

Izotretinoín v liečbe acne vulgaris – úloha alternatívnych dávkovacích režimov

Paula Ďuríková, Jessica Džupová

Pediatrica Modra, spol. s r. o.

Perorálny izotretinoín spôsobil revolúciu v manažmente acne vulgaris, keď bol v roku 1982 uvedený na trh. O takmer štyri dekády neskôr zostáva stále jedným z najefektívnejších prostriedkov v liečbe acne vulgaris, pretože zasahuje všetky hlavné etiologické faktory ochorenia. Snaha o využitie výnimočného terapeutického potenciálu tohto liečiva, za súčasnej minimalizácie rizika rozvoja od dávky závislých nežiaducich účinkov, dala za vznik viacerým alternatívnym dávkovacím režimom, ktorých použitie rozšírilo indikačnú škálu tohto liečiva a znížilo výskyt nežiaducich účinkov. Účelom nášho prehľadu je sprostredkovanie opisu štandardných, ale aj niekoľkých alternatívnych dávkovacích režimov, ich indikácií, efektivity, ako aj teoretického podkladu mechanizmov ich účinku.

Kľúčové slová: izotretinoín, dávkovanie, relaps, acne vulgaris.

Isotretinoin in the treatment of acne vulgaris – the role of alternative dosage regimens

Oral isotretinoin revolutionized management of acne vulgaris when it was first introduced in 1982. For almost four decades, it still remains one of the most effective tools in the treatment of acne vulgaris, as it affects all the major etiologic factors of the disease. Efforts to utilize the exceptional therapeutic potential of this drug while minimizing the risk of developing dose-dependent adverse effects has led to a rise of multiple alternative dosage regimens, the use of which extends the spectrum of indications of this drug. The purpose of our review is to provide a description of conventional as well as several alternative dosage regimens, their indications, efficiency, and the theoretical basis of their mechanisms of action.

Key words: Isotretinoin, dosage, relapse, acne vulgaris.

Úvod

Údaje zo Slovenskej a Českej republiky v súčasnosti dokumentujú 80% prevalenciu acne vulgaris (AV) u adolescentov a 8% prevalenciu u pacientov vo vekovej skupine 25–34 rokov (1). Takmer univerzálna prevalencia AV v špecifických vekových kategóriách a jeho signifikantný dopad na kvalitu života jedinca zdôrazňujú nevyhnutnosť implementácie efektívnych terapeutických postupov pri farmakologickom ovplyvnení tohto ochorenia (2).

V liečbe závažného papulo-pustulárneho a nodulárneho typu AV ako aj acne conglobata je podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní EADV (Európskej akadémie pre der-

matológiu a venerológiu) izotretinoín liekom prvej voľby, svoju úlohu však zohráva aj v terapii menej závažných, na liečbu refraktérnych foriem AV (2, 3). Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe AV sformulovala aj AAD (Americká akadémia dermatológie), ktorá vo svojich aktuálnych terapeutických odporúčaní udáva, že pri liečbe závažného AV je indikovaná monoterapia izotretinoínom s iniciálnym dávkovaním 0,5 mg/kg/deň počas prvého mesiaca, ktorá sa podľa individuálnej tolerance neskôr zvyšuje na 1 mg/kg/deň s cieľovou kumulatívnou dávkou v rozmedzí 120–150 mg/kg (2, 4). V liečbe stredne závažného, na liečbu refraktérneho AV AAD od-

porúča nízke dávky izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň (2).

EADV odporúča v liečbe acne conglobata dávku $\geq 0,5$ mg/kg/deň a v liečbe závažného papulo-pustulárneho akné a stredne závažného nodulárneho AV dávku 0,3–0,5 mg/kg/deň, pričom v oboch prípadoch by mala terapia trvať minimálne 6 mesiacov a v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede môže byť predĺžená (4).

Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe akné

EADV odporúča v liečbe acne conglobata dávku $\geq 0,5$ mg/kg/deň a v liečbe závažného

papulo-pustulárneho akné a stredne závažného nodulárneho AV dávku 0,3–0,5 mg/kg/deň, pričom v oboch prípadoch by mala terapia trvať minimálne 6 mesiacov a v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede môže byť predĺžená (4).

Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe AV sformulovala aj AAD, ktorá vo svojich aktuálnych terapeutických odporúčaniach udáva, že pri liečbe závažného AV je indikovaná monoterapia izotretinoínom s iniciálnym dávkovaním 0,5 mg/kg/deň počas prvého mesiaca, ktorá sa podľa individuálnej tolerancie neskôr zvyšuje na 1 mg/kg/deň s cieľovou kumulatívnou dávkou v rozmedzí 120–150 mg/kg (2, 4). V liečbe stredne závažného, na liečbu refraktérneho AV AAD odporúča nízke dávky izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň (2).

Primárne a sekundárne zlyhanie terapie izotretinoínom a ich závislosť od dávky

Napriek tomu, že izotretinoín je výnimočne efektívny prostriedok v terapii AV, môže sa vyskytnúť primárne ako aj sekundárne zlyhanie terapie. Primárne zlyhanie terapie označuje nekompletnú remisiu klinických prejavov AV počas liečby. V rozmedzí dávok 0,1 až 1,0 mg/kg/deň sa vo viacerých štúdiách nepreukázali signifikantné rozdiely pri navodení primárnej remisie (4–6). Sekundárne zlyhanie terapie je charakterizované relapsom ochorenia po úplnej iniciálnej remisii. Riziko sekundárneho zlyhania terapie je nižšie u pacientov liečených vyššou dennou dávkou podobne ako aj kumulatívnou dávkou nad 120 mg/kg pričom tento dávkovo závislý efekt je pozorovateľný až po kumulatívnu dávku 150 mg/kg (7).

Novšie dôkazy však naznačujú, že kľúčovým faktorom determinujúcim riziko rozvoja relapsu nie je kumulatívna dávka, ale trvanie supresie aktivity sebaceóznej žľazy. Tento koncept potvrdzujú aj štúdie predĺžených (8–12 mesiacov) nízкодávkových liečebných režimov, ktoré v porovnaní so štandardným dávkovaním nepreukázali zvýšenie výskytu relapsov (8). Mechanizmus účinku izotretinoínu je vysvetlený indukciou proapoptotickej signalizácie v bunkách sebaceóznej žľazy (9). Vyššie denné dávky izotretinoínu indukujú apoptózu nielen sebocytov, ale aj kmeňových buniek se-

baceóznej žľazy, čo spôsobuje prolongovanú supresiu jej aktivity aj po vysadení liečiva. Nízke dávky (0,1 mg/kg/deň) neindukujú rovnaký stupeň apoptózy kmeňových buniek, čo je príčinou rýchlejšej regenerácie sebaceóznej žľazy pri použití nižších denných dávok. Dávka 0,1 mg/kg/deň aplikovaná po dobu 16 týždňov teda potlačí aktivitu sebaceóznej žľazy po kratší čas ako dávka 1 mg/kg/deň, pričom na dosiahnutie porovnateľne dlhotrvajúceho efektu by sme nižšie dávky liečiva museli podávať o 4–6 mesiacov dlhšie (8, 10). Ďalšími nezávislými prognostickými faktormi rizika zlyhania terapie sú pozitívna rodinná anamnéza, lokalizácia na trupe, prepubertálne akné, akné u žien nad 25 rokov a silná zápalová aktivita ochorenia (8, 10).

Význam alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Hlavným dôvodom existencie alternatívnych dávkovacích režimov je fakt, že väčšina častých nežiaducich účinkov izotretinoínu vykazuje významnú závislosť od dávky. Mukokutánne nežiaduce účinky sú jedny z najčastejších príčin prerušenia terapie. Použitie nízкодávkových protokolov redukuje ich závažnosť, zlepšuje profil tolerability liečiva a tým aj rozširuje indikačnú škálu o menej závažné formy AV. Pri použití konvenčných dávkovacích režimov sa veľmi často vyskytuje aj hyperlipidémia a zvýšenie hladiny hepatálnych transamináz. Aj frekvencia výskytu vyššie spomínaných laboratórnych abnormalít sa dá redukovať použitím nízкодávkových režimov (11).

Ďalším rizikom terapie izotretinoínom je aj iniciálne zhoršenie klinického obrazu AV, ktoré nastáva v 3 – 6 týždni terapie. Patomechanizmom tohto javu je zrejme fakt, že masívna apoptóza sebocytov náhle zvýši antigénnu záťaž, ktorá aktivuje búrlivú lokálnu imunitnú odpoveď (10). Takéto zhoršenie môže spôsobiť významný psychický distress a rozvoj trvalých následkov v podobe zjazvenia. Optimalizáciou terapie za využitia nízкодávkových protokolov sa dá redukovať výskyt iniciálneho zhoršenia klinického obrazu spolu aj s jeho rizikami (12). Použitie alternatívnych režimov v liečbe závažných foriem AV však limituje frekvencia, s ktorou sa vyskytuje

sekundárne zlyhanie terapie v tejto populácii pacientov (2, 13–16).

Stručný popis vybraných alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Nízкодávkový režim pozostáva z denného podávania jednotných nízkych dávok izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň a to po dobu dosiahnutia celkovej kumulatívnej dávky v 120–150 mg/kg. Tento terapeutický režim nachádza svoje uplatnenie najmä v indikácii terapie stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva pri súčasnom zachovaní porovnateľných účinkov terapie (18). Pri analýze dlhodobých účinkov terapie sa preukázalo, že použitie nízкодávkového režimu nezvyšuje ani riziko vzniku relapsov (2, 11, 17).

Ďalšou inovatívnou možnosťou je využitie tzv. izotretinoín šetriaceho protokolu, v ktorom sa trvanie terapie neodvíja od dosiahnutia kumulatívnej dávky, ale od klinických výsledkov terapie. Vyššie opísaný postup dáva priestor na dôkladnejšie individuálne prispôbenie terapie potrebám pacienta, ktoré sú do veľkej miery ovplyvnené závažnosťou klinického obrazu AV pred začatím terapie (19). Tento protokol pozostáva z iniciálnej dávky $\leq$ 0,2 mg/kg, ktorá sa každé dva týždne zvýši o 5 mg až po dosiahnutie maximálnej dávky 1 mg/kg, alebo najvyššej tolerovanej dávky, pričom terapia trvá do jedného mesiaca po úplnej remisii klinických príznakov (12). Z toho vyplýva, že v dosiahnutých kumulatívnych dávkach je po ukončení terapie značná interindividuálna variabilita. Medzi štyrmi skupinami pacientov, ktorí dosiahli celkovú kumulatívnu dávku $<$ 40 mg/kg, 40–79 mg/kg, 80–119 mg/kg a $\geq$ 120 mg/kg, neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely pri hodnotení rizika rozvoja relapsu (20). Overenie účinnosti izotretinoín šetriaceho režimu by však malo byť predmetom rozsiahlejšieho výskumu.

Ďalším v súčasnosti skúmaným protokolom je využitie intermitentného dávkovania v liečbe mierneho až stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva. Jeden z najčastejšie sa v literatúre vyskytujúcich intermitentných dávkovacích režimov pozostáva z podávania izotretinoínu v rozmedzí dávok 0,5–0,75 mg/kg, vždy jeden týždeň v mesiaci, po dobu šiestich

Tab. 1. Prehľad alternatívnych dávkovacích režimov

Názov režimu	Autori	Indikácia	Popis protokolu	Trvanie terapie	Hodnotenie
Nízkodávkový režim	Boaz et al. (2006)	Stredne závažné AV	0,25–0,4 mg/kg	Po dosiahnutie kumulatívnej dávky 120–150 mg/kg	Efektívny, znižuje riziko nežiadúcich účinkov
Izotretinoín šetriaci režim	Borghi et al. (2010)	Mierne až stredne závažné AV	Iniciálne 0,2 mg/kg, každé 2 týždne zvýšenie o 5 mg, až po dosiahnutie 1 mg/kg alebo podľa tolerancie	Podľa výsledkov terapie	Efektívny, lepšie tolerovaný, možná individualizácia terapie
Intermitentný režim	Kaymak et al. (2006) Goulden et al. (2008)	Mierne až stredne závažné AV	0,5–0,75 mg/kg 1 týždeň v mesiaci	6 mesiacov	Lepšia tolerancia, zvýšenie rizika rozvoja relapsu
Mini-dose režim	Amichai et al. (2003)	Liečba relapsu	20 mg, raz týždenne	3 roky	Efektívny v manažmente relapsov

po sebe nasledujúcich mesiacov (21–25). Ďalšou variantou aj podávanie 0,5 mg/kg prvých 10 dní v mesiaci po dobu 5 až 6 mesiacov (26).

Pri porovnaní účinnosti kontinuálneho nízkodávkového a intermitentného protokolu v liečbe mierneho až stredne závažného AV sa preukázala nadradenosť účinku nízkodávkového protokolu a to najmä z hľadiska nižšej frekvencie vzniku relapsov AV (21). Ďalšia randomizovaná, komparatívna štúdia účinnosti použitia konvenčného, nízkodávkového a intermitentného protokolu v liečbe stredne závažného AV preukázala štatisticky významné rozdiely účinku pri použití jednotlivých protokolov. Tieto výsledky hovoria jasne o nadradenosti efektivity konvenčného a nízkodávkového protokolu nad intermitentným režimom. V účinnosti konvenčného a nízkodávkového režimu sa však nepreukázali štatisticky významné rozdiely efektivity, pričom nízkodávkový režim mal očakávané lepší profil tolerability (23). Intermitentné dávkovacie režimy sú v porovnaní s kontinuálnymi tiež užívateľsky náročnejšie, čo sa prejaví na zhoršení adherencie pacienta k liečebnému režimu (21). Vyššie spomínané zistenia korešpondujú aj s aktuálnymi terape-

utickými odporúčaniami AAD, ktoré uvádzajú, že kvôli nízkej efektivite a vysokému riziku relapsov je použitie intermitentných režimov v terapii AV limitované (2).

Ďalšou alternatívou je tzv. mini-dose dávkovací režim. Jeho využitie je limitované na populáciu pacientov, u ktorých sa rozvinie relaps AV po štandardnom terapeutickom cykle izotretinoínu. Mini-dose režim dávkovania je charakterizovaný užívaním 20 mg liečiva raz týždenne po dobu 3 rokov od ukončenia štandardného terapeutického cyklu izotretinoínu. Vo veľmi malých klinických štúdiách sa preukázal pozitívny vplyv tohto postupu na zníženie rizika vzniku relapsov, avšak overenie efektivity vyššie spomenutého postupu by malo byť predmetom ďalšieho výskumu (13, 27). Tabuľka 1. obsahuje stručný prehľad všetkých vyššie opísaných alternatívnych dávkovacích režimov.

Záver

Nízkodávkový a izotretinoín šetriaci dávkovací režim predstavujú efektívnu a dobre tolerovanú terapeutickú alternatívu pre pacientov s miernym až stredne závažným AV. Použitie týchto protokolov významne

zlepšuje profil tolerability liečiva, čo sa ďalej odráža aj na zlepšení compliance a súčasne ich indikácia nieje spojená so zvýšením rizika primárneho ani sekundárneho zlyhania terapie. Izotretinoín šetriaci protokol ďalej predstavuje aj krok smerom ku individualizácii terapie vzhľadom ku špecifickým potrebám každého pacienta, pretože ukončenie terapie sa neodvíja od dosiahnutia kumulatívnej dávky, ale od aktuálnej terapeuticko-odpovede a tolerancie liečiva u konkrétneho jedinca. Indikácia mini-dose protokolu po ukončení štandardného liečebného cyklu sa javí ako efektívne riešenie v manažmente refraktérnych foriem AV s vysokým rizikom rozvoja relapsu. Indikácia intermitentných dávkovacích režimov je spojená s nižším rizikom rozvoja nežiadúcich účinkov, avšak za cenu zvýšenia rizika vzniku sekundárneho zlyhania terapie, čo je limitujúcim faktorom ich širšej využiteľnosti. V populácii pacientov so závažným AV však naďalej zostáva zlatým štandardom terapie využitie konvenčných dávkovacích režimov so snahou o dosiahnutie kumulatívnej dávky 120–150 mg/kg pre zníženie rizika rozvoja relapsu ochorenia.

LITERATÚRA

- Buchvald D. Súčasný pohľad na etiopatogenézu a liečbu akné. *Via Pract* 2015; 2(3): 122–125.
- Zaenglein AL, Pathy, AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 945–973.
- Nast A, Rosumek S, Erdmann R, et al. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30(8): e1–e28.
- Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333–343.
- Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3(6): 602–611.
- Hennes R, Mack A, Schell H, et al. 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 209–215.
- Lehucher-Ceyrac D, de La Salmonière P, Chastang CI, Morel P. Predictive Factors for Failure of Isotretinoin Treatment in Acne Patients: Results from a Cohort of 237 Patients. *Derm* 1999; 198(3): 278–283.
- Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2015; 55(5): 518–523.
- Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: a scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(3): 141–165.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2012; 54(3): 157–162.
- Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4): 644–646.
- Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute Acne Flare following Isotretinoin Administration: Potential Protective Role of Low Starting Dose. *Derm* 2008; 218(2): 178–180.
- Sardana K, Garg V. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76(1): 7.
- Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23(2–3): 41–46.
- Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(6): S2–S7.
- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for tre-

ating acne. Clin Dermatol 2004; 22: 439–444.

17. Agarwal U, Bhola K, Besarwal R. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. Indian J Derm Venereol Leprol 2011; 77(6): 688.

18. Nevořalová, Zuzana. 2012. Izotretinoin v praxi. Praha : Mladá fronta, a. s., 2012. 96 s. ISBN 978-80-204-2695-6.

19. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120–150 mg/kg. J Cutan Med Surg 2015; 20(1): 13–20.

20. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S. et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. J Eur Acad Dermatol Vene-

reol 2010; 25(9): 1094–1098.

21. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. Int J Dermatol 2013; 52(10): 1265–1267.

22. Kaymak Y, İler N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(10): 1256–1260.

23. Lee, J. W., Yoo, K. H., Park, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. Br J Dermatol 2011; 164(6): 1369–1375.

24. Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res 2007; 299(10): 467–473.

25. Goulden V, Clark S. M, McGeown C, Cunliffe W. J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. Br J Dermatol 2008; 137(1): 106–108.

26. Akman, A, Durusoy C, Senturk D. et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res; 299(10): 467–473.

27. Amichai B. Long-Term Mini-Doses of Isotretinoin in the Treatment of Relapsing Acne. J Dermatol 2003; 30: 572.