kg) → tapering CS orali

AF-WOSS CS orali (0,5-1 mg/kg prednisone) per 2 sett → + ISO (0,1 mg/kg) → tapering CS orali

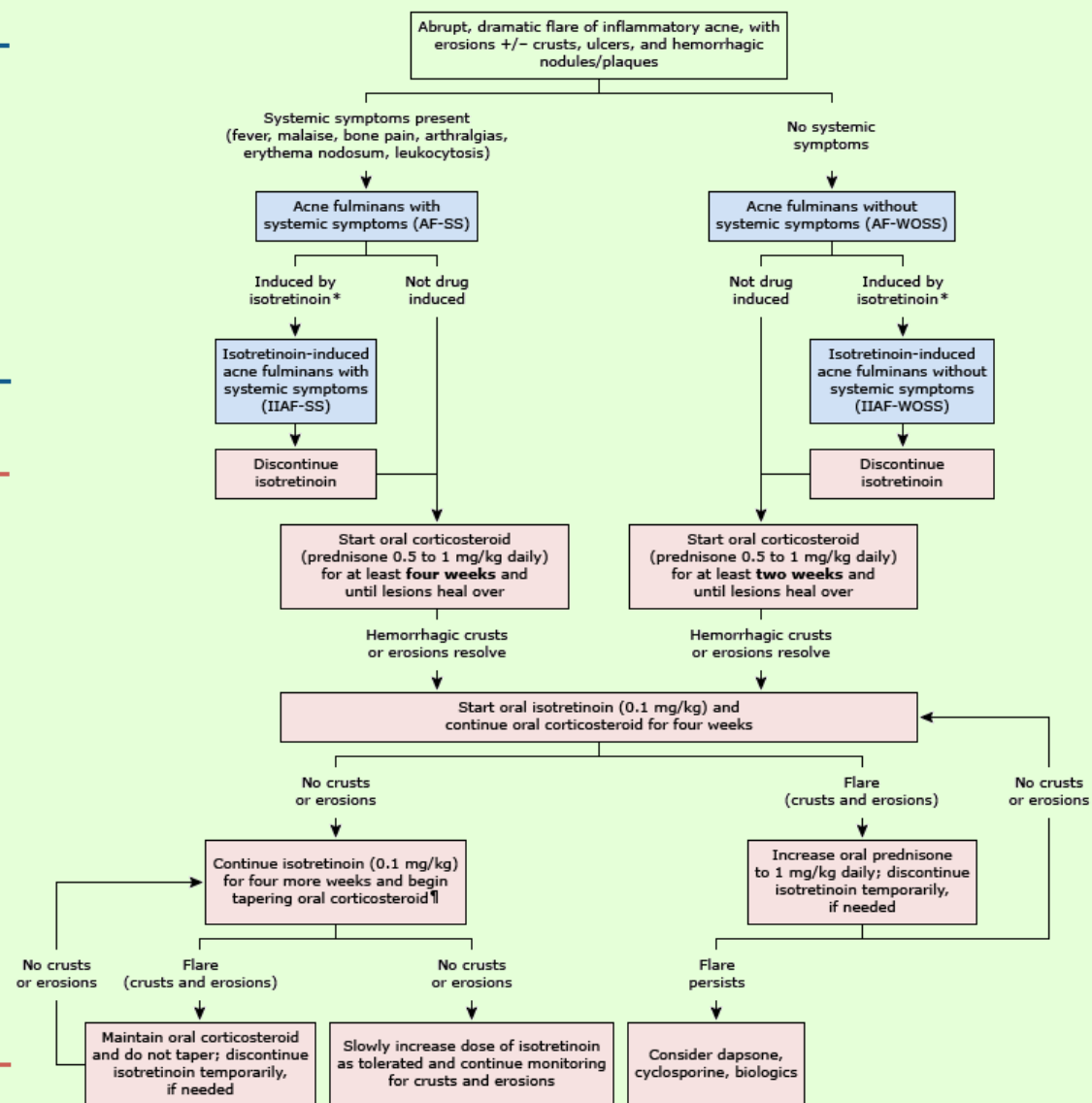
IIAF-SS sospende ISO e inizia CS orali (0,5-1 mg/kg prednisone) per 4 sett → + ISO (0,1 mg/kg) → tapering CS orali

IIAF-WOSS sospende ISO e inizia CS orali (0,5-1 mg/kg prednisone) per 4 sett → + ISO (0,1 mg/kg) → tapering CS orali

II linea Dapsone, CyA, MTX, AZT, anti IL1, anti TNF α

Diagnosis

Treatment



Grading

- Total Lesions Count **TLC** per emivolto (1966 Witkowski e Simmons) poi volto intero suddiviso in 4 quadranti
- **Tecnica di Leeds** (Burke e Cunliffe 1984) comparazione di scale fotografiche standard di volto e tronco 13 categorie
- Global Acne Grading System, **GAGS** (Doshi et al. 1997)
- Global Acne Severity Scale, **GEA Scale** (Drenò et al. 2010) scala foto-numerica 6pt
- Global Evaluation Scale (5 categorie 0-4 pt)
- Comprehensive Acne Severity Scale, **CASS** (Tan et al. 2007) 6 categorie 0-5 pt
- Investigator's Global Assessment **IGA** (FDA 2011) 5 categorie 0-4 pt
- Acne Severity Index **ASI** = papules + (2 × pustules) + (comedones/2)
- **DLQI** 10 domande 0-3 pt
- **CDLQI** (Lewis-Jones et al. 1995) popolazione pediatrica 10 domande 0-3 pt
- **Skindex 29** (Nijsten et al. 2009) 29 domande sintomatologia/stato emotivo/impatto sociale 0-5 pt)
- Cardiff Acne Disability Index **CADI** (Dreno et al. 2004) 5 domande 0-3 pt
- **Acne QOL** (Kamamoto et al. 2014) 19 domande 0-6 pt ultimi 7 giorni
- Acne Disability Index **ADI** (Oakley et al. 1996) 10 domande stato emotivo/sociale/attività sportiva

Grading clinico GAGS		
Localizzazione	Fattore moltiplicativo	Grado
I = fronte	2	Nessuna lesione = 0
II = guancia destra	2	Comedoni = 1
III = guancia sinistra	2	Papule = 2
IV = naso	1	Pustole = 3
V = mento	1	Noduli = 4
VI = torace e dorso	3	

Indice locale di gravità (*local score*) = fattore moltiplicativo x grado
Indice globale di gravità (*global score*) = somma dei 6 *local score*

Acne lieve = 1-18
Acne intermedia = 19-30
Acne grave = 31-38
Acne molto grave >39

>25 scale di valutazione (non validate)
No consensus
1 acne comedonica
2 acne PP lieve/moderata
3 acne PP severa/Nodulare moderata
4 acne nodulare severa/conglobata
+ Scale di valutazione soggettiva

Diagnosi differenziale



Rosacea papulo-pustolosa



Demodicosi



Dermatite periorale



Acne cheloidea della nuca



Pseudofollicolite della barba



Lupus miliaris disseminatus faciei

Diagnosi differenziale



Acne aestivalis



Acne da steroidi



Eruzione acneiforme da EGFRi



Follicolite



Cloracne



Pustolosi cefalica neonatale

Management e lab test

Analisi di laboratorio solo se clinicamente indicato:

- Segni di **iperandrogenismo** spia di PCOS, CAH, tumori ovarici/surrenali:
 - irregolarità mestruali
 - irsutismo (scala Ferriman-Gallwey)
 - alopecia in pattern androgenetico (non in terapia)
 - pubarca precoce (<8aa F, <9aa M)
 - virilizzazione nelle femmine o nei maschi in età prepubere
 - mid-childhood acne
 - esordio improvviso/malattia severa recalcitrante
- **Acne fulminans** +/- sintomi sistemici
- Sintomi muscolo-scheletrici suggestivi di **SAPHO/PAPA syndrome**
- **DD con Follicoliti**
Gram- (*Klebsiella*, *Serratia*..) dopo trattamento con tetracicline
S. Aureus
Pityrosporum

>T PCOS, T normale IH

Testosterone totale e libero, SHBG
+
bHCG, TSH, FSH, LH, PRL, E2

DHEA-S,
androstenedione,
cortisolo, 17OHP (8:00 am), IGF1, test soppr. desametasone

US transvaginale

Emocromo, VES, PCR, funzionalità epatica, renale, assetto lipidico, bCGH, CPK, QPE, ALP

Rx scheletro, scintigrafia Tc99, RM

Tampone microbiologico



Terapia



Forza raccomandazione	Acne Comedonica	Acne papulo-pustolosa di grado lieve/moderato	Acne papulo-pustolosa severa/ nodulo cistica moderata	Acne nodulo-cistica severa/conglobata
Alta		BPO+Adapalene BPO+Clindamicina	ISO (0.3-0.5 mg/kg/die)	ISO (≥ 0.5 mg/kg/die)
Media	Retinoidi topici	Acido Azelaico BPO Retinoidi topici Clindamicina+tretinoina ATB+adapalene	ATB+adapalene ATP+adapalene+BPO ATB+acido azelaico	ATB+acido azelaico ATB+adapalene
Bassa	Acido Azelaico BPO	Combinazioni fisse: Eritromicina+tretinoina ATB+BPO+adapalene ATB+BPO ATB+ acido azelaico	ATB+adapalene+BPO	ATB+adapalene ATP+BPO ATP+adapalene+BPO
Alternative nelle donne			Antiandrogeno orale+topico (non atb) Antiandrogeno orale+ATB+topico (non atb)	Antiandrogeno orale+ATB+topico (non atb) Antiandrogeno orale+topico (non atb)
Mantenimento (basso grado raccomandazione)	Acido azelaico Retinoidi topici	Acido azelaico Retinoidi topici BPO	Adapalene+BPO Acido azelaico BPO ISO low dose(max. 0.3 mg/kg/day) Retinoidi topici Antiandrogeno orale + topico (non ATB)	Adapalene+BPO Acido azelaico BPO ISO low dose(max. 0.3 mg/kg/day) Retinoidi topici Antiandrogeno orale + topico (non ATB)

Adapalene>tretinoina Clindamicina+tretinoina = BPO+clindamicina ma > rischio ATB res. Doxiciclina e Limeciclina (max 3 mesi) > Minociclina e Tetraciclina

European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version



	Acne Lieve	Acne Moderata	Acne grave
1 linea	BPO Retinoidi topici Combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retininoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico	Combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retininoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico ATB orale+retinoide topico+BPO ATB orale+retinoide topico+BPO+ATP topico	ATB orale+ combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retinoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico ISO (≥ 0.5 mg/kg/die)
Terapie alternative	+BPO +Retinoide topico Retinoide topico alternativo Dapsone topico	Combinazione alternativa ATB orale alternativo +Contraccettivo orale +Spironolattone ISO	ATB orale alternativo +Contraccettivo orale +Spironolattone ISO

Terapia acne lieve-moderata

Acne	AAD ⁴ 	EADV ⁵ 	SiDeMaST ⁶ 
Mild comedonal	No differentiation between comedonal and papulopustular <i>First line:</i> BPO or topical retinoid or topical combination therapy ^a BPO + topical retinoid or BPO+ topical antibiotic or BPO + topical retinoid + topical antibiotic <i>Alternative treatment:</i> add topical retinoid or BPO (if not on already) or consider alternate retinoid or topical dapsone	<i>High strength of recommendation:</i> <i>Medium strength of recommendation:</i> topical retinoid <i>Low strength of recommendation:</i> azelaic acid or BPO	<i>High strength of recommendation:</i> <i>Medium strength of recommendation:</i> topical retinoid <i>Low strength of recommendation:</i> azelaic acid or BPO
Mild papulopustular	<i>Alternative treatment:</i> add topical retinoid or BPO (if not on already) or consider alternate retinoid or topical dapsone	<i>High strength of recommendation:</i> adapalene + BPO (f.c.) or BPO + clindamycin (f.c.) <i>Medium strength of recommendation:</i> azelaic acid or BPO or topical retinoid or topical clindamycin + tretinoin (f.c.) or systemic antibiotic + adapalene <i>Low strength of recommendation:</i> blue light or oral zinc or systemic antibiotic + azelaic acid or systemic antibiotic + adapalene + BPO (f.c.) or systemic antibiotic + BPO or topical erythromycin + isotretinoin (f.c.) or topical erythromycin + tretinoin (f.c.)	<i>High strength of recommendation:</i> BPO + adapalene (f.c.) or BPO + clindamycin (f.c.) <i>Medium strength of recommendation:</i> BPO or topical retinoid or azelaic acid or systemic antibiotic + adapalene <i>Low strength of recommendation:</i> topical erythromycin + tretinoin (f.c.) or topical erythromycin + isotretinoin (f.c.) or systemic antibiotic + BPO (f.c.) or systemic antibiotic + azelaic acid (f.c.)
Moderate papulopustular	No differentiation between papulopustular and nodular <i>First line:</i> topical combination therapy ^a BPO + topical antibiotic or BPO + retinoid or BPO + retinoid + topical antibiotic- or -systemic antibiotic + topical retinoid + BPO- or -systemic antibiotic + topical retinoid + BPO + topical antibiotic <i>Alternative treatment:</i> consider alternate combination therapy or consider other systemic antibiotic or consider systemic isotretinoin FEMALE OPTIONS: Add oral contraceptive or oral spironolactone to first line options	<i>High strength of recommendation:</i> systemic isotretinoin <i>Medium strength of recommendation:</i> systemic antibiotic + adapalene or systemic antibiotic + azelaic acid or systemic antibiotic + adapalene + BPO <i>Low strength of recommendation:</i> systemic antibiotic + BPO FEMALE OPTIONS: Hormonal antiandrogens + systemic antibiotic + topicals (apart from antibiotics) or hormonal antiandrogens + topical treatment (apart from antibiotics)	<i>High strength of recommendation:</i> systemic isotretinoin <i>Medium strength of recommendation:</i> systemic antibiotic + adapalene or systemic antibiotic + azelaic acid <i>Low strength of recommendation:</i> systemic antibiotic + BPO FEMALE OPTIONS: Hormonal antiandrogens + topicals or oral antiandrogens + systemic antibiotics
Moderate nodular			

 **Acne comedonica: retinoidi topici**
trattamento di scelta

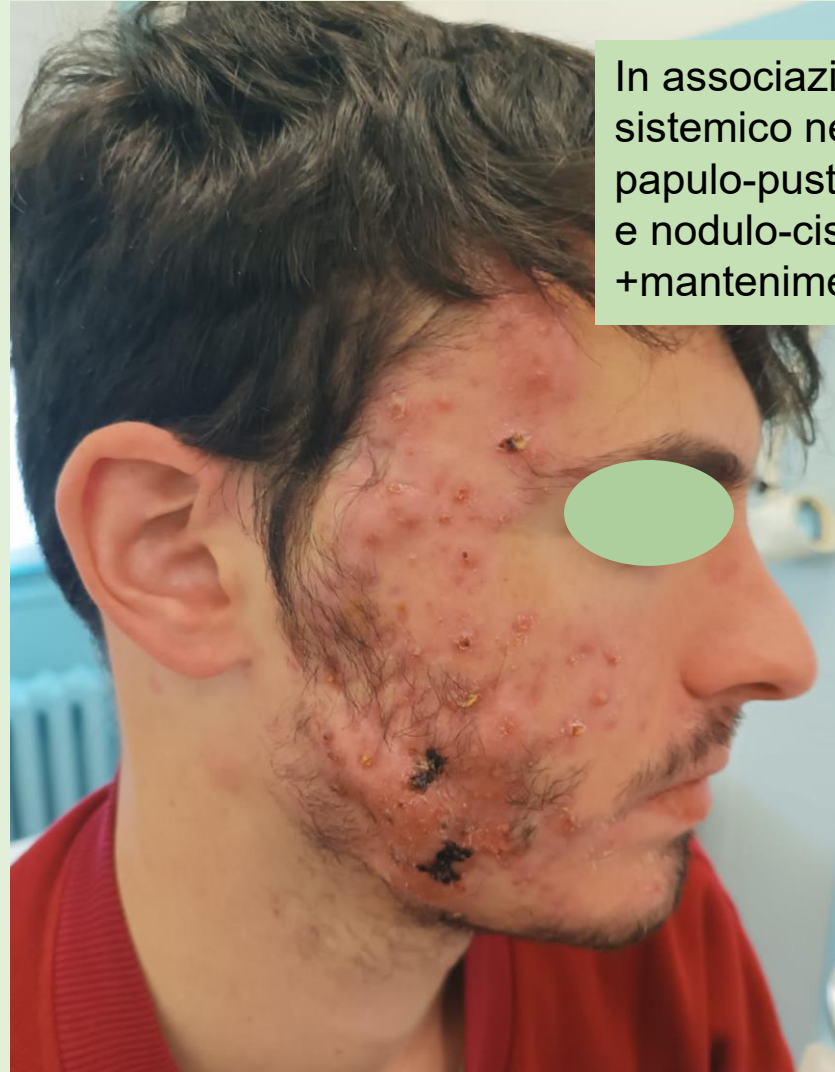
 **Acne PP lieve Dapsone** come
trattamento alternativo

 **no associazione di ATB sistemico e**
topico

 **Acne PP moderata: combinazioni di**
retinoidi/BPO/ATB topici.
Il linea ATB sistemico+
BPO/azelaico/retinoide/combinazi
oni

Conforti C, et al.C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13548.

Terapia topica



In associazione a ATB
sistemico nell'acne
papulo-pustolosa grave
e nodulo-cistica
+mantenimento

← **Terapia topica** →



acne comedonica e
papulo-pustolosa
lieve/moderata +
mantenimento

Terapia topica

Retinoidi topici (6 classi in 4 generazioni di retinoidi)

1° gen. non aromatici: retinolo, isotretinoina (13cis) **tretinoina** (trans), alitretinoina (9cis)

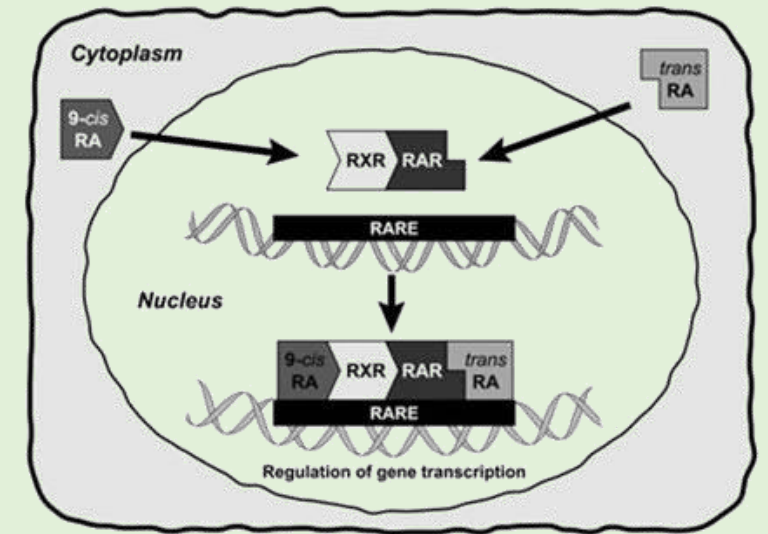
2° gen. monoaromatici: etretinato e acitretina

3° gen. poliaromatici: **adapalene**, tazarotene, bexarotene

4° gen. **trifarotene**

→ legame con recettori **RXR** e **RAR α, β, γ** → trascrizione sequenze **RAREs**

- **Effetto anticomedogenico** con proliferazione e differenziazione cellulare a livello dell'epitelio infundibolare, sfaldamento dei corneociti, ed espulsione dei comedoni
- **Effetto antinfiammatorio** con ↓ fattori di trascrizione proinfiammatori ↓ migrazione leucocitaria, produzione di citochine e ↑ metabolismo dell'acido arachidonico.
- **Effetto antimicrobico diretto** → inibizione sintesi **TLR2** e **indiretto** → **aerobiosi** inadatta alla proliferazione del **C.Acnes**.
- Azione sulla proliferazione del **fibroblasto** e sulla produzione di componenti della **ECM** (fibronectina, laminina e trombospondina) → **fotoinvecchiamento** e **cicatrici da acne**
- Aumento del turnover epidermico → > capacita di disperdere la melanina → effetto sull'**iperpigmentazione post infiammatoria**
- ↑ **capacita di penetrazione** di altri topici grazie all'assottigliamento dello strato corneo



- in **monoterapia** nel trattamento dell'acne **comedonica**
- in **associazione ad antibiotici topici e sistemici** nel trattamento di **acne papulo-pustolosa/nodulare**
- contrindicati in associazione a trattamento con retinoide sistemico

Terapia topica

Retinoidi topici (6 classi in 4 generazioni di retinoidi)

1° gen. non aromatici: retinolo, isotretinoina (13cis) **tretinoina** (trans), alitretinoina (9cis)

2° gen. Monoaromatici: etretinato e acitretina

3° gen. Poliaromatici: **adapalene**, tazarotene, bexarotene

4° gen. **trifarotene**

→ legame con recettori **RXR** e **RAR α, β, γ** → trascrizione sequenze **RAREs**



- **Tretinoina** 0,05% si lega recettori **RAR α, β, γ** ma tramite **RAR γ** si manifesta il suo effetto chiave completo → eterodimerizzazione **RAR γ -RXR α** . Effetto aggiuntivo con la down regolazione di **AP1** normalmente coinvolto nella produzione di MMP → **formazione delle cicatrici**.
- **Adapalene** 0.1% e 0.3% >stabile ai **raggi UV** (day-applicazione) selettività per **RAR γ e RAR β** , stabile in presenza di **BPO**, ↓assorbimento cutaneo, ↓eff coll. Efficacia nel ridurre lesioni inf. e non = tretinoina a 12 sett ma < eff. coll. anche rispetto a tazarotene.
- **Tazarotene** 0,05% e 0,01% >potenza selettivo per **RAR γ e RAR β** >efficacia nel ridurre lesioni inf. e non rispetto a tretinoina ma ↑effetti collaterali (non in Italia)
- **Trifarotene** 0.005% selettivo per **RAR γ** indicazione per volto e tronco <assorbimento sistemico

Future associazioni?
minociclina+ retinoide topico in gel

Terapia topica

Effetti avversi:
desquamazione,
xerosi cutanea
eritema, bruciore



prime settimane di trattamento (processo di normalizzazione della desquamazione epidermica) → dopo 1-2 settimane la coesione è ristabilita e la dermatite risolve.

Tasso di **non aderenza** dei farmaci topici per acne **13%**,
per **retinoidi 30%**.
Tassi di **non aderenza/discontinuità indipendenti fino al 50%**

Categoria farmaceutica X (tazarotene) o C
In Italia controindicati in gravidanza

principio attivo e concentrazione (**adapalene>tretinoina>trifarotene**)
veicolo
sensibilità cutanea
esposizione solare
uso concomitante di emollienti
tempo di contatto
modo e frequenza di applicazione



ridotta aderenza
ridotta efficacia



- **short contact therapy** (30-60' nella prime 2-4 settimane)
- **non-daily application**
- **pre-applicazione di emollienti**
- **veicolo modificato** (↑ idratazione cutanea ↓ TEWL
ottimizzare la penetrazione lenta del farmaco a livello del target (UPS) ↓ penetrazione in epidermide profonda e derma)
- **microsponge delivery system** (Retin A)
- **rilascio ritardato controllato** → polyolprepolymer-2
- **micronizzazione e emulsioni polimeriche**

Terapia topica

Benzoilperossido (2,5%, 5%, 10%) Farmaco topico più largamente utilizzato nella terapia dell'acne

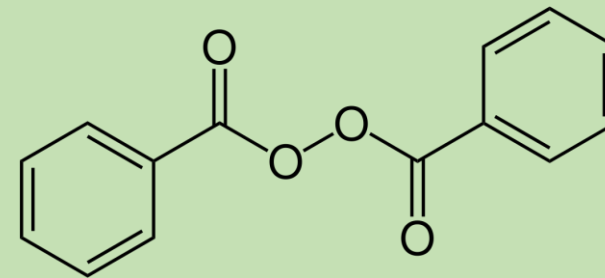
-**Monoterapia** (5% e 10%)

-**Combinazione** (2,5%) con **atb topici** o **adapalene** (>efficacia)

No in associazione a retinoide sistemico e topico (eccetto adapalene, tretinoina inattivata)

Agente antibatterico che agisce mediante produzione di ROS. A contatto con i lipidi presenti sulla cute e le proteine della parete batterica si trasforma in **acido benzoico** con liberazione di **O₂ nativo**.

- **Cheratolitico** (debole)
- **Antimicrobico** (anti propionibatteri anaerobi C.Acnes)
- **Antifiammatorio**



Resistenz
e
batteriche

Effetti avversi:

- Eritema, xerosi, desquamazione
- DAC (> rischio se applicazione su epidermide erosa), possibili reazioni crociate in pz sensibilizzati alla cannella
- Discolorimento dei tessuti e peli

Categoria farmacologica C, consentito in gravidanza con cautela



Terapia topica

Acido azelaico (15%, 20%)

Acido dicarbossilico presente in natura (frumento, orzo, segale) e prodotto in grandi quantità da *Malassezia Furfur*.

- **Cheratolitico** inibitore competitivo della **catena respiratoria mitocondriale** → effetto antiproliferativo, ↓ dei granuli di cheratoialina, tonofilamenti e filaggrina nello strato granuloso e aumento dei corpi di Oadland con < adesione corneocitaria
- **Antimicrobico** (↓ del **pH** del citosol della culla batterica → inibizione sintesi proteica)
- **Antinfiammatorio** (↓ IL6, IL1 β e TNF- α , ↓ callicreina5 nei cheratinociti e quindi ↓ catelicidine, ↓ ROS (OH e O₂) rilasciati dai neutrofili)
- **Antimelanogenico** (inibizione tirosinasi → iperpigmentazione post infiammatoria)

Resistenze
batteriche

Effetti avversi:

- Eritema, xerosi, desquamazione
(> tollerabilità rispetto a retinoidi topici e BPO)

Categoria farmacologica B, consentito in gravidanza con cautela



Antibiotici topici

Eritromicina 3% (crema/gel/sol.cutanea) efficacia ridotta nel corso del tempo causa resistenze batteriche

Nadifloxacina 1% (crema)

Clindamicina 1% (crema/gel) - **I scelta**
+ **BPO 5%**
+ **tretinoina 5%**



Resistenze
batteriche



- Evitare utilizzo in monoterapia e preferire le **combinazioni fisse** →> compliance, < resistenze
- **No associazione con atb sistemico**
- Durata del trattamento **3 mesi**
- Switch a terapia differente durante il mantenimento (preferire retinoidi topici/ac. azelaico o associazione con BPO)

Categoria farmacologica B, consentiti in gravidanza con cautela

Gravidanza e allattamento

43% delle pz in gravidanza
FdR:
-<25aa,
-PCOS,
-1° gravidanza,
-↑ peso madre,
-↓ peso fetale, F

- Tutti i farmaci **solo se strettamente necessari**
- Rischio/beneficio **interruzione allattamento**
- I **retinoidi topici** possono essere utilizzati in **allattamento con cautela**
- Evitare** applicazione in **sede mammaria e areola**

			washout	FDA rating		
Periodo preconcezionale	Controindicati	Tazarotene	-	X		
	Non raccomandati	Altri retinoidi topici (adapalene, tretinoina, trifarotene)	-	C		
			FDA rating	1° Tr.	2° Tr.	3° Tr
Gravidanza	Tazarotene		X	X	X	X
	Altri retinoidi topici (adapalene, tretinoina, trifarotene)		C	X	X	X
	Acido Azelaico		B	ok	ok	ok
	Benzoilperossido		C	ok	ok	ok
	Clindamicina topica +BPO		B	ok	ok	ok
	Metronidazolo topico + BPO		B	ok	ok	ok
	Dapsone topico + BPO		C	ok	ok	X
			Hale lactation rating			
Allattamento	Acido Azelaico		L3			
	Benzoilperossido		L2			
	Clindamicina topica +BPO		L2			
	Metronidazolo topico + BPO		L3			
	Dapsone topico + BPO		L4			
	Tazarotene		L3 BSA <20%			
	Altri retinoidi topici (adapalene, tretinoina, trifarotene)		L3			

Update in terapia topica

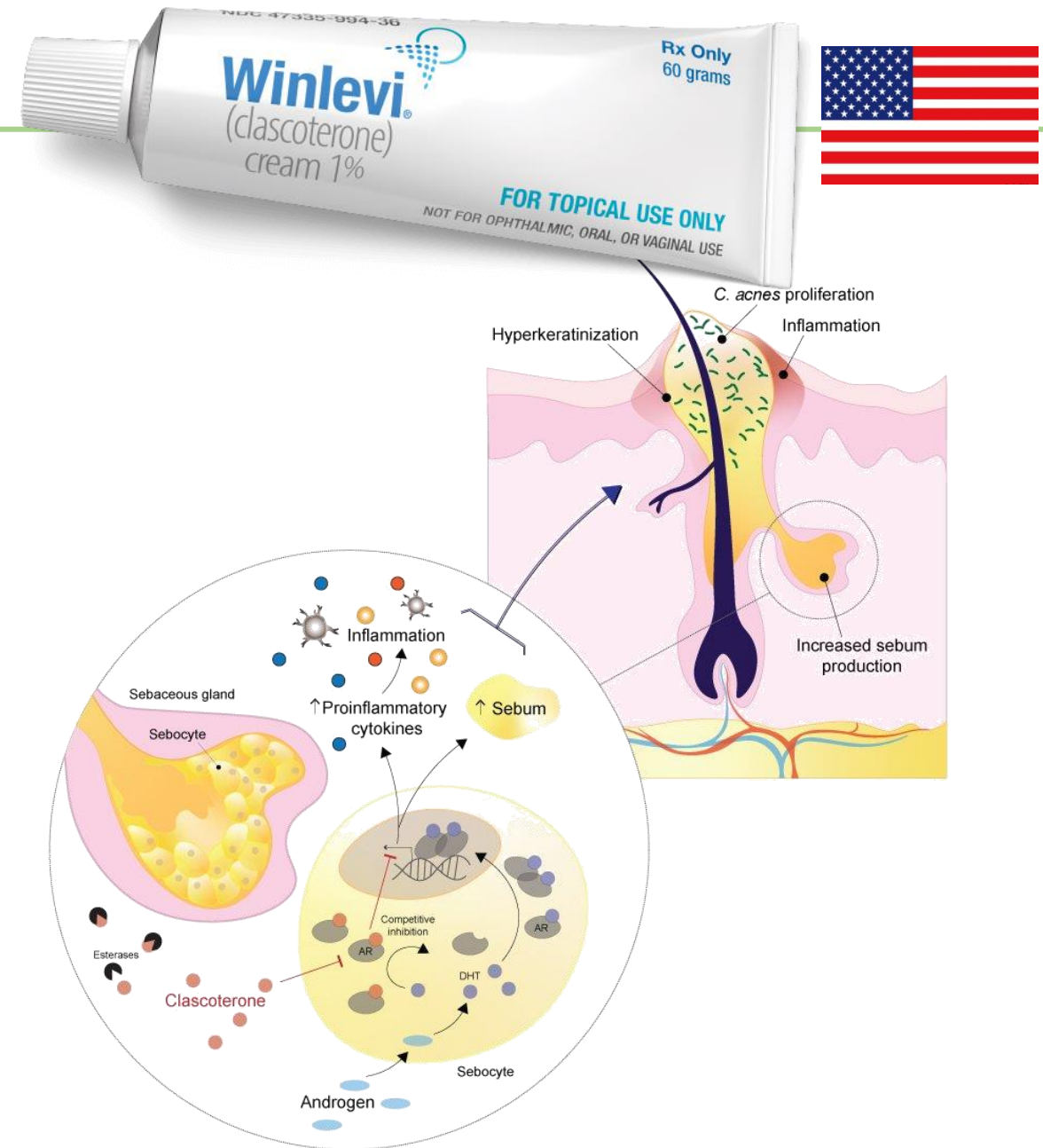
Clascoterone (Cortexolone 17 α -propionate 1%)

FDA APPROVED

Inibitore competitivo dei recettori del DHT all'interno della ghiandola sebacea e del follicolo pilifero approvato nel 2020 per il trattamento dell'acne volgare in pazienti >12 aa.

Esterasi presenti nella cute e nel plasma idrolizzano il clascoterone nella sua **forma inattiva** (cortexolone) garantendo un'**azione localizzata** del farmaco minimizzando gli effetti sistemici antiandrogeni.

- Alternativa in **pazienti resistenti a trattamenti topici convenzionali** o con **controindicazione a isotretinoina o terapia ATB sistemica**
- In **combinazione** con trattamenti convenzionali, topici e sistemici.





Clascoterone (Cortexolone 17 α -propionate 1%)



Meta-Analysis > *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14609. doi: 10.1111/dth.14609.

Epub 2020 Dec 11.

Efficacy and safety of topical clascoterone cream for treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials

Shrooq Tail Alkhodaidi¹, Khalid Ali Al Hawsawi¹, Ishraq Tail Alkhudaidi², Duha Magzoub³, Ahmed Abu-Zaid^{4 5}

Randomized Controlled Trial > *Br J Dermatol.* 2011 Jul;165(1):177-83.

doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x. Epub 2011 Jun 2.

Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream

V Trifu¹, G-S Tiplica, E Naumescu, L Zalupca, L Moro, G Celasco

Profilo di sicurezza favorevole (eritema, xerosi e prurito).

Non effetti collaterali simili a spironolattone che ne precludono l'uso nei pazienti di sesso maschile (ginecomastia) o scoraggiano quello nel sesso femminile (ipercaliemia, ipotensione, spotting, altazione funz. renale)

In uno studio di fase 2 alcuni adolescenti hanno mostrato una temporanea soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario con elevati livelli di cortisolo al giorno 14 risoltasi con la sospensione del trattamento.

Pelle nera e AHM

- **Acne e AHM** (acne induced macular hyperpigmentation) sono le **diagnosi dermatologiche più frequenti in pz non caucasici**.
- AHM impatta sulla **qualità della vita** dei pazienti con pelle scura almeno quanto l'acne stessa (> fronte e zigomi, < mento) e per anni dopo la sua risoluzione
- Rischio **esiti post-infiammatori** (afroamericani 65%, ispanici 48% caucasici 25% asiatici 18%, indiani 10%) e **fibrocicatriziali** (rischio esiti cheloidei 5-16 v. superiore afroamericani)
- Prevalgono le **lesioni infiammatorie** (< forme nodulo cistiche negli afroamericani rispetto ai caucasici)
- Dimostrata **infiammazione istologica** attorno a lesioni **comedoniche** clinicamente non infiammatorie

Chiang C, Ward M, Gooderham M. Dermatology: how to manage acne in skin of colour. Drugs Context. 2022 May 31;11:2021-10-9. doi: 10.7573/dic.2021-10-9.

Taylor S, Elbuluk N, Grimes P, et al. Treatment recommendations for acne-associated hyperpigmentation: Results of the Delphi consensus process and a literature review [J]. *J Am Acad Dermatol*. 2023;S0190-9622(23)00366-3.

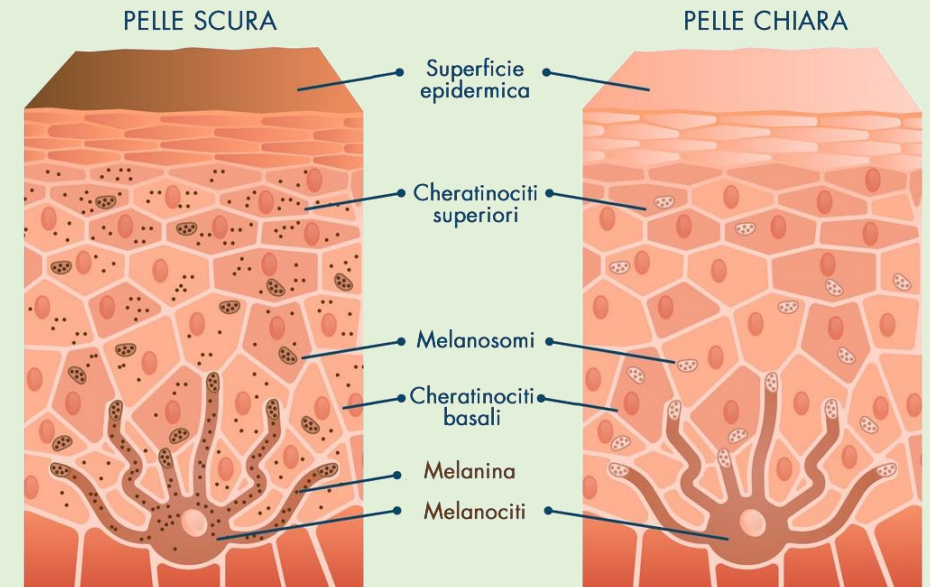
Callender VD, Baldwin H, Cook-Bolden FE, et al. Effects of Topical Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):69-81.

Acne dalla patogenesi alla terapia Fabbrocini g.; Micali g.; Cacciapuoti s.; Lacarrubba f. Minerva Medica, 2021



Pelle nera e AHM

- = **spessore corneo**, ma > n° di strati nella pelle scura (20 vs 16)
- **desquamazione corneocitaria 2,5 v >** nella pelle scura
- >contenuto lipidico, >TEWL
- -30% di trasmissione UV e doppia resistenza elettrica
- **melanosomi** più grandi dispersi nel citoplasma, non degradati, fino al corneo
- **eumelanina compatta** (no feomelanina)
- melanina presente in tutti gli strati epidermici e nel derma superficiale
- = n° gh. sebacee
- < reazione eritemigena e > **risposta proliferativa a stimolo irritativo**



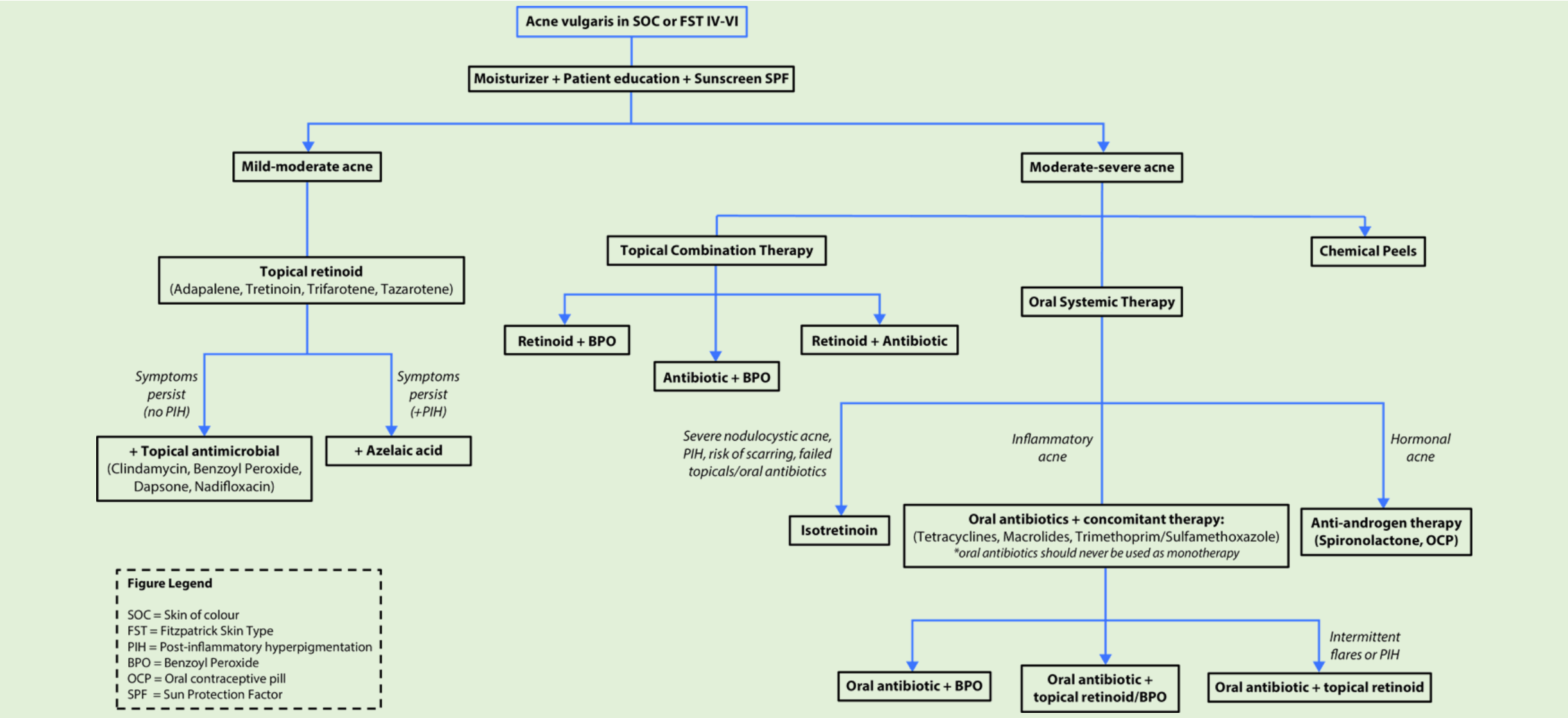
- patogenesi analoga a pelle chiara, no differenze in FdR (fumo, BMI, uso di COC)
- alcuni dati (non confermati) relativi a > **densità di C.Acnes** nella pelle scura
- tendenza a **esiti cicatriziali geneticamente determinata**
- pratiche culturali per la cura di viso e dei capelli che prevedono applicazione di prodotti comedogenici «**acne da pomata**»

Chiang C, Ward M, Gooderham M. Dermatology: how to manage acne in skin of colour. Drugs Context. 2022 May 31;11:2021-10-9. doi: 10.7573/dic.2021-10-9.

Callender VD, Baldwin H, Cook-Bolden FE, et. al. Effects of Topical Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):69-81.

Acne dalla patogenesi alla terapia Fabbrocini g.; Micali g.; Cacciapuoti s.; Lacarrubba f. Minerva Medica, 2021

Pelle nera e AHM



Pelle nera e AHM

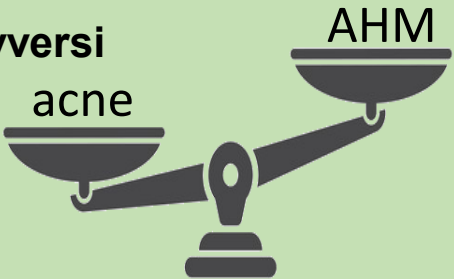
Table 2 Post-inflammatory hyperpigmentation severity scale

Grade	Overall disease severity	Pigmentary intensity of hyperpigmented lesions	Area of hyperpigmented lesions	Degree of hypopigmentation	Erythema, burning, peeling, dryness
0	Normal	None (normal)	None	None	None
1	Present but less than mild	Trace (mild and localized)	Trace (1–10% of face)	Trace (slight and localized)	Trace
2	Mild (slightly noticeable)	Mild (mild and diffuse)	Mild (11–25% of face)	Mild (slight and diffuse)	Mild
3	Between mild and moderate	Moderate (moderate and diffuse)	Moderate (26–40% of face)	Moderate (noticeable and diffuse)	Moderate
4	Moderate (noticeable)	Marked (moderate and dense)	Marked (41–50% of face)	Marked (noticeable and dense)	Marked
5	Between moderate and marked	Severe (prominent and dense)	Severe (> 50% of face)	Severe (complete lack of melanin pigmentation)	Severe
6	Marked (distinctive)				
7	Between marked and severe				
8	Severe (very distinctive)				

Republished with permission from Callender VD et al, *J Clin Aesthet Dermatol* 2012 [20]; conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.



- Distinguere **eritema** e **AHM** complicato da lesioni attive acneiche
- Assenza di definizioni standardizzate **PAHI** (Post acne hyperpigmentation index) training <variabilità interosservatore
- **Infiammazione subclinica** in lesioni non clinicamente infiammatorie
- AHM dovrebbe essere distinta dalle altre iperpigmentazioni post infiammatorie perché richiede trattamenti che agiscono su entrambe le componenti
- **Efficacia vs effetti avversi**



Trattare l'acne per prevenire nuove lesioni e AHM

1 linea:

retinoidi topici/benzoilperossido

Se non tollerati dapsona, minociclina, acido azelaico e clascoterone

Terapia orale se acne moderato-grave

- possibile associare idrochinone, acido azelaico, peeling chimici e antiossidanti (es. Vit C, acido cogico)

Pz con **AHM** senza lesioni acneiche attive

- **retinoidi topici**
- **idrochinone**
- **acido azelaico**

2 linea:

peeling chimici (a. glicolico, mandelico, fitico, salicilico..)

Educazione del paziente

1. Evitare escoriazione delle lesioni
2. Applicazione dei topici su **tutto il volto** (infiammazione subclinica)
3. Fotoprotezione $\geq$ **SPF 30+**



(Solo il **9%** della popolazione afroamericana riferisce di utilizzare la **fotoprotezione**)

[Review](#) > [J Am Acad Dermatol](#). 2023 Mar 15;S0190-9622(23)00366-3.

doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.053. Online ahead of print.

Treatment recommendations for acne-associated hyperpigmentation: Results of the Delphi consensus process and a literature review

Susan Taylor ¹, Nada Elbuluk ², Pearl Grimes ³, Anna Chien ⁴, Iltefat Hamzavi ⁵, Andrew Alexis ⁶, Noelani Gonzalez ⁷, Jonathan Weiss ⁸, Sewon Kang ⁴, Seemal R Desai ⁹

NOW STOP PIMPLES where they start... INSIDE YOUR BODY!

Show the world a new face fast with new internal medication! In doctor's tests, teen-agers saw thrilling improvement begin in as little as 7 days!



Remarkable new tablet works internally—as no lotion, no ointment possibly can! Pimples clear up beautifully
—AND YOU DON'T GIVE UP SWEETS!

When teen-age diets are deficient in certain nutritional elements, pimples may appear on the skin's surface—but their cause is internal. That's why so many teen-agers cheer new ACNOTABS! These remarkable tablets supply your skin with essential elements it may lack. Thus, ACNOTABS stop acne pimples where they so often start—*inside your body!*

In clinical tests, many saw thrilling improvement begin in as little as 7 days—*without giving up sweets!* Soon they faced their friends with a beautifully clear skin. Tests also prove ACNOTABS completely safe.

Get new ACNOTABS from drug stores. Only \$5.95 for 72 tablets. Money back if not entirely satisfied. If ACNOTABS are not yet sold in your area (because they're so new), order by mail. Send coupon below, with check or money order for \$5.95, and 72-tablet bottle will be shipped postpaid. If you prefer, ACNOTABS will be sent C.O.D. I will pay postman \$5.95. Please send me full information about ACNOTABS.

RUSH THIS COUPON IF DRUG STORES DON'T HAVE ACNOTABS YET!

PANSEY PRODUCTS, INC.
Dept. T-11, 279 Lexington Ave.,
New York 17, N. Y.

(CHECK ONE OF THE FOLLOWING)

- ☐ Enclosed is _____ check or _____ money order for \$5.95. Send me 72-tablet bottle of Acnotabs postpaid.
- ☐ Send Acnotabs C.O.D. I will pay postman \$5.95.
- ☐ Please send me full information about Acnotabs.

NAME _____
ADDRESS _____
CITY _____
ZONE _____ STATE _____



*Clinically
Tested
Safe!*



Acnotabs®
AN INTERNAL MEDICATION FOR ACNE PIMPLES

ACNOTABS,®
Trademark
of Pansey
Products, Inc.
Pat. Applied For.

Grazie per l'attenzione

Bibliografia

1. Acne dalla patogenesi alla terapia Fabbrocini G.; Micali G.; Cacciapuoti S.; Lacarrubba F. Minerva Medica, 2021
2. https://www.uptodate.com/contents/search?search=acne%20vulgaris&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=it&max=10&index=&autoCompleteTerm=
3. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden?. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):219-225. doi:10.1111/bjd.19477
4. Chen H, Zhang TC, Yin XL, Man JY, Yang XR, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):673-683. doi:10.1111/bjd.20882
5. Seth D, Cheldize K, Brown D, Freeman EF. Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(3):204-210. doi:10.1007/s13671-017-0192-7
6. Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):673-683. doi:10.1111/bjd.20882
7. Naldi L. Going global with assessing the acne burden: is the evidence worth the effort?. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):605. doi:10.1111/bjd.20983
8. Italian Statistical Research Department (19 Giugno 2022) <https://www.statista.com/statistics/921014/prevalence-of-acne-vulgaris-in-italy>
9. Alexis A, Woolery-Lloyd H, Andriessen A, Kang S, Rodriguez D, Callender V. Racial/Ethnic Variations in Acne: A Practical Algorithm for Treatment and Maintenance, Including Skincare Recommendations for Skin of Color Patients With Acne. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(11):s13223-s132214.
10. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol*. 2021;60(6):672-685. doi:10.1111/ijd.15390
11. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon*. 2021;67(4):101103. doi:10.1016/j.disamonth.2020.101103
12. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016;34(2):195-202. doi:10.1016/j.det.2015.11.006
13. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(5):337-349. doi:10.1007/s00403-019-01908-x
14. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Boulloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812-819. doi:10.1111/jdv.14820
15. Melnik BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):103-104. doi:10.1111/exd.12898
16. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(1):38-42. doi:10.1111/ced.12673
17. Dall'oglio F, Puglisi DF, Nasca MR, Micali G. Acne fulminans. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(6):711-718. doi:10.23736/S0392-0488.20.06711-5
18. Agnew T, Furber G, Leach M, Segal L. A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(7):40-52.
19. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):323-326. doi:10.4103/0378-6323.5125
20. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [published correction appears in J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):1576]. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037
21. Terapia dell'Acne Lieve e Moderata – Linee guida SIDeMaST 2016 Pacini editore
22. Terapia dell' Acne Grave – Linee guida SIDeMaST 2016 Pacini editore

Bibliografia

21. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 1:1-29. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x
22. 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):1261-1268. doi:10.1111/jdv.13776
23. Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13548. doi:10.1111/dth.13548
24. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315-327. doi:10.1007/s40257-021-00594-8
25. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):71-78. doi:10.1177/12034754211035091
26. Veraldi S, Rossi LC, Barbareschi M. Are topical retinoids teratogenic?. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(6):700-705.
27. Matin T, Goodman MB. Benzoyl Peroxide. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 10, 2022.
28. Brammann C, Müller-Goymann CC. An update on formulation strategies of benzoyl peroxide in efficient acne therapy with special focus on minimizing undesired effects. *Int J Pharm*. 2020;578:119074. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119074
29. Sieber MA, Hegel JK. Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27 Suppl 1:9-17. doi:10.1159/000354888
30. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):722-732. doi:10.1080/09546634.2020.1800579
31. Sanchez C, Keri J. Androgen Receptor Inhibitors in the Treatment of Acne Vulgaris: Efficacy and Safety Profiles of Clascoterone 1% Cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1357-1366. Published 2022 Jul 15. doi:10.2147/CCID.S289750
32. Kalabalik-Hoganson J, Frey KM, Ozdener-Poyraz AE, Slugocki M. Clascoterone: A Novel Topical Androgen Receptor Inhibitor for the Treatment of Acne. *Ann Pharmacother*. 2021;55(10):1290-1296. doi:10.1177/1060028021992053
33. Alkhodaidi ST, Al Hawsawi KA, Alkhodaidi IT, Magzoub D, Abu-Zaid A. Efficacy and safety of topical clascoterone cream for treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14609. doi:10.1111/dth.14609
34. Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):177-183. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x
35. Ly S, Kamal K, Manjaly P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Treatment of Acne Vulgaris During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):115-130. doi:10.1007/s13555-022-00854-3
36. Chiang C, Ward M, Gooderham M. Dermatology: how to manage acne in skin of colour. *Drugs Context*. 2022 May 31;11:2021-10-9. doi: 10.7573/dic.2021-10-9. PMID: 35720053; PMCID: PMC9165627.
37. Taylor S, Elbuluk N, Grimes P, et al. Treatment recommendations for acne-associated hyperpigmentation: Results of the Delphi consensus process and a literature review [published online ahead of print, 2023 Mar 15]. *J Am Acad Dermatol*. 2023;S0190-9622(23)00366-3. doi:10.1016/j.jaad.2023.02.053
38. Callender VD, Baldwin H, Cook-Bolden FE, Alexis AF, Stein Gold L, Guenin E. Effects of Topical Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):69-81. doi:10.1007/s40257-021-00643-2



TERAPIA SISTEMICA

ANTIBIOTICI



Forza raccomandazione	Acne Comedonica	Acne papulo-pustolosa di grado lieve/moderato	Acne papulo-pustolosa severa/ nodulo cistica moderata	Acne nodulo-cistica severa/conglobata
Alta		BPO+Adapalene BPO+Clindamicina	ISO (0.3-0.5 mg/kg/die)	ISO (≥ 0.5 mg/kg/die)
Media	Retinoidi topici	Acido Azelaico BPO Retinoidi topici Clindamicina+tretinoina ATB+adapalene	ATB+adapalene ATP+adapalene+BPO ATB+ acido azelaico	ATB+ acido azelaico ATB+ adapalene + BPO
Bassa	Acido Azelaico BPO	Combinazioni fisse: Eritromicina+tretinoina ATB+BPO+adapalene ATB+BPO ATB+ acido azelaico	ATB+adapalene+BPO	ATB+adapalene ATB+BPO
Alternative nelle donne			Antiandrogeno orale + topico (non atb) Antiandrogeno orale + ATB + topico (non atb)	Antiandrogeno orale + ATB + topico (non atb) Antiandrogeno orale + topico (non ATB)
Mantenimento (basso grado raccomandazione)	Acido azelaico Retinoidi topici	Acido azelaico Retinoidi topici BPO	Adapalene + BPO Acido azelaico BPO ISO low dose (max. 0.3 mg/kg/day) Retinoidi topici Antiandrogeno orale + topico (non ATB)	Adapalene + BPO Acido azelaico BPO ISO low dose (max. 0.3 mg/kg/day) Retinoidi topici Antiandrogeno orale + topico (non ATB)



	Acne Lieve	Acne Moderata	Acne grave
I linea	BPO Retinoidi topici Combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retininoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico	Combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retininoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico ATB orale+retinoide topico+BPO ATB orale + retinoide topico + BPO + ATB topico	ATB orale+ combinazioni: BPO+ATB topico BPO+retinoide topico BPO+retinoide topico +ATB topico ISO (≥ 0.5 mg/kg/die)
Terapie alternative	+BPO +Retinoide topico Retinoide topico alternativo Dapsone topico	Combinazione alternativa ATB orale alternativo +Contraccettivo orale +Spironolattone ISO	ATB orale alternativo +Contraccettivo orale +Spironolattone ISO

Antibiotici sistemici- **Tetracicline**

Antibiotico di I scelta

Effetto antinfiammatorio

Pregnancy category D

Non compatibile con allattamento

Doxiciclina

Limeciclina

Minociclina

Tetraciclina

Efficacia comparabile

Minore incidenza e minore gravità di AEs con doxiciclina vs. minociclina

Doxiciclina e Limeciclina da preferire a Minociclina e Tetraciclina

Doxiciclina

Controindicazioni

Età < 8 anni per possibile alterazione della colorazione dei denti

Età <12 anni controindicazione relativa

Posologia

200 mg il primo giorno poi 100 mg/die per 3-4 mesi e rivalutare

Assumere con molta acqua e non coricarsi per almeno un'ora

Non assumere con latticini

Low-dose → 40 mg/die superiore a placebo nella riduzione delle lesioni infiammatorie nell'acne moderata

Eventi avversi

Fototossicità (Doxiciclina>Limeciclina)

GI (nausea, diarrea, vomito, esofagiti, ulcera esofagea, epatotossicità)

Esacerbazione di LES

Ipersensibilità

Possibile riduzione dell'efficacia di contraccettivi orali

Interazioni

Retinoidi orali → ipertensione endocranica

Antiacidi (ridotto assorbimento)

Limeciclina

Controindicazioni

Età < 8 anni per possibile alterazione della colorazione dei denti

Età <12 anni controindicazione relativa

Posologia

300 mg/die per 3-4 mesi e rivalutare

Assumere con molta acqua e non coricarsi per almeno un'ora

Non assumere con latticini

Eventi avversi

Fotosensibilità (Doxiciclina>Limeciclina)

GI (nausea, diarrea, vomito, esofagiti, ulcera esofagea, epatotossicità)

Possibile riduzione dell'efficacia di contraccettivi orali

Interazioni

Retinoidi orali → ipertensione endocranica

Antiacidi (ridotto assorbimento)

Antibiotici sistemici- **Macrolidi**

Azitromicina ed Eritromicina

Antibiotico di II scelta

Effetto antinfiammatorio

Pregnancy category B

Usare con cautela in allattamento

Alternativa quando le tetracicline non possono essere usate o hanno fallito

Posologia

500 mg 3 volte a settimana per 4-5 settimane

Assumere 1-2h prima del pasto

Eventi avversi

Cefalea

Vomito, nausea, dolore addominale

Linfopenia, trombocitopenia, neutrofilia, eosinofilia

Allungamento del QT

Ipersensibilità

Interazioni

Antiacidi (ridotto assorbimento)

Eritromicina da evitare per aumentato rischio di resistenza

Antibiotici sistemici- **Beta-lattamici**

Amoxicillina

Antibiotico di II scelta

Pregnancy category B

Compatibile con allattamento

Alternativa quando le tetracicline non possono essere usate o hanno fallito

Posologia

Adulti → 250-500 mg 3 volte/die

Bambini < 40 Kg → 20 mg/kg/die ogni 8h

Bambini >40 Kg → 500 mg ogni 12h o 250 mg ogni 8h

Eventi avversi

Cefalea

Vomito, nausea, diarrea

Anemia, eosinofilia, trombocitopenia

Aumento di AST e ALT, epatite colestatica

Ipersensibilità

Antibiotici sistemici- Trimetoprim-Sulfametossazolo

Antibiotico di II scelta

Pregnancy category C

Non compatibile con allattamento

Alternativa quando le tetracicline non possono essere usate o hanno fallito

Posologia

160/800 mg 2 volte al giorno, mantenimento 1 volta al giorno

Eventi avversi

GI

Ipersensibilità

Alterazioni ematologiche (agranulocitosi, anemia aplastica)

Necrosi epatica fulminante

Fotosensibilità

Antibiotico resistenza

Numerosi ceppi di *C. acnes* presentano resistenza ad eritromicina e clindamicina
Iniziali dati di resistenza verso tetracicline

Considerato quanto frequentemente le tetracicline vengono prescritte come antibiotico di prima linea per il trattamento dell'acne è verosimile credere che ulteriori ceppi di *C. acnes* diventino resistenti alle tetracicline.

Inoltre, pazienti con storia di utilizzo di tetracicline presentano un maggior rischio di infezioni da batteri antibiotico-resistenti rispetto a pazienti che non ne hanno fatto uso.



TERAPIA SISTEMICA

ISOTRETINOINA

Isotretinoina

Età ≥ 12 anni

I linea:

- Acne papulo-pustolosa severa/nodulo-cistica moderata
- Acne nodulo-cistica severa/conglobata

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistente a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

Acne severa

II linea:

- Acne moderata resistente ai trattamenti disponibili
- Acne moderata con rapido relapse
- Acne con iniziali lesioni cicatriziali o distress psicosociale

Effetti:

↓ seborrea e riduzione della dimensione delle ghiandole sebacee → ↓ colonizzazione di *C. acnes*

Normalizzazione del pattern di cheratinizzazione

Attività antinfiammatoria

Isotretinoina - Posologia



Acne papulo-pustolosa severa/nodulo-cistica moderata → **0.3-0.5 mg/kg/die**

Acne nodulo-cistica severa/conglobata → **≥ 0.5 mg/kg/die**

Durata di trattamento di almeno 4-6 mesi

In caso di risposta insufficiente il trattamento può essere prolungato

Mantenimento:

Low-dose max 0.3 mg/kg/die

Da assumersi a stomaco pieno

Il trattamento può essere stoppato senza tapering



Acne severa:

Dose iniziale di **0.5 mg/kg/die** per 1 mese

Poi aumentare fino **1 mg/kg/die** secondo tolleranza del paziente → minor tasso di recidiva

In casi molto severi iniziare a dose più bassa per rischio di pseudoacne fulminans

Eventuale steroide sistemico in associazione

Es. Prednisone 0.5-1.0 mg/kg/die per 4-6 settimane poi tapering

Acne moderata:

Low-dose 0.25-0.4 mg/kg/die

Tassi di recidiva paragonabili alle dosi convenzionali

Isotretinoina – Dose cumulativa

Dose cumulativa target: 120-150 mg/kg in 4-6 mesi

Systematic review del 2016 → dose cumulativa target basata su studi che non erano stati pensati per valutare il ruolo della dose cumulativa nel tasso di recidive

Retrospective chart review del 2016 → 22% dei pazienti necessita di un secondo ciclo di terapia → né la dose cumulativa né la dose giornaliera avevano un effetto sul tasso di recidive fino tanto che la terapia fosse stata prolungata per 2 mesi dopo il raggiungimento della remissione completa

2018 consensus statement from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne → raccomandazione di proseguire il **trattamento fino ad 1 mese dopo la remissione completa**

→ Spesso coincide con la dose cumulativa

Alcuni pazienti potrebbero necessitare di una dose cumulativa più alta per raggiungere la RC

La maggior parte delle recidive compare nei primi 3 anni

Fattori di rischio di recidiva: sesso maschile, età giovane

Isotretinoina – Posologie alternative

Table 2 Isotretinoin dosing regimen

Dosing regimen	Advantages	Disadvantages
Traditional 120–150 mg/kg cumulative dose [56, 57]	Cumulative dose target range was based on studies that were not designed to evaluate the role of cumulative dose on relapse rates [57] Well tolerated Effective Common adverse effects: dryness of skin and lips	Relapses requiring repeat isotretinoin course approximately 20% [80]
Traditional dosing with once- versus twice-daily dosing [81]	High clinical efficacy with no statistical difference between once- versus twice-daily dosing [81]	Fewer adverse effects in twice-daily dosing (dry lips, xerosis, eczema, epistaxis, back pain, headache, gastrointestinal upset, angular cheilitis [81])
Fixed low-dose isotretinoin: 20 mg/day×6 months [64], 20 mg on alternate days×6 months [82]	Effective in moderate acne Low adverse effects and higher patient compliance [64, 83, 84] Slightly better patient compliance and lower risk relapse at 6 months versus low-dose intermittent dosing [84]	Limited studies and limited long-term relapse data Lack of demonstrated efficacy in severe patients Outside of recommended guidelines Not appropriate for females of childbearing potential [66]
Low dose intermittent isotretinoin: 0.5 mg/kg/day for 1 week every 4 weeks for 6 months [61, 65] 0.5 mg/kg/day for the first 10 days of each month for 6 months, or 0.5 mg/kg/day every day for the first month then 0.5 mg/kg/day for the first 10 days of each month for 5 months [62]	Effective for mild to moderate acne [61, 62] Low adverse effects and high patient compliance [61, 62, 65]	Limited studies and limited long-term relapse data Less patient compliance and greater risk relapse at 6 months compared with a fixed low-dose regimen [84] Lack of demonstrated efficacy in severe patients Outside of recommended guidelines Not appropriate for females of childbearing potential [66]
High dose High cumulative doses of isotretinoin (> 220 mg/kg compared with < 220 mg/kg) [59]	Increased efficacy with a lower relapse rate (47% vs. 27% at 1 year) reported [58]. Not statistically significant when adjusted for age, sex, race, treating physician, and duration of treatment [85] May decrease relapse rates and need for repeat courses of treatment Well tolerated—only rash was more common in the higher treatment dose group [58]	Limited data Increased mucocutaneous adverse effects [58]

Isotretinoina - Controindicazioni

Ipersensibilità ad isotretinoina o uno dei suoi eccipienti (soia)

Insufficienza epatica severa

Valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici

Ipervitaminosi A

Trattamento concomitante con tetracicline

Isotretinoina - Controindicazioni

Nelle donne in gravidanza o allattamento → Pregnancy category X

Nelle donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste

- In tutte le pazienti donne deve essere valutato il potenziale per una gravidanza
- Comprendi il rischio teratogeno.
- Comprendi la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprendi ed accetti la necessità di una efficace prevenzione della gravidanza, senza interruzione **durata** del trattamento e per **1 mese dopo** la fine del trattamento. Deve essere usato almeno un metodo indipendente dall'utilizzatore) o due metodi complementari di prevenzione della gravidanza.
- **Anche in caso di amenorrea** deve seguire tutte le indicazioni per una efficace contraccezione.
- Sia informata e comprendi le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di un test di gravidanza in caso di gravidanza.
- Comprendi la necessità e accetti di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e 1 mese dopo la fine del trattamento.
- Dimostri di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni associati all'uso di isotretinoina.

Queste condizioni riguardano **anche le donne al momento non sessualmente attive**, a meno che non dichiarino l'assenza di rischio di gravidanza

150 gravidanze/anno degli USA

Non è possibile la donazione di sangue

Allegato 1
(GU 43 del 21 febbraio 2009)

MODULO AIFA PER PRESCRIZIONE DI ISOTRETINOINA AD USO SISTEMICO

Caro/a Collega,

La informo che intendo trattare la paziente con isotretinoina ad uso sistemico per il trattamento di forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibiotici sistemici e terapia topica.

Ho informato la paziente del rischio teratogeno correlato all'uso dell'isotretinoina
Ho consegnato alla paziente la guida alla terapia e la guida alla contraccezione

Allego il consenso informato della paziente

Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____
(un mese prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)

Nome Cognome del dermatologo _____

Indirizzo _____ Tel. _____

Paziente (nome, cognome) _____

età _____ tessera sanitaria n° _____

Indirizzo _____ Tel. _____

DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO

Dose/die: _____

Durata prevista del trattamento: _____

Durata massima del trattamento 16-24 settimane.

Indicare se:

☐ Prima prescrizione

☐ Prosecuzione della cura (motivo: _____)

Data ____/____/____

Timbro e firma del dermatologo prescrittore

PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE o PER IL DERMATOLOGO

Data effettuazione test di gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____
(immediatamente prima dell'inizio del trattamento con isotretinoina)

Data effettuazione test gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____

Data effettuazione test gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____

Data effettuazione test gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____

Data effettuazione test gravidanza: _____ esito: _____ firma: _____
(un mese dopo la fine del trattamento con isotretinoina)

Data ____/____/____

Timbro e firma del medico prescrittore

Isotretinoina – Effetti collaterali

Mucocutanei

Più comuni

Dose dipendenti

Transitori e reversibili

- Secchezza delle labbra 90-100% → emollienti

- idrocortisone

- Secchezza 50%

- Secchezza oculare e blefarocongiuntivite 14% → colliri lubrificanti

Evitare l'esposizione prolungata ai raggi solari o alle radiazioni UV. Se necessario, utilizzare un prodotto antisolare ad alto fattore di protezione (almeno 15).

Depressione

Meta-analisi del 2017 → nessuna associazione

Studi epidemiologici non possono escludere una reazione idiosincrasica nel singolo individuo → reports di pazienti

trattamento

more e

monitoraggio da parte dei familiari durante il trattamento

IBD

Evidenze controverse
non hanno mostrato

Evitare la dermoabrasione aggressiva o la laserterapia nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo la fine del trattamento a causa del rischio di cicatrici ipertrofiche in zone atipiche e, più raramente, ipo- o iperpigmentazione postinfiammatoria nelle aree trattate. Evitare di utilizzare la ceretta depilatoria nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento per il rischio di lacerazioni cutanee.

Cefalea

Iperensione endocranica

Aumento AST e ALT

Aumento LDH

Epatite

Artralgie e mialgie 15%

Aumento CK

Rabdomiolisi

Isotretinoina – Monitoraggio esami di laboratorio

Prima di iniziare il trattamento:

- Test di gravidanza
- Trigliceridi a digiuno
- Profilo epatico (ALT)
- (CK)

Dopo raggiungimento della dose picco:

- Trigliceridi a digiuno
- Profilo epatico – ALT

Ogni mese e dopo 1 mese dalla fine del trattamento:

- Test di gravidanza

^a These recommendations only apply for generally healthy patients without underlying abnormalities, preexisting conditions, or clinical context warranting further investigation.

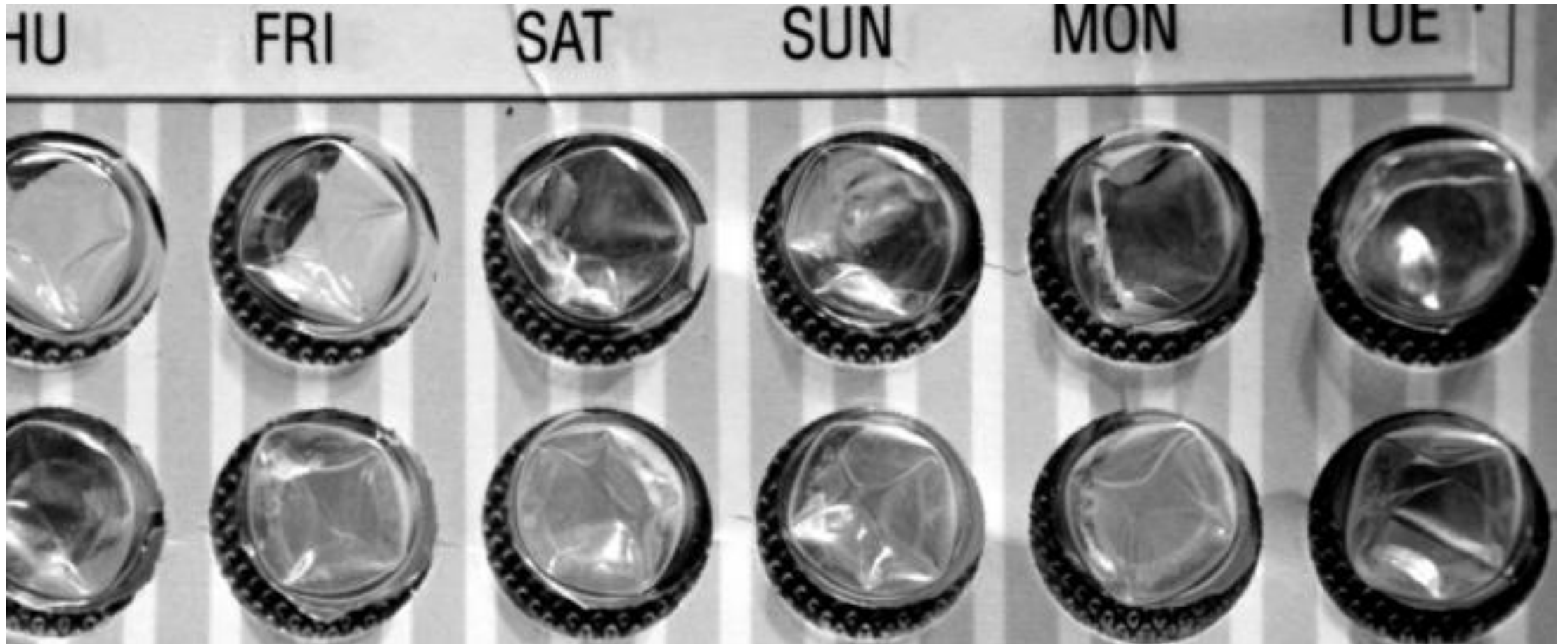
Table 1 Management of laboratory abnormalities

Laboratory abnormality	Treatment
Elevated triglycerides	
300–500 mg/dL	Weight reduction; exercise; low fat, low carb, low alcohol diet. Consider omega-3 supplement [48, 76]
> 500 mg/dL	Action recommended. Decrease isotretinoin dose. Consider omega-3 supplement. Consider a lipid-lowering agent (fibric acid derivative, statin, or niacin). Monitor lipids more frequently [37]
> 800 to 1000 mg/dL	Can cause pancreatitis [77]. Consider stopping isotretinoin until lipids are controlled
Transaminase elevation	
Two to threefold increase	Consider a dose decrease. Recheck in 2 weeks. May need to stop isotretinoin if no improvement [78]
A more than threefold increase	Immediate cessation of therapy [79]
Creatine kinase ^a	
Levels approaching or exceeding five times the reference value	± Discontinue or reduce strenuous physical activity or isotretinoin dosage until the creatine kinase level approaches the individual baseline pre-isotretinoin level [49]

^aConsider in physically active patients, at baseline. May monitor regularly in those with baseline abnormalities and/or athletes engaging in strenuous physical activity

TERAPIA SISTEMICA

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COCs)



Contraccettivi ormonali combinati (COCs)

EFFETTO ANTIANDROGENICO

- ↓ androgeni a livello ovarico
- ↑ SHBG → ↓ T circolante
- ↓ attività della 5 α -reduttasi
- Blocco parziale AR

3-6 mesi di trattamento per ottenere beneficio (RCT vs placebo)

Contraccettivi ormonali combinati (COCs)

	Progestinica	Estrogenica	Glucocorticoidi	Androgena	Antiandrogena	Antimineralcorticoidi
→ Progesterone	+	-	-	-	(+)	+
→ Drospirenone	+	-	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	-	(+)	-	-
Gestodene	+	-	-	(+)	-	(+)
Norgestimate (a)	+	-	-	(+)	-	-
Desogestrel (sb)	+	-	-	(+)	-	-
→ Dienogest	+	-	-	-	+	-
→ Ciproterone acetato	+	-	(+)	-	+	-
a Metabolita principale levonorgestrel; b Metabolita attivo 3-chetodesogestrel; + indica attività; (+) indica un'attività trascurabile a dosi terapeutiche; - indica nessuna attività					Effetto positivo su acne e cute	Meno sintomi correlati alla ritenzione idrica

COCs - Controindicazioni

Table VIII. World Health Organization recommendations for combined oral contraceptive usage eligibility*

COC use not recommended	Caution or special monitoring
Pregnancy	Breastfeeding (6 weeks-6 months postpartum)
Current breast cancer	Postpartum (<21 days)
Breastfeeding <6 weeks postpartum	Age ≥ 35 years and light smoker (<15 cigarettes per day)
Age ≥ 35 years and heavy smoker (≥ 15 cigarettes per day)	History of hypertension (including pregnancy) or if monitoring is not feasible
Hypertension: systolic, ≥ 160 mm Hg; diastolic, ≥ 100 mm Hg	Hypertension: systolic, 140-159 mm Hg; diastolic, 90-99 mm Hg; or controlled and monitored
Diabetes with end-organ damage	Headaches: migraine without focal neurologic symptoms <35 years
Diabetes >20 years duration	Known hyperlipidemia should be assessed (eg, type and severity)
History of or current deep vein thrombosis or pulmonary embolism	History of breast cancer with ≥ 5 years of no disease
Major surgery with prolonged immobilization	Biliary tract disease
Ischemic heart disease (history or current); valvular heart disease with complications	Mild compensated cirrhosis
History of cerebrovascular accident	History of cholestasis related to COC use
Headaches (eg, migraine with focal neurologic symptoms at any age, or without aura if ≥ 35 years)	Concurrent use of drugs that affect liver enzymes
Active viral hepatitis	
Severe decompensated cirrhosis	
Liver tumor (benign or malignant)	

Contraccettivi ormonali combinati (COCs)

2/10.000 persone/anno non-COC
6/10.000 persone/anno COC
9/10.000 persone/anno drospirenone

Effetti avversi

- Tromboembolismo venoso → RR 3.5 (inferiore al rischio in gravidanza)
Progestinici 3°-4° generazione (desogestrel, drospirenone, gestodene, ciproterone acetato) rischio 50-80% maggiore di quelli di 2° generazione (levonogestrel)
- Ca mammario → metanalisi 2013 OR 1.08; aumento di rischio life-time 0.89%
Riduzione del rischio di Ca endometrio e Ca ovarico → aumento della riduzione del rischio con aumento di durata del trattamento e persiste >20 anni dopo la fine del trattamento
- Spotting
- Nausea
- Vomito
- Tensione mammaria
- Cefalea
- Gonfiore addominale

Classification of progestins used in combined oral contraceptive pills

First generation
▪ Norethindrone acetate ▪ Ethynodiol diacetate ▪ Lynestrenol ▪ Norethynodrel
Second generation
▪ dl-Norgestrel ▪ Levonorgestrel
Third generation
▪ Desogestrel ▪ Gestodene ▪ Norgestimate
Unclassified
▪ Drospirenone ▪ Cyproterone acetate

Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review)

L'utilizzo di COCs riduce il numero di lesioni **infiammatorie e non infiammatorie** e determina una riduzione del self-assessment (9 placebo-controlled trials)

Levonogestrel
Noretisterone
Norgestimato,
Drospirenone
Dienogest
Clormadinone acetato

Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review)

Differenze meno chiare nella comparazione di efficacia tra COCs contenenti progestinici diversi e a diversi dosaggi

Ulteriori differenze di efficacia tra COCs potrebbe non essere stata trovata a causa del numero limitato di trials

CIPROTERONE

- > Levonogestrel
- ? Desogestrel

Nessuna differenza nel tasso di abbandono per effetti collaterali

DROSPIRENONE

- > Norgestimato
- > Nomegestrolo acetato
- = Ciproterone

Epub 2014 May 28.

Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris

Eubee Baughn Koo ¹, Tyler Daniel Petersen ², Alexandra Boer Kimball ³

ATB orali superiori a 3 mesi di trattamento

COCs equivalenti a 6 mesi nella riduzione di lesioni infiammatorie

Scelta più appropriata nel long-term

Contraccettivi ormonali combinati (COCs)

Dienogest/Etinilestradiolo → trattamento dell'acne moderata dopo fallimento di terapie topiche o atb sistemico in donne che hanno scelto di usare un contraccettivo orale

Ciproterone acetato/Etiniestradiolo → acne moderata-grave correlata a sensibilità agli androgeni e/o irsutismo nelle donne in età fertile. Dopo fallimento di trattamento topico o atb sistemico



Norgestimato
Noretisterone
Drospirenone



ALTRI METODI CONTRACCETTIVI



IUD-levonogestrel

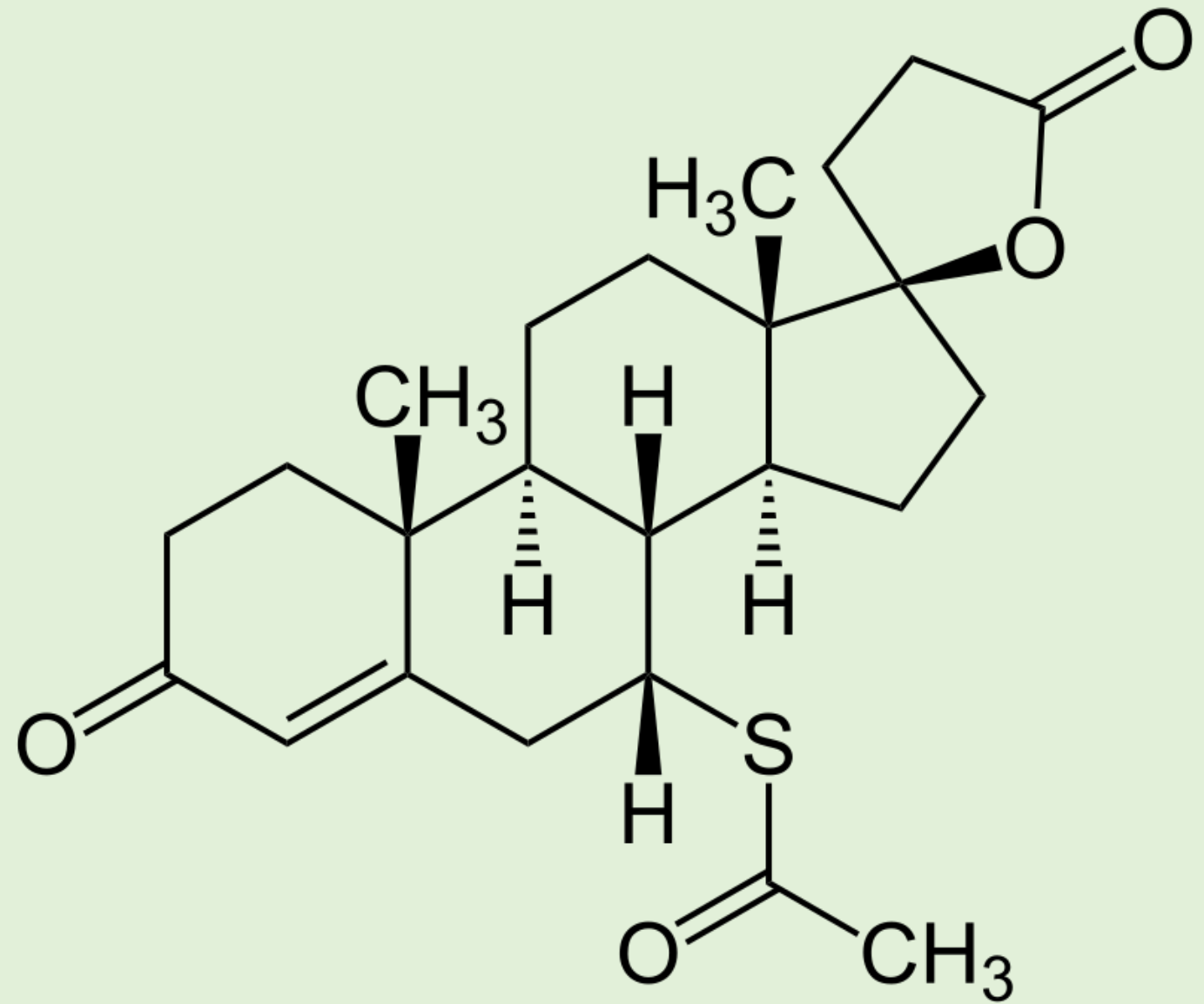
- maggior tasso di acne come AE rispetto IUD-rame
- Peggioramento acne vs. anello vaginale e COCs

Impianti sottocutanei

Acne 43% vs 32% IUD-rame (mancano dati al basale di acne e precedenti contraccettivi)

TERAPIA SISTEMICA

SPIRONOLATTONE



Spironolattone



Antagonista del recettore dell'aldosterone

→ diuretico risparmiatore del potassio

Off-label

Pregnancy category C

Controindicato in allattamento

- Blocca il legame di T e DHT ai recettori degli androgeni
- Inibizione della 5α -reduttasi
- Aumento della SHBG

Evidenza bassa

Può essere considerato come alternativa ai COCs quando non prescrittibili

Efficace in donne di tutte le età, non solo nelle donne con esacerbazioni di acne nel periodo premenstruale o con acne nella parte inferiore del volto

Table I. Summary of recent observational studies supporting the efficacy of spironolactone for the treatment of women with acne

Study	Study size	Key findings
Charny, 2017 ⁴⁹	110	84% of those treated with spironolactone 100 mg/d showed initial improvement, with 40% clearing completely. An additional 32 patients improved or cleared by increasing the dose to 150 mg/d and another 13 improved or cleared at 200 mg/d.
Grandhi, 2017 ⁵⁰	400	86% of patients reported improvement, with only 4% experiencing any side effects.
Isvy-Joubert, 2017 ⁵¹	70	In a population in which 60% had previously relapsed after treatment with isotretinoin, 71% of patients had a good clinical response to spironolactone, with a median time to response of 6 months.
Park, 2018 ⁵³	672	The mean cumulative antibiotic treatment duration for women who received either a combined oral contraceptive or spironolactone was 83.4 fewer days than those who did not receive either therapy, after controlling for age and acne type.
Barbieri, 2018 ⁵⁴	38,298	The rate of switching to another systemic agent within the first year of therapy was similar between those who initially received spironolactone (14.4%) and those who initially received antibiotics (13.4%), suggesting that spironolactone might have similar clinical effectiveness to oral antibiotics for women with acne.

Controindicazioni

- Insufficienza renale severa
- Iperkaliemia o assunzione di farmaci
- Morbo di Addison
- Anuria
- Storia familiare di Ca ovarico o mammario (black box warning)

Posologia

100 mg/die alla sera

Possibilità di aumentare a 200 mg/die → maggiori effetti collaterali

Effetti avversi – dose correlati

- Irregolarità mestruali (15-30%) → uso concomitante di COCs o IUD medicata per minimizzare
- Tensione mammaria (3-5%)
- Vertigini (4%)
- Nausea (4%)
- Cefalea
- Poliuria
- Iperkaliemia (insuf renale o insuf cardiaca)

Non ci sono controindicazione all'assunzione di COCs contenenti drospirenone

Test endocrinologici – Quando?

Segni clinici o storia di iperandrogenismo

Età prepubere



Acne
Cambiamenti precoci dell'odore corporeo
Peli pubici o ascellari
Crescita rapida
Età ossea avanzata
Maturazione dei genitali esterni

Età postpubere



Oligomenorrea/Amenorrea
Irsutismo
Alopecia androgenetica
Infertilità
Clitomegalia
Obesità centrale

Cause:

- PCOS
- Iperplasia surrenalica congenita non classica
- Tumori surrenalici o ovarici
- S. di Cushing

Esami:

Testosterone libero e totale
Deidroepiandrosterone solfato (DHEAS-S)
Androstenedione
LH
FSH

American Journal of Clinical Dermatology (2021) 22:11–23

<https://doi.org/10.1007/s40257-020-00565-5>

SYSTEMATIC REVIEW

Metformin Therapy for Acne in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

Hsuan Yen¹  · Yu-Tung Chang² · Fui-Jun Yee² · Yu-Chen Huang^{1,3,4} 



TERAPIA SISTEMICA
INTEGRATORI

Zinco

Livelli sierici di zinco inferiori nella popolazione affetta da acne
Riduzione del numero di lesioni acneiche vs. placebo
Non specificata la posologia (100-200 mg/die)
Bassa forza di raccomandazione in LG JEADV



REVIEW ARTICLE

DERMATOLOGIC
THERAPY WILEY

Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis

Brittany E. Yee¹ | Phillip Richards² | Jennifer Y. Sui³ | Amanda Fleming Marsch¹ 

Le evidenze scientifiche disponibili non sono sufficientemente forti per esprimere nessun tipo di raccomandazione relativamente alla supplementazione di zinco



Periodo preconcezionale

		Periodo di washout	FDA rating	
Controindicati	Isotretinoina	1 mese prima del concepimento	X	Contrindicated
	Spironolattone	1 mese prima del concepimento	C	Contrindicated
	Trimetoprin-Sulfometossazolo	-	B-C	Contrindicated
Non raccomandati	Amoxicillina	-	B	Not recommended during 1° trim.
	Eritromicina orale	-	B	Not recommended during 1° trim.
	Metronidazolo orale	-	B	Not recommended during 1° trim.
	CS orali	-	C	Not recommended during 1° trim.

Gravidanza

Tutti i farmaci **solo se strettamente necessari**

	FDA rating	1° Tr.	2° Tr.	3° Tr
Isotretinoina	X	X	X	X
Spironolattone	C	X	X	X
Tetracicline orali	D	ok	X	X
Trimetoprin-Sulfometossazolo	B-C	X	X	X
Amoxicillina orale	B	X	ok	ok
Cefalexina orale	B	ok	ok	ok
Eritromicina orale	B	X	ok	ok
Azitromicina orale	B	ok	ok	ok
CS intralesionali	C	ok	ok	ok
CS orali	C	X	ok	ok
Metronidazolo orale	B	X	ok	ok
Clindamicina orale	B	ok	ok	ok

Allattamento

- Tutti i farmaci **solo se strettamente necessari**
- **Preferibile interrompere l'allattamento**

	Hale lactation rating
Isotretinoina	L5
Eritromicina orale	L3
Tetracicline orali	L3-L4
Metronidazolo orale	L3
Amoxicillina orale	L1
Cefalexina orale	L2
Trimetoprin-Sulfometossazolo	L2-L3
CS intralesionali	L3
CS orali	L2
Azitromicina orale	L2
Spironolattone	L2
Clindamicina orale	L2

Grazie per l'attenzione

