



di Giovanni Polimeni e Gianluca Trifirò

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

La cura dell'acne varia in funzione della sua gravità e delle caratteristiche del paziente

# La terapia farmacologica dell'acne

L'acne è una patologia cutanea classificata tra le dermatosi del volto. Essa presenta una prevalenza nella popolazione del 100%, pur con livelli diversi di gravità e persistenza. È una malattia la cui eziopatogenesi resta tutt'oggi ampiamente dibattuta, ma alla quale certamente concorrono fattori ormonali, genetici e ambientali. Sebbene la sua incidenza sia massima in età adolescenziale (80%) non sono infrequenti le segnalazioni in età infantile o adulta: in entrambi i casi, la componente

ormonale svolge un ruolo determinante nell'insorgenza dell'acne. Ad esempio, l'acne può presentarsi nel neonato come conseguenza dell'assunzione degli ormoni materni attraverso l'allattamento, tanto è che tende a regredire spontaneamente dopo lo svezzamento.

L'acne in età adulta sembra essere in costante aumento ed interessa soprattutto il sesso femminile, probabilmente in relazione alla caduta dei livelli di estrogeni che si verifica in menopausa.

### Premesse al trattamento farmacologico dell'acne

La terapia dell'acne è stata per lungo tempo esclusivamente empirica. Fino agli anni cinquanta, i rimedi cui più frequentemente si faceva ricorso erano grani di tiroide essiccati, soluzioni di potassio e arsenico, fenobarbitale e radioterapia con raggi X superficiali. L'avvento degli antibiotici ha sicuramente cambiato lo scenario farmacologico nella terapia anti-acne. Va tuttavia precisato che attualmente non esiste né una cura né una profilassi per l'acne. L'acne è una patologia multifattoriale, cui contribuisce lo sviluppo di un processo infiammatorio reattivo alla colonizzazione di un batterio (*Propionibacterium acnes*). Ad ogni modo, l'approccio farmacologico varierà in funzione della gravità della malattia e delle caratteristiche del paziente.

Inoltre, sebbene i farmaci garantiscano risultati soddisfacenti nel 90% dei casi di grave entità clinica, non va dimenticato che ogni composto presenta specifiche controindicazioni, interazioni farmacologiche ed effetti collaterali, che ne limitano l'utilizzo. Tale aspetto deve essere assolutamente considerato nel bilanciare il rapporto rischio/beneficio di un farmaco anti-acne, dal momento che tale dermatosi rimane comunque una patologia benigna.

Il ruolo del farmacista appare essere fondamentale per almeno due motivazioni: intanto, l'acne è una malattia con un grande impatto sociale poiché colpisce prevalentemente i giovanissimi; questi ultimi si troveranno in molti casi nella situazione di dover gestire per la prima volta, ed in completa autonomia dai genitori, l'assunzione di farmaci, e dovranno pertanto essere adeguatamente consigliati sul loro corretto utilizzo. Va anche tenuto presente che, in questa delicata fase dello sviluppo di un individuo,

#### FARMACI CHE CAUSANO ACNE

- **Ormoni:** Androgeni - Anabolizzanti - Corticosteroidi  
Alcuni estrogeni (pillola anticoncezionale)
- **Litio**
- **Farmaci alogenati (alotano, iodio, bromo, cloro)**
- **Terapie antibiotiche o cortisoniche protratte**
- **Anticonvulsivanti (difenilidantoina, fenobarbitale)**
- **Vitamine del gruppo B**
- **Antitubercolari (isoniazide, rifampicina)**
- **Ciclosporina**

le implicazioni psicologiche della malattia potrebbero avere importanti ripercussioni. Un adolescente con il volto deturpato dall'acne vuole guarire a tutti i costi e nel più breve tempo possibile! Ma i benefici del trattamento farmacologico hanno inizio non prima di 4-6 settimane di trattamento continuativo, ed alcuni farmaci possono inizialmente causare addirittura un peggioramento della dermatosi. Se non adeguatamente informati, i piccoli pazienti nel tentativo di curare nel più breve tempo possibile l'acne, passeranno disperatamente da una terapia all'altra (spesso ascoltando consigli di amici più che di specialisti), facendo così un duplice danno. Infatti, da un lato, potrebbero essere esposti ad un maggiore rischio di effetti avversi, dall'altro, potrebbero ritardare la loro guarigione, in alcuni casi favorendo anche lo sviluppo di ceppi batterici resistenti agli antibiotici comunemente usati.

Non va infine dimenticato che l'acne può anche essere iatrogena (vedi tabella), pertanto il farmacista dovrebbe indagare anche sulle altre terapie che il paziente sta seguendo, prima di consigliare una cura.

#### Terapia antibiotica

Sono indicati nel trattamento dell'acne lieve e moderata. Gli antibiotici, oltre ad inibire la chemiotassi neutrofila (responsabile dell'edema e del rossore), per mezzo dell'inibi-

zione del *P. acnes*, riducono la produzione della lipasi, enzima batterico che converte i trigliceridi in glicerina e acidi grassi liberi, i quali esplicano nel sebo attività comedogena. Gli antibiotici maggiormente utilizzati sono le tetracicline (doxiciclina e minociclina), i macrolidi (eritromicina e azitromicina) e la clindamicina (solo per uso topico). I sulfamidici (ad esempio, sulfametossazolo + trimetoprim) sono stati quasi del tutto messi da parte per questa indicazione a causa della scarsa tollerabilità. Ad ogni modo, sembra che gli antibiotici sistemici siano generalmente più efficaci di quelli topici. Questi ultimi dovrebbero essere sempre usati in associazione ad antibiotici sistemici, data la lentezza dei risultati clinici e con l'intento di limitare lo sviluppo di resistenze batteriche.

#### Tetracicline

Ottenute da diverse specie del genere *Streptomyces*, le tetracicline sono antibiotici ad ampio spettro, dotate di un buon assorbimento orale e di una buona distribuzione tissutale. Data la loro affinità per il calcio, con il quale formano dei complessi che si depositano nelle ossa e nei denti, le tetracicline vanno assunte lontano dai pasti al fine di evitare il rischio di irreversibili discromie dentali. Per quanto riguarda il loro profilo di sicurezza, i disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) sono gli effetti avversi più frequenti, ma possono anche insorgere allergie cutanee, fototossicità e virulenza-zione dei lieviti (ad es. candidosi vaginale).

Inoltre, l'assunzione di tetracicline poco prima di andare a dormire può favorire la formazione di ulcere esofagee attraverso un'azione irritante sulla mucosa gastrica. Il limite maggiore della terapia con tetracicline risiede nel fatto che ormai circa il 60% delle varianti batteriche sono resistenti a tali antibiotici, molto probabilmente a causa dell'abuso delle tetracicline.

### Eritromicina

L'eritromicina, assunta per via orale o topica, è il macrolide più largamente impiegato nella terapia dell'acne. Nelle varie formulazioni disponibili si trova spesso associata a zinco, metallo che sembra ridurre il rischio di sviluppare resistenza batterica. In particolare, la formulazione al 3% in gel viene spesso associata al benzoilperossido 5% (benzamicina), in modo da sfruttare l'azione sinergica dei due componenti. I limiti principali dell'eritromicina consistono nel fatto che non si addice a trattamenti prolungati, soprattutto a causa del rischio di frequenti eventi avversi gastrointestinali, o più raramente di gravi reazioni avverse quali epatotossicità o sordità transitoria. Tra l'altro, l'eritromicina, assunta per via orale, può interagire farmacocineticamente con molti altri farmaci assunti contemporaneamente (statine, benzodiazepine, ciclosporina, warfarina, etc.), inibendone il metabolismo (attraverso l'inibizione del citocromo P450 3A4) ed, in definitiva, aumentandone le concentrazioni ematiche. Le conseguenze di tali interazioni farmacologiche possono talvolta essere rilevanti. In queste circostanze, qualora non sia possibile interrompere il trattamento con eritromicina, viene consigliato di ridurre (quando sia clinicamente consentito) il dosaggio del secondo farmaco, anche a dosaggi sub-terapeutici.

### Cheratolitici

Agiscono accelerando il turn-over delle cellule follicolari epiteliali (effetto cheratonor-

malizzante), promuovendo la rimozione dei comedoni e inibendone la formazione di nuovi.

### Retinoidi

Sono derivati della vitamina A (retinolo) che è stata la prima ad essere impiegata per via orale negli anni sessanta, anche se presto abbandonata per la sua tossicità. I suoi derivati topici più utilizzati sono la tretinoina (o ac. retinoico), incorporata in microsfere o in polimeri così da limitarne l'azione irritante, l'adapalene, il tazarotene (usato anche nella psoriasi) e l'isotretinoina, unico retinoide disponibile anche per via orale. I retinoidi topici sono indicati nell'acne moderata e severa che non risponde ad altre terapie e possono essere associati agli antibiotici. Non vanno invece associati ad altri agenti cheratolitici (benzoilperossido, acido salicilico, zolfo, resorcinolo), così come andrebbero evitati detersivi abrasivi, scrub e astringenti. L'acido retinoico è instabile in presenza di raggi UV o di ossigeno (è degradato dal benzoilperossido), e pertanto andrebbe evitato il suo impiego durante il giorno. Le irritazioni locali sono l'effetto avverso più frequente dei retinoidi - specialmente se usati impropriamente - insieme a desquamazione, prurito e secchezza cutanea. Tuttavia, i sintomi migliorano col tempo e sono dose-dipendenti, anche se oltre il 50% dei pazienti manifestano un iniziale peggioramento dell'acne nel corso delle prime 2-3 settimane di terapia. Il tazarotene sembra possedere una maggiore efficacia rispetto a tretinoina e adapalene, mentre quest'ultimo è il meno irritante e sensibilizzante dei tre, con totale assenza di fototossicità. In tutti i casi, per evitare rischi bisognerebbe sempre iniziare con la dose più bassa, proteggendo il viso dal freddo e dal vento ed usando protezioni solari, ed ancora, sebbene i retinoidi topici abbiano una scarsa capacità di assorbimento sistemico attraverso la pelle integra e non siano riportati casi di malformazioni fetali, è bene evitarne l'uso in gravidanza.

La terapia con isotretinoina orale è indicata

nel trattamento delle forme gravi di acne infiammatoria cistica refrattaria ad altre terapie. Il meccanismo con cui agisce non è stato totalmente chiarito, ma l'efficacia è molto elevata dopo 4-6 mesi di somministrazione, ed il rischio di recidive ridotto. Non è quindi necessaria l'associazione con altri farmaci per l'acne. L'isotretinoina orale può causare xerosi delle mucose, dolori osteomuscolari con elevazione degli enzimi muscolari, epistassi, ipertrigliceridemia.

L'idratazione della cute degli occhi e delle mucose è di particolare importanza per terapie così lunghe. Inoltre, vanno periodicamente effettuati i test di funzionalità epatica e, nelle donne in corso di terapia e fino a 6 settimane dalla sua sospensione, è necessario attuare una copertura contraccettiva, dato l'altissimo rischio di teratogenesi e di aborto nei feti esposti al farmaco, specie durante il primo trimestre di gravidanza. Per la stessa ragione, occorre effettuare un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere il farmaco. Anche in questo caso il farmacista dovrebbe svolgere un attento monitoraggio delle giovani pazienti.

### Benzoilperossido

È un agente cheratolitico topico, indicato nell'acne infiammatoria lieve o mista, che inibisce la crescita batterica attraverso un'azione ossidante, una riduzione della formazione di acidi grassi liberi. Si tratta quindi di un antibatterico non antibiotico, e pertanto non vi è il rischio di sviluppo di resistenza. Può essere utilmente associato all'eritromicina o alla clindamicina. Gli effetti avversi sono rari e dose-dipendenti, e consistono in irritazione, prurito, desquamazione, secchezza cutanea e dermatite da contatto. Il rischio di eventi avversi può essere sensibilmente ridotto utilizzando anche in questo caso la dose più bassa di farmaco e per pochi minuti, seguita da risciacquo e graduale aumento del tempo di esposizione, fino a mantenere il farmaco per l'intera notte.

Una buona alternativa al benzoilperossido è l'acido azelaico, anch'esso antibatterico che-

ratonormalizzante, meno irritante del primo ed usato spesso in associazione con antibiotici orali, retinoidi topici o alfa-idrossiacidi che ne favoriscono l'assorbimento.

Il sapone allo zolfo, spesso associato al resorcinolo, può promuovere la risoluzione dei comedoni, ma l'uso continuato può avere paradossalmente un effetto comedogenico.

### Terapia ormonale

La terapia ormonale dell'acne si giustifica solo nelle donne con disfunzioni endocrine (ad esempio, sindrome dell'ovaio policistico).

Tali disfunzioni possono non coincidere con un'eccessiva concentrazione di ormoni maschili nel sangue, che al contrario sono spesso nella norma. Il problema è invece più frequentemente correlato ad un'eccessiva densità di recettori per gli androgeni a livello del follicolo pilifero o della ghiandola sebacea, o alla mancanza di specifiche proteine di trasporto che, legandosi al testosterone, ne impediscono l'attività. La terapia consiste generalmente nella somministrazione di antagonisti al recettore per gli androgeni, quali il ciproterone acetato (solitamente associato all'etinilestradiolo) o, più raramente, lo spironolattone o la flutamide. Alternativamente, si può far ricorso ad antagonisti metabolici,

quali i progestinici con basso potenziale androgenico (noretisterone o norgestone), o ancora ad inibitori della 5-alfa-reduttasi (semplice *sempens*), enzima chiave per la trasformazione del testosterone nella sua forma attiva di diidrotestosterone. In tutti i casi, i benefici della terapia ormonale non sono costanti e sono limitati al periodo di assunzione del farmaco. Va anche tenuto in debito conto il rischio di tossicità per questi trattamenti, che nel caso di terapie particolarmente aggressive quali quelle con ciproterone o flutamide (farmaci normalmente impiegati nella terapia del cancro alla prostata) può essere particolarmente serio.



ORDINI ED INFO  
0883 611 301

FAX VERDE ORDINI  
800 085 708

tech@farmalabor.it