

TRATAMENTUL CU DOZE MICI DE ISOTRETINOIN ÎN ACNEEA MODERATĂ

TREATMENT WITH LOW DOSES OF ISOTRETINOIN IN MODERATE ACNE

A. OANȚĂ*, M. IRIMIE*, SMARANDA OANȚĂ*

Brașov

Rezumat

Background: Administrarea clasică eficientă a isotretinoinului în acnee constă într-o doză de 0,5-1 mg/kgc/zi pe o perioadă variind între 4 și 8 luni cu obținerea unei doze cumulative de 120 mg/kgc. Uneori această doză conduce la apariția de efecte secundare.

Obiective: Scopul acestui studiu constă în stabilirea eficienței dozelor mici de isotretinoin în tratamentul acneei moderate.

Metodă: Acest studiu necomparativ a cuprins 102 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de ani diagnosticați cu acnee moderată. Tratamentul a fost efectuat cu o doză de 20-30 mg/zi de isotretinoin, reprezentând aproximativ 0,3 mg/kgc/zi, timp de 8 luni, doza medie de isotretinoin administrată unui pacient fiind de aproximativ 72 mg/kgc. Evaluarea pacienților s-a făcut prin examinare clinică și de laborator la sfârșitul lunilor 1, 4, 6 și 8 de tratament. Pacienții au fost urmăriți timp de 1 an de la terminarea tratamentului.

Rezultate: La sfârșitul tratamentului rezultatele au fost foarte bune și bune la 97,9% dintre pacienți și nici un pacient nu a necesitat terapie adițională. Din lipsa complianței 7 pacienți au părăsit studiul, un pacient a întrerupt tratamentul datorită agravării unui sindrom depresiv preexistent, iar altul datorită unei dislipidemii severe. Ca și efecte secundare cutaneo-mucoase cheilita a fost prezentă la 97,9% dintre pacienți, o ușoară xeroză la 62,1%, tulburări de vedere la acomodarea nocturnă la 3,15%, cefalee la 2,1% și epistaxis la 5,26%. Creșterea lipidelor serice (cu peste 10% mai mare decât valoarea limitei superioare a normalului) a fost găsită la 9,47%

Summary

Background: Efficient classical administration of isotretinoin in the treatment of acne consisted in 0.5 to 1.0 mg/kg per day with a duration of treatment between 4 and 8 months reaching a cumulative dose of 120 mg/kg. This regimen causes many side effects that are usually dose dependent.

Objective: The purpose of this study was to determine the efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate acne.

Methods: In this prospective, noncomparative study, 102 patients, both male and female, between 15 and 30 years old, with moderate acne were enrolled and treated with isotretinoin at 20-30 mg/day (approximately 0.3 mg/kg per day) for 8 months, the mean total dosage being 72 mg/kg. The clinical and laboratory evaluations were done at the end of the first, 4-th, 6-th and 8-th months of treatment. The follow-up period was one year after the treatment was finished.

Results: At the end of the treatment very good and good results were observed in 97.9% of the patients. Seven patients dropped out of the study because of lack of compliance, one patient stopped the treatment because of worsening depression and another patient discontinued participation because of a severe hyperlipidemia. The most common cutaneo-mucous side effect was cheilitis in 97.9% followed by mild xerosis in 62.1%, reduced night vision in 3.15%, headache in 2.1% and epistaxis in 5.26%. Elevated serum lipid levels (up to 10% higher than the upper limit of normal value) were found in 9.47% of the patients and mild and transient abnormal liver tests were observed in

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 181-186

* Universitatea Transilvania Brașov.

dintre pacienți iar a enzimelor hepatice ușoară și tranzitorie la 3,15%. Timp de 1 an după terminarea tratamentului s-a constatat recidiva la un singur pacient.

Concluzie: Tratamentul cu doze mici de isotretinoin de 0,3 mg/kgc/zi s-a dovedit eficient în acneea moderată, efectele secundare fiind ușoare și cu incidență scăzută față de cele apărute în cazul dozelor clasice.

Cuvinte cheie: acnee, isotretinoin.

3.15%. In the 1-year follow-up relapse appeared in one patient.

Conclusion: Treatment with low-dose isotretinoin of 0,3 mg/kg/day was found to be effective in the treatment of moderate acne, with a low incidence of severe side effects and at a lower cost than higher doses.

Key words: acne, isotretinoin.

Introducere

Introducerea isotretinoinului a revoluționat tratamentul acneei, acesta dovedindu-se eficient în mod particular în formele severe de acnee. Indicat inițial doar în formele severe nodulo-chistice de acnee [1], isotretinoinul a fost prescris ulterior și în formele moderate de acnee care nu au răspuns la terapia convențională și chiar de primă intenție în cazurile de acnee papulo-pustuloasă cu evoluție cicatricială [2].

Administrarea clasică constă într-o doză cuprinsă între 0,5 mg/kgc/zi și 1 mg/kgc/zi pe o perioadă de la 4 la 8 luni, cu obținerea unei doze cumulative de 120 mg/kgc (cuprinsă între limitele de 100 mg/kgc și 150 mg/kgc) [3], această doză asigurând o vindecare completă în minimum 85% dintre cazuri. Administrarea dozei clasice poate conduce însă la apariția de efecte secundare care de obicei sunt dependente de doza zilnică. Această situație a făcut ca o serie de autori să propună administrarea în cazuri mai puțin severe a unor doze zilnice mai mici de isotretinoin [1, 4, 5, 6].

Metode

S-a efectuat un studiu prospectiv necomparativ pe un număr de 102 pacienți cu acnee moderată. Pacienții au fost tratați cu doze de isotretinoin de 20-30 mg/zi (Roaccutane, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) corespunzând unei doze de 0,3 mg/kgc/zi, pe o perioadă de 8 luni, doză medie de isotretinoin administrată la un pacient fiind de aproximativ 72 mg/kgc.

Evaluarea clinică și de laborator s-a făcut în lunile 1, 4, 6 și 8 de tratament. Aprecierea inițială și rezultatul tratamentului s-au efectuat după Investigator's Global Assessment Scale – IGA versiunea 2007 [7]. Analizele de laborator au inclus hemoleucograma, dozarea alanin-aminotransferazei, aspartat-aminotransferazei, fosfa-

Introduction

The isotretinoin introduction has revolutionized the treatment of acne, it proved to be particularly effective in severe forms of acne. Initially indicated only in severe forms of nodulocystic of acne [1] isotretinoin has been prescribed and in moderate forms of acne that have not responded to conventional therapy and even in first choice in papulo-pustular acne cases with scar development [2].

Classical administration is a dose between 0.5 mg / kg / day and 1 mg / kg / day over a period of 4-8 months to obtain a cumulative dose of 120 mg / kg (within the boundaries of 100 mg / kg and 150 mg / kg) [3], this dose ensuring a complete cure in 85% of cases. Conventional dose but can lead to the appearance of secondary effects are usually dependent on daily dose. This has led some authors to propose the administration in less severe cases of lower doses of isotretinoin [1, 4, 5, 6].

Methods

Non-comparative prospective study was conducted on a total of 102 patients with moderate acne. Patients were treated with isotretinoin doses of 20-30 mg / day (Roaccutane, Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) corresponding to a dose of 0.3 mg / kg / day, over a period of eight months, the average dose isotretinoin administered to a patient is about 72 mg / kg.

Clinical and laboratory evaluation was done at months 1, 4, 6 and 8 of treatment. Initial assessment and treatment outcome were performed after Assessment Investigator's Global Scale - 2007 IGA version [7]. Laboratory tests included blood count, determination of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, cholesterol and

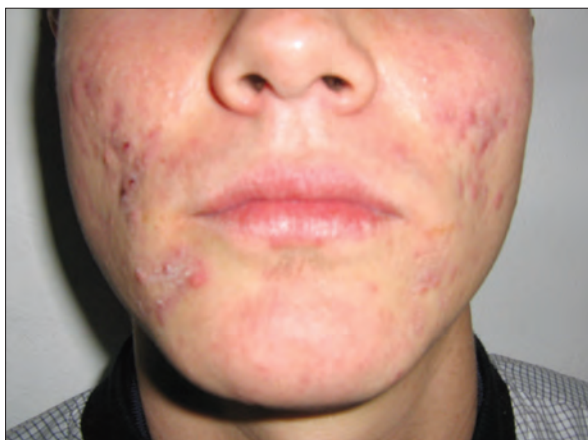


Fig. 1. Acnee papulopustuloasă cu evoluție cicatricială la începutul tratamentului cu isotretinoin
 Fig. 1. Papulopustuloses acne with scar development on early treatment with isotretinoin

tazei alcaline, colesterolului și trigliceridelor. Testul de sarcină a fost efectuat înaintea începerii tratamentului la toate pacientele cu potențial de procreare. Pacienții au fost urmăriți timp de 1 an de la terminarea tratamentului.

Rezultate

Din cei 102 pacienți înglobați în studiu 7 pacienți au părăsit studiul din lipsa complianței. Sex ratio M/F a fost de 1.63, iar vârsta pacienților a fost cuprinsă între 15 și 30 de ani. Acneea papulo-pustuloasă a fost prezentă la 93,68% din pacienți, iar acneea papulo-chistică la 6,3% pacienți. Rezultate foarte bune și bune au fost obținute la 97,9% dintre pacienți (Fig. 1 și 2). Nici un pacient nu a necesitat tratament adițional. Pe perioada de 1 an cât au fost urmăriți s-a constatat recidiva la 1,05% din cazuri.

Efecte secundare

Cel mai important efect secundar cutaneo-mucos a fost cheilita prezentă la 97,9% dintre pacienți, iar o ușoară xeroză la 62,1%. Au mai fost prezentate: cefalee la 2,1% dintre pacienți, epistaxis la 5,26%, dureri musculo-scheletale la 2,1% și tulburări ale vederii nocturne la 2,1%. Un pacient a întrerupt tratamentul datorită agravării unui sindrom depresiv preexistent administrării isotretinoinului. Nici o pacientă nu a rămas însărcinată pe durata tratamentului și două luni după oprirea acestuia.

triglycerides. Pregnancy test before starting treatment was performed in all patients with

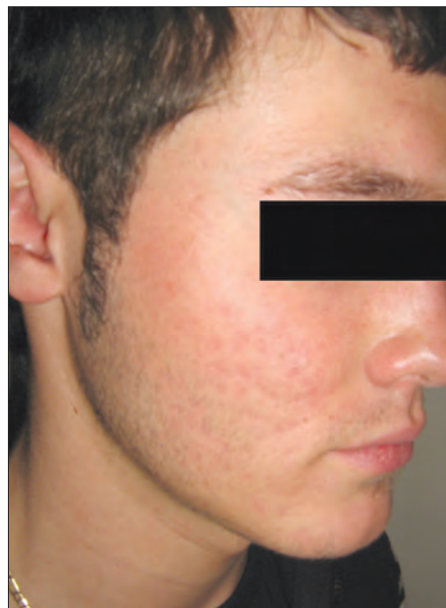


Fig. 2. Acnee papulopustuloasă cu evoluție cicatricială după 6 luni de tratament cu isotretinoin
 Fig. 2. Papulopustuloses acne with scar evolution after 6 months of treatment with isotretinoin

potential procreation. Patients were followed for one year after treatment.

Results

Out of 102 patients studied embedded the 7 patients had left the study for lack adherence. Sex ratio M / F was 1.63, and age of patients was between 15 and 30 years. Papulopustular acne was present in 93.68% of patients and papulo-cystic acne to 6.3% patients. Very good and good results were obtained in 97.9% of patients (Fig 1 and 2). No patient required additional treatment. Period of one year were followed as was found in 1.05% of cases recur.

Secondary effects

The most important mucocutaneous side effect was the cheil present in 97.9% of patients and a slight xerosis to 62.1%. Were presented: headache at 2.1% of patients, epistaxis at 5.26%, musculoskeletal pain of 2.1% and nocturnal vision disorders to 2.1%. One patient has

Anomalii de laborator

La 9,47% dintre pacienți s-a înregistrat o ușoară creștere a colesterolului și trigliceridelor (cu peste 10% mai mare decât valoarea limitei superioare a normalului). Un singur pacient a prezentat o creștere marcată a colesterolului și trigliceridelor (de 2,5 ori față de limita superioară a valorilor normalului) impunându-se oprirea tratamentului. Creșterea ușoară și tranzitorie a enzimelor hepatice a fost găsită la 3,15% dintre pacienți.

Discuții

Evitarea efectelor secundare cauzate de dozele zilnice mari de isotretinoin a fost încercată fie prin prescrierea intermitentă a isotretinoinului o săptămână pe lună, fie prin prescrierea de doze zilnice mai mici ale acestuia. Un studiu efectuat de Amichai și colab. [1] pe 638 de pacienți cu acnee moderată a evaluat evoluția acneei sub o doză de 20 mg/zi de isotretinoin (0,3-0,4 mg/kgc/zi) timp de 6 luni. Pacienții au fost împărțiți în două grupe de vârstă: 12-20 ani și 21-35 ani. Succesul tratamentului, apreciat prin remiterea completă sau quasicompletă a acneei, a fost de 94,8% la pacienții între 12 și 20 ani, și de 92,6% la pacienții între 21 și 35 de ani. Mandekou-Lefaki și colab. [5] au obținut rezultate excelente la 68% și rezultate medii până la bune la 31,2% din cazuri într-un grup de 32 pacienți care au primit doze mici de isotretinoin cuprinse între 0,15 mg/kgc/zi și 0,4 mg/kgc/zi pe o durată de 8 luni, doza totală fiind de 78,9 mg/kgc. Hermes și colab. [6] au tratat un grup de 94 de pacienți administrând isotretinoinul într-o doză inițială de 10 mg/zi cu creștere în funcție de efectele secundare până la o doză de 0,43 mg/kgc/zi raportând rezultate foarte bune la 62,8% și bune la 31,9% dintre pacienți. Durata medie a tratamentului în acest studiu a fost de 8,3 luni.

Administrarea în studiul nostru la pacienți cu acnee moderată a dozei de 20-30 mg/zi (0,3 mg/kgc/zi pe o perioadă de 8 luni a condus la rezultate foarte bune și bune la 97,9% dintre pacienți. Aceste rezultate sunt similare celor raportate în literatură la pacienți cu acnee moderată care au primit doze de 0,5-1 mg/kgc/zi de isotretinoin.

Utilizarea unei doze cumulative inferioare de 100 mg/kgc de isotretinoin ar expune probabil la recidive mai frecvente. Totuși în studiul lui Amichai și colab. urmărirea pacienților pe o perioadă de 4 ani a constatat apariția de recidive

discontinuate din cauza agravării unei pre-existente sindrome depresive administrate isotretinoin. Niciun pacient nu a devenit gravid în timpul tratamentului și două luni după ce a fost întrerupt.

Laboratory abnormalities

At 9.47% of the patients was a slight increase in cholesterol and triglycerides (over 10% higher than the upper limit of normal). One patient experienced a marked increase in cholesterol and triglycerides (2.5 times the upper limit of normal) established itself stopping the treatment. Mild and transient increase of liver enzymes was found in 3.15% of patients.

Discussions

Avoiding the side effects caused by large daily doses of isotretinoin has been tested either by intermittent isotretinoin prescription one week a month, either by prescribing lower doses of it. A study by Amichai et al. [1] on 638 patients with moderate acne has development assessed of acne under a dose of 20 mg / day of isotretinoin (0.3-0.4 mg / kg / day) for 6 months. Patients were divided into two age groups: 12-20 years and 21-35 years. The success of treatment, complete remission or quasi-complete appreciated of acne, was 94.8% in patients between 12 and 20 years, and 92.6% in patients between 21 and 35 years. Mandekou-Lefaki et al. [5] have obtained excellent results in 68% and average to good results in 31.2% of cases in a group of 32 patients who received low doses of isotretinoin between 0.15 mg / kg / day and 0, 4 mg / kg / day for a period of eight months, a total dose of 78.9 mg / kg. Hermes et al. [6] have treated a group of 94 patients by administering a dose Isotretinoin 10 mg / day depending on the growth side effects until a dose of 0.43 mg / kg / day to reporting good results in 62,8% and good in 31.9% of patients. Average duration of treatment in this study was 8.3 months.

Administration in our study in patients with moderate acne dosage of 20-30 mg / day (0.3 mg / kg / day) over a period of eight months has led to very good results and good in 97.9% of patients. These results are similar to those reported in the literature in patients with moderate acne who received doses of 0.5 to 1 mg / kg / day of isotretinoin.

doar la 3,9% din pacienții cu vârsta între 12 și 20 ani, și la 5,9% la pacienții între 21 și 35 ani [1]. În studiul nostru urmărind evoluția pacienților timp de 1 an am constatat recidivă doar la un pacient.

Este cunoscut că severitatea efectelor secundare la isotretinoin sunt dependente de doză. În studiul efectuat efectele secundare cutaneo-mucoase și anomaliile de laborator au fost apropiate celor din studiul lui Amichai și inferioare pacienților care au primit doze crescute. Astfel la doi pacienți s-a constatat o ușoară agravare a acneei în faza inițială a tratamentului, dar care nu au necesitat reducerea dozei. Efectele secundare cutaneo-mucoase au fost frecvente dar de intensitate redusă. Cheilita ușoară până la medie a fost întâlnită la 97,9% dintre pacienți, xeroza la 62,1%, epistaxisul la 5,26%. La 2,1% dintre pacienți s-au constatat tulburări ușoare de vedere la acomodarea nocturnă. Hiperlipidemia a reprezentat una dintre cele mai frecvente anomalii de laborator apărută în cursul tratamentului cu isotretinoin, fiind prezentă la 35% dintre pacienții care urmează terapia convențională. În studiul nostru o creștere cu 10% peste limita superioară a normalului lipidelor serice a fost găsită la 9,47% dintre pacienți, doar un singur pacient fiind nevoit să întrerupă tratamentul din cauza hiperlipidemie. O creștere a enzimelor hepatice a fost prezentă la 3,15% dintre pacienți față de 10% dintre pacienții tratați cu regimul clasic.

După 1980 se discută despre rolul isotretinoinului în apariția sau agravarea sindromului depresiv. Studii care au comparat incidența depresiei înainte și după tratament nu au arătat o creștere semnificativă a riscului de depresie. În studiul efectuat un pacient a întrerupt tratamentul afirmând accentuarea stării depresive preexistente începerii tratamentului.

În cursul tratamentului și două luni de la întreruperea acestuia nici o pacientă nu a fost însărcinată.

Concluzie

Tratamentul cu doze mici de isotretinoin (0,3 mg/kgc/zi) s-a dovedit eficient în acneea moderată, efectele secundare fiind ușoare și cu incidență scăzută față de cele apărute în cazul administrării dozelor clasice. De asemenea costul tratamentului este mai scăzut.

Using a lower cumulative doses of 100 mg / kg of isotretinoin would probably exhibit more frequent relapses. However, in his study, Amichai et al. tracking patients for a period of four years found relapse occurrence of only 3.9% of patients aged between 12 and 20 years, and 5.9% in patients between 21 and 35 years [1]. In our study, patients following the evolution for a year we found only one patient relapse.

It is known that the severity of side effects from isotretinoin are dose-dependent. The study of mucocutaneous side effects mucous and laboratory abnormalities were similar to those in the study of Amichai and lower patients who received higher doses. Thus in two patients there was a slight worsening of acne in the initial phase of treatment, but that did not require dose reduction. Side effects were common mucocutaneous mucous but with low intensity. Cheil mild to moderate was seen in 97.9% of patients, xeroza to 62.1%, epistaxis to 5.26%. 2.1% of patients were found to accommodate the light disturbance at night. Hyperlipidemia was one of the most common laboratory abnormalities occurring during treatment with isotretinoin, being present in 35% of patients receiving conventional therapy. In our study a 10% increase above the upper limit of normal serum lipids was found in 9.47% of patients, only one patient was forced to discontinue because hiperlipidemy. An increase in liver enzymes was present in 3.15% of patients versus to 10% of patients treated with classical arrangements.

After 1980 discusses the role of isotretinoin in the emergence or worsening depressive syndrome. Studies comparing the incidence of depression before and after treatment have not showed a significantly increased risk of depression. In the study one patient stopped treatment accusing the depression increased background in the start of treatment.

During of treatment and two months after its discontinuation none patient was pregnant.

Conclusion

Treatment with low doses of isotretinoin (0.3 mg / kg / day) proved to be effective in moderate acne, side effects are mild and low incidence to those encountered in conventional doses. Treatment cost is also lower.

Bibliografie/Bibliography

1. Amichai B, Grunwald MH. – Isotretinoin in dermatology. *J Dermatol Treat* 2000;11:219-40.
2. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. – Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:651-63.
3. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Koneckey E, Pochi PE, Comite H, et al. – Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
4. Kligman AM. – An extremely effective treatment for serious inflammatory acne: an uncontrolled, unblinded, unstatistical office study. *Cutis* 1997;59:109-10.
5. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. – Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharm Res* 2003; 23:41-6.
6. Hermes B, Praetel C, Henz BM. – Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:117-21.
7. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry; AcneVulgaris: Developing Drugs for Treatment (2005).