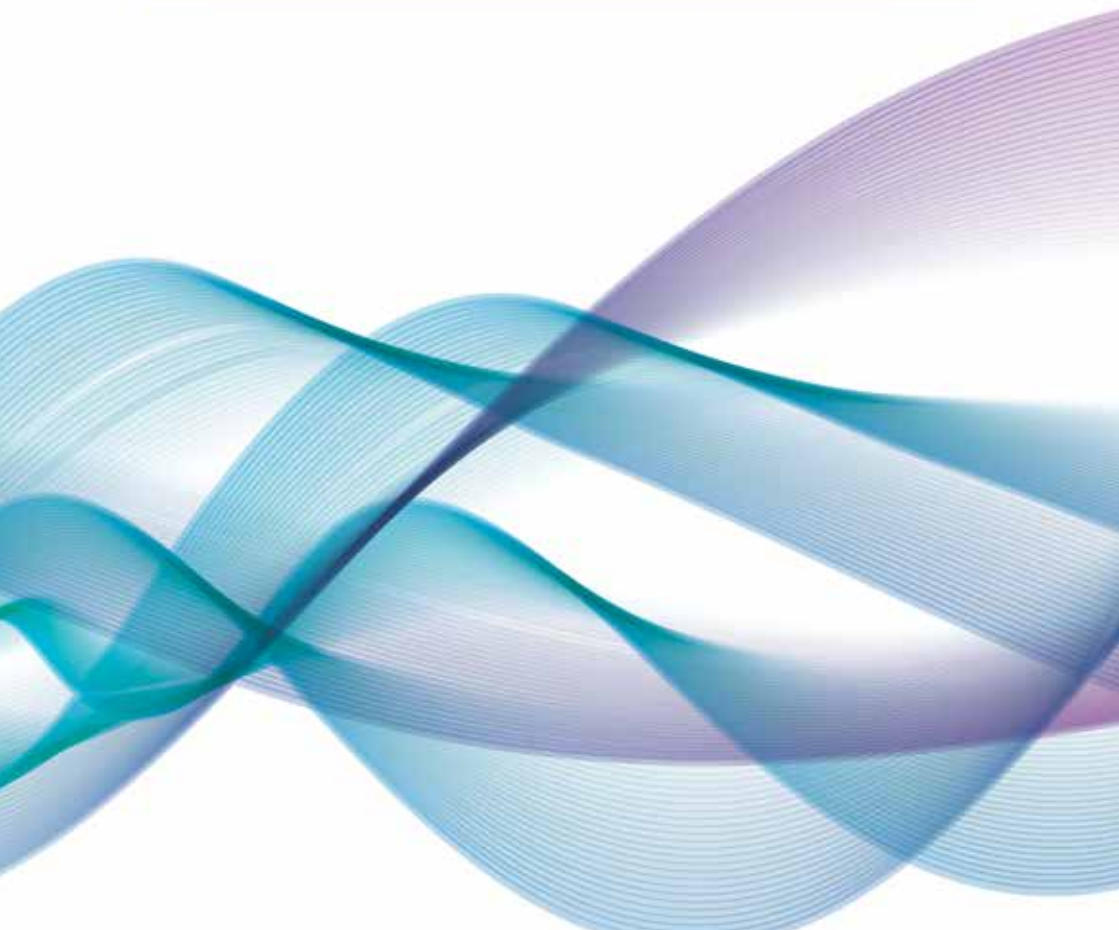

**AKNE TEDAVİSİ İÇİN
UZLAŞMAYA DAYALI
GÜNLÜK ve PRATİK
REHBER**



AKNE TEDAVİSİ İÇİN UZLAŞMAYA DAYALI GÜNLÜK ve PRATİK REHBER

Çevirenler

Nİsel İlter
Berkay Temel

*Aşağıdaki kaynaktan birebir Türkçe'ye çevrilmiştir.

Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:1480-90.

Yayınevi: Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 E-posta: info@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr

Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Adres: Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4.Levent / İSTANBUL

Tel.: +90 212 280 00 09

Baskı Tarihi: Aralık 2016/December 2016

Yayın Türü: Yerel Süreli/Local Periodical



A Consensus-Based Practical and Daily Guide for the Treatment of Acne Patients

H. P. Gollnick¹, V. Bettoli², J. Lambert³, E. Araviiskaia⁴, I. Binic⁵, C. Dessinoti⁶, I. Galadari⁷, R. Ganceviciene⁸, N. Ilter⁹, M. Kaegi¹⁰, L. Kemeny¹¹, J. L. Lopez-Estebarez¹², A. Massa¹³, C. Oprica^{14,15}, W. Sinclair¹⁶, J. C. Szepietowski¹⁷, B. Dreno¹⁸

¹Otto-von-Guericke Üniversitesi, Dermatoloji ve Veronoloji Anabilim Dalı, Magdeburg, Almanya

²Azienda Ospedaliero-Ferrara Üniversitesi, Klinik ve Deneysel Tıp Bölümü, Ferrara, İtalya

³Antwerp Üniversitesi Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Edegem, Belçika

⁴St. Petersburg First Pavlov Tıp Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, St. Petersburg, Rusya

⁵Nis Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoveronoloji Anabilim Dalı, Nis, Sırbistan

⁶Atina Üniversitesi A. Syggros Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Atina, Yunanistan

⁷Birleşik Arap Emirlikleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Al-Ain, Birleşik Arap Emirlikleri

⁸Vilnius Üniversitesi, Enfeksiyöz Göğüs Hastalıkları, Dermatoveneroloji ve Alerji Kliniği, Vilnius, Litvanya

⁹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹⁰Hautzentrum Zürich, Zürich, İsviçre

¹¹Szeged Üniversitesi, Dermatoloji ve Alerji Anabilim Dalı, Szeged, Macaristan

¹²Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, İspanya

¹³Dr António Massa Dermatoloji Kliniği, Porto, Portekiz

¹⁴Karolinska Üniversitesi Hastanesi, Tıp Laboratuvarı Anabilim Dalı, Stockholm, İsveç

¹⁵Hud Teşhis Merkezi, Stockholm, İsveç

¹⁶Serbest Devlet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bloemfontein, Güney Afrika

¹⁷Wroclaw Tıp Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Venereoloji ve Alerji Bölümü, Wroclaw, Polonya

¹⁸Nantes Üniversitesi, Dermato-Kanseroloji Anabilim Dalı, Nantes, Fransa

Correspondence: H. P. Gollnick, Otto-von-Guericke Üniversitesi, Dermatoloji ve Veronoloji Anabilim Dalı, Magdeburg, Almanya

E-mail: harald.gollnick@med.ovgu.de

ÖZET

Amaç: Akne tedavisinde; günlük ofis pratiğinde; basit, kullanımı kolay uzlaşmaya dayalı algoritmalar yaratmak ve hastada tedaviye yanıt olmadığında nelerin buna sebep olabileceği ve nasıl yönetileceği konusunda kontrol listeleri oluşturma amaçlandı.

Yöntemler: Tedavi kılavuzları ve uzlaşma raporları gözden geçirildi. Tedavi kılavuzları içerisindeki bilgiler klinik uzmanlık ve uzlaşmaya dayalı bir yaklaşım kullanılarak günlük klinik uygulama ihtiyaçlarına göre çıkarıldı ve basitleştirildi.

Bulgular: Algoritmalar; komedonal, papülopüstüler ve nodüler/konglobat akne tedavisi için sunulmuştur. Komedonal akne hastaları başlangıçta topikal retinoid, azelaik asit veya salisilik asit ile tedavi edilmelidir. Sabit kombinasyon topikaller hastalığın şiddetine göre uyarlanmış tedavi ile papülopüstüler akneli hastalar için tavsiye edilmelidir. Nodüler/konglobat akne için tedavi önerileri, oral izotretinoin veya sabit kombinasyonları ile erkeklerde ağızdan antibiyotik içerir ve bu seçenekler kadınlarda oral anti-androjenik hormonal tedavi ile takviye edilebilir. Tedavi yanıtları; komedonal veya papülopüstüler aknede tedavi başladıktan 8 hafta sonra, nodüler/konglobat akne olanlarda ise 12 hafta sonra değerlendirilmelidir. Hastalığın; tekrarlamasını engellemek ya da önlemek için akne açısından temiz ya da neredeyse temiz bir hale gelinceye dek topikal retinoid veya azelaik asit ile idame tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye yanıt eksikliği ile ilgili açıklamalar başlıca 5 ana kategoriye ayrılır; hastalığın ilerlemesi, ilaç dışı nedenler, ilaç ile ilgili nedenler, ilaca kötü uyum ve advers olaylar.

Sonuç: Bu rehber; dermatologlar için basit ve günlük klinik pratikte kullanımı kolay, farklı klinik özellikleri olan akneler için tedavi algoritmaları sağlar. Tedavi başarısızlığı sebeplerini belirlemek için oluşturulan kontrol listeleri; tedaviye yanıtı ve başarılı akne yönetimini kolaylaştıracaktır.

Giriş

Akne; ergenlik döneminde sık görülen pilosebace birimin, kronik, enflamatuvar bir hastalığıdır ve hastalıktan etkilenenler üzerinde önemli bir yük getirmektedir (1-3). Aknenin birincil patojenik faktörleri; yağ bezi tarafından sebum üretiminin artması, keratinizasyon sürecindeki değişiklikler, *Propionibacterium acnes*'in doğal bağıklık aktivasyonu ile foliküler kolonizasyonu ve artmış enflamasyondur (1). Bu çok faktörlü patofizyoloji göstermektedir ki; akne tedavisi için patojenik faktörlerin tam olarak hedeflenmesi gerekmektedir (4,5).

Aknenin klinik tablosu, büyük ölçüde değişkendir. Bu makalede; aknenin üç ana türü hedeflenmiştir: komedonal, papülopüstüler, nodüler ve/veya konglobat (Şekil 1).

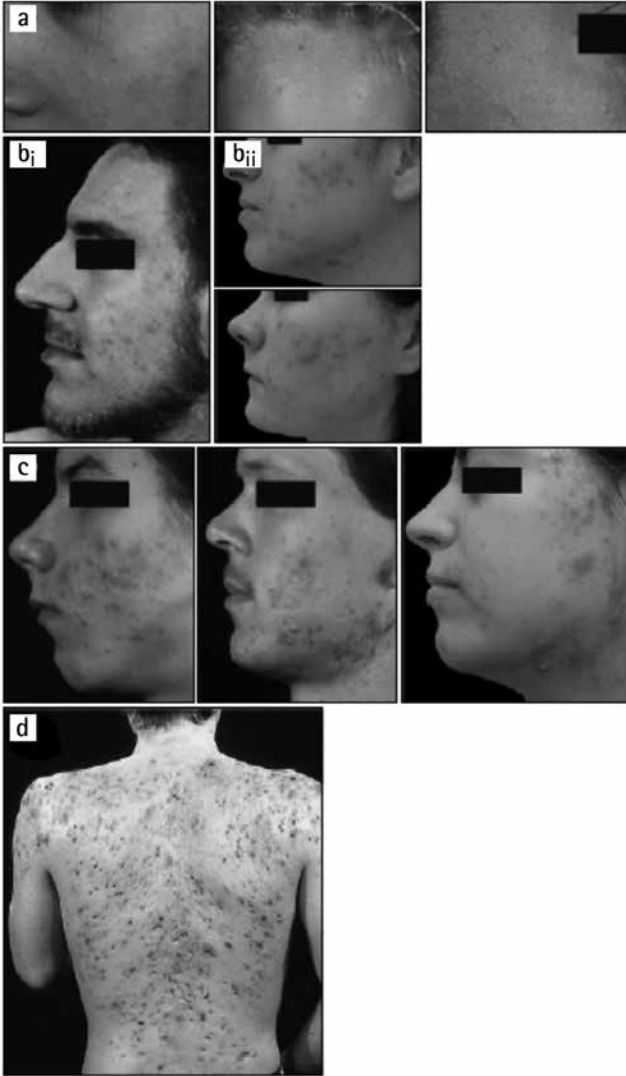
Şuanda, akne tedavisi için ayrıntılı, kanıta dayalı öneriler sağlayan birçok ulusal ve uluslararası kılavuzlar vardır (4,6-9). Bununla birlikte, akne tedavisi ile ilgili basit, kullanımı kolay bir uygulama rehberi ihtiyacı devam etmektedir. Bu nedenle komedonal, papülopüstüler ve konglobat/nodüler akne için günlük klinik pratikte varolan kurallar ve uzlaşma önerileri ile entegre edilen uzlaşmaya dayalı basit tedavi algoritmaları hazırlamaya karar verdik. Birde tedaviye yanıtızlık durumunda, bir sonraki eylem için dermatologlara yardımcı olmak için kontrol listeleri geliştirdik. Bu makale, bebek aknesi, sendromlar ile ilişkili akne gibi özel klinik durumlara yönelik bilgi sağlamayacaktır.

Yöntemler

Tedavi algoritmaları; 17 adet sık atıf alan akne uzmanları tarafından geliştirilen ve uluslararası, kanıta dayalı akne tedavisi kılavuzlarının yorumlarına göre oluşturuldu. Bu kılavuzlar; sonuçları geliştirmek için kurulan Küresel Akne Grubu, (4,6) Avrupa Dermatoloji Forumu (7), Amerikan Dermatoloji Akademisi (9) ve Asya Grupları tarafından oluşturulan kılavuzlardır (8,10,11). Bu kılavuzlardaki bilgiler, uzmanların ortak görüşleri doğrultusunda basitleştirilip, algoritmalar haline getirilmiştir.

Sonuç

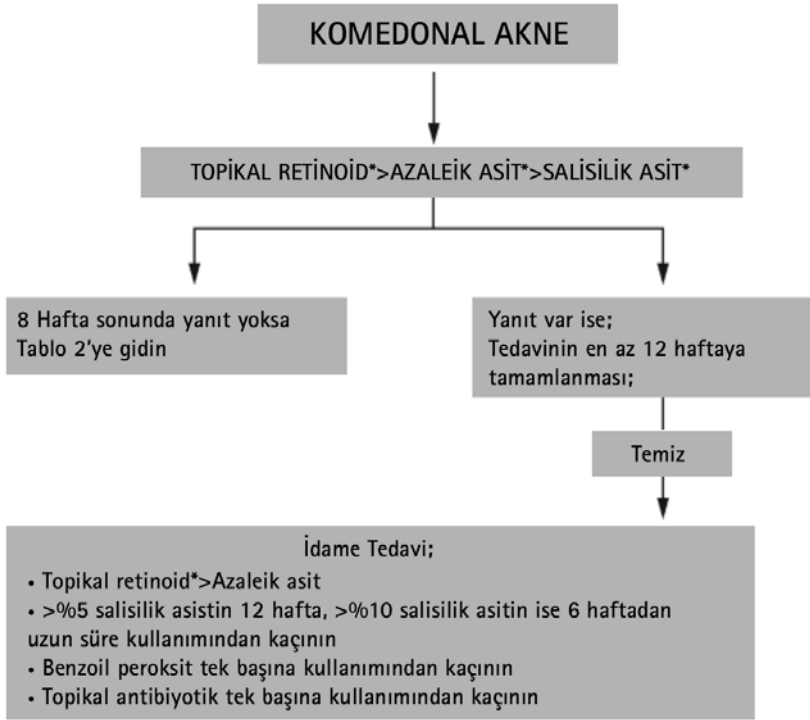
Günlük pratikte, kolay kullanım açısından akne türleri basitçe 3'e ayrılmıştır (Şekil 2-4). Tedavi yanıtları Küresel Akne Değerlendirme Çizelgesi kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 1) (12). Hastada; Küresel Akne Değerlendirme Çizelgesi'nde en azından bir ya da iki derece azalma olduğunda, klinik olarak iyileşme kabul edilir. Tecrübelerimize göre, komedonal ve papülopüstüler akne için tedavi yanıtı değerlendirilmesi 8. haftada yapılırken, daha ciddi durumlarda, nodüler ve/veya konglobat akne için klinik sonuçlar tedavi başladıktan ilk 12 hafta içinde iki kez takip edilmelidir. Bu takip; enflamasyon ve skar oluşmaya eğilim nedeniyle tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir. Bir tedaviye yanıt; özel durumlarda, gerekenden daha fazla zaman alabilir. Hastalar tedaviye yanıt konusunda sorunlar yaşıyorsa daha erken klinikte karşımıza çıkabilirler.



Şekil 1. a) Komedonal akne: Makrokomedon ve enflamatuvar değişiklikler, b_i) Uzun süre skarlarla iyileşen papülopüstüler akne, b_{ii}) Akut papülopüstüler akne ve küçük nodüller (<0,5-1 cm), c) Sinüs traktları ve derin skarları olan ve konglobat akneye ilerleyen ciddi papülopüstüler akne, d) Gövdede konglobat akne.

Tablo 1. Küresel akne değerlendirme çizelgesi

Derece	Ciddiyet	Tanımlama
0	Temiz, lezyon yok	Rezidü pigmentasyon ya da eritem belki görülebilir.
1	Neredeyse temiz, neredeyse lezyon yok	Dağınık birkaç açık/kapalı komedon ve birkaç papül.
2	Hafif	Kolayca tanınabilir. Yüzün yarısından daha azında; açık/kapalı komedon ve birkaç papül ve püstül.
3	Orta	Yüzün yarısından daha fazlasında, birçok papül ve püstül, açık ve kapalı komedonlar. Bir nodül belki mevcut olabilir.
4	Ciddi	Tüm yüz tutulmuştur. Papül, püstül ve açık/kapalı komedonlar ile birkaç nodül mevcuttur.
5	Çok ciddi	Ciddi enflamatuvar akne ve nodüller.



Şekil 2. Komedonal akne tedavisi algoritması; *Yan etkilere göre doz ayarlaması mümkündür, lütfen daha fazla bilgi için yazıyı okuyunuz.

Hasta tedaviye yanıt vermiyorsa, dermatolog buna sebep olabilecek nedenleri ortaya koymalıdır. Yapılan yeni kılavuzlar, tedavide başarısızlığa sebep olabilecek nedenleri ortaya çıkarmak için oluşturulan kontrol listelerini oluşturmuşlardır (Tablo 2-4).

Genel deri bakımı önlemleri arasında olan anti-ultraviyole A ve anti-ultraviyole B içerikli güneş koruyucuları, deri pH'ına uygun temizleme ürünleri ile non-komedojenik nemlendiriciler; akne hastalarında tüm tedavi göz önünde bulundurulduğunda mutlaka mevcut tedaviye eklenmelidir (13).

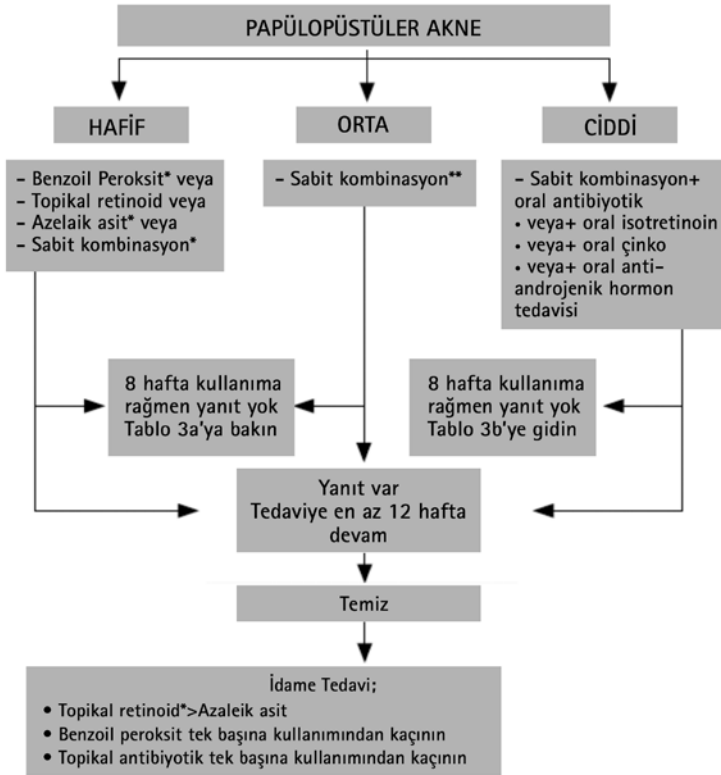
Komedonal Akne

Kayda değer bir enflamatuvar süreç olmaması durumunda; komedonal akne ya topikal retinoid (14,15) ya azelaik asit (16) ya da salisilik asit (9) tedavide ilk sırada uygulanması gereken tedavidir

Tablo 2. Komedonal akne tedavide yanıtızlığın sebeplerinin özeti

Tedavi yanıtızlığı	Ne yapmalı?
Papülopüstüler akneye dönüşüm	Şekil 3'e gidin.
İlaç ilişkisiz nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Ciddi sebore*, - Akneyi provoke edici ajanları kontrol edin, - Stres ve diyeti kontrol edin, - Non-komedojenik makyaj malzemesi ve nemlendirici kullanımını kontrol edin.
İlaç ilişkili nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Uygun krem veya jel formüllerini kullanın, - Retinoid taşıyıcısını kremden jele değiştirin, - Retinoid için; ya alternatif retinoid kullanın ya da yüksek doz kullanın, - Azelaik asit veya salisilik asit kullanımı varsa retinoide geçin, - Komedonları mekanik olarak açın, - Tedavinin hangi alanlara uygulandığını kontrol edin, - Kadınlar için kontrasepsiyon tipini kontrol edin.
Kötü uyum	<ul style="list-style-type: none"> - Uygulama sıklığını kontrol edin, - Hastanın ilaç hakkında bilgisini kontrol edin, - Yan etki profilini kontrol edin.
Yan etkiler	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavinin derecesini ve konsantrasyonunu düşürün, - İyi tolere edilen formülasyonu kullanın (kristalin süspansiyonu), - Uygulama sıklığını azaltın, - Deri koruma ve kozmetik ürünlerini kontrol edin, - Temizleyicilerin çok kullanımından kaçının (pH 5 civarı ve alfa-beta hidroksil asit içermeyen temizleyiciler kullanılmalı), - Kontakt dermatit ve ışık duyarlanmasını göz önünde bulundurun.

(Şekil 2). Komedonal akne tedavisinde en iyi olduğu bilinen tedavi yöntemi, topikal retinoidlerdir. Bunu sırasıyla azelaik asit ve salisilik asit izler (9,17). Topikal retinoid ve azelaik asitin; aknelerin başlangıç formu olan mikrokomedonların oluşumunu engellemenin yanında, anti-enflamatuvar özelliği de vardır (8-21). Küresel ittifaka (Global Alliance) göre; akne hastalarının çoğunda ilk sıra tedavileri retinoid tabanlı tedaviler oluşturur. Eğer mevcut topikal retinoid uygulaması sonrası iritasyon gibi yan etkiler gelişirse, uygulama sıklığı veya doz ayarlanarak yeni düzenlemeler yapılmalıdır (22,23).



Şekil 3. Papülopüstüler akne tedavisi algoritması, *Yan etkilere göre doz ayarlaması mümkündür, Topikal retinoid: 2. kuşak, **Klindamisin %1/tretinoin %0,025 (oral antibiyotikle kombine değil), adapalene %0,1/benzoil peroksit %2,5, klindamisin %1/benzoil peroksit %5 (oral antibiyotikle birlikte değil), oral anti-androjenik hormon preparatları, kadınlarda özellikle anti-androjenik progestin içeren haplar tercih edilir.

Tablo 3. Hafif ve orta derece akne tedavi yanıtızlığın sebeplerinin özeti

(a) Daha ciddi akneye dönüşüm	Şekil 3'e gidiniz
İlaç ilişkisiz nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Ciddi sebore*, - Akneyi provoke edici ajanları kontrol edin, - Stres ve diyeti kontrol edin, - Non-komedojenik makyaj malzemesi ve nemlendirici kullanıp kullanmadığını kontrol edin, - Malessezia Furfur ve Gram negatif foliküliti kontrol edin, - Endokrin profilini kontrol edin.
İlaç ilişkili nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Uygun krem veya jel formüllerini kullanın, - Monoterapiden sabit kombinasyonlara geçin, - Topikal ajanların konsantrasyonunu artırın, - Tedavinin hangi alanlara uygulandığını kontrol edin, - Kadınlar için kontrasepsiyon tipini kontrol edin.
Kötü uyum	<ul style="list-style-type: none"> - Uygulama sıklığını kontrol edin, - Hastanın ilaç hakkında bilgisini kontrol edin, - Yan etki profilini kontrol edin.
Yan etkiler	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavinin derecesini ve konsantrasyonunu düşürün, - İyi tolere edilen formülasyonu kullanın (kristalin süspansiyonu), - Uygulama sıklığını azaltın, - Deri koruma ve kozmetik ürünlerini kontrol edin, - Temizleyicilerin çok kullanımından kaçının (pH 5 civarı ve alfa-beta hidroksil asit içermeyen temizleyiciler kullanılmalı), - Kontakt dermatit ve ışık duyarlanmasını göz önünde bulundurun.
(b) Tedavi yanıtızlığı	Ne yapmalı?
İlaç ilişkisiz nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Ciddi sebore*, - Akneyi provoke edici ajanları kontrol edin, - Stres ve diyeti kontrol edin, - Non-komedojenik makyaj malzemesi ve nemlendirici kullanıp kullanmadığını kontrol edin, - Malessezia Furfur ve Gram negatif foliküliti kontrol edin, - Endokrin profilini kontrol edin.

Tablo 3'ün devamı.

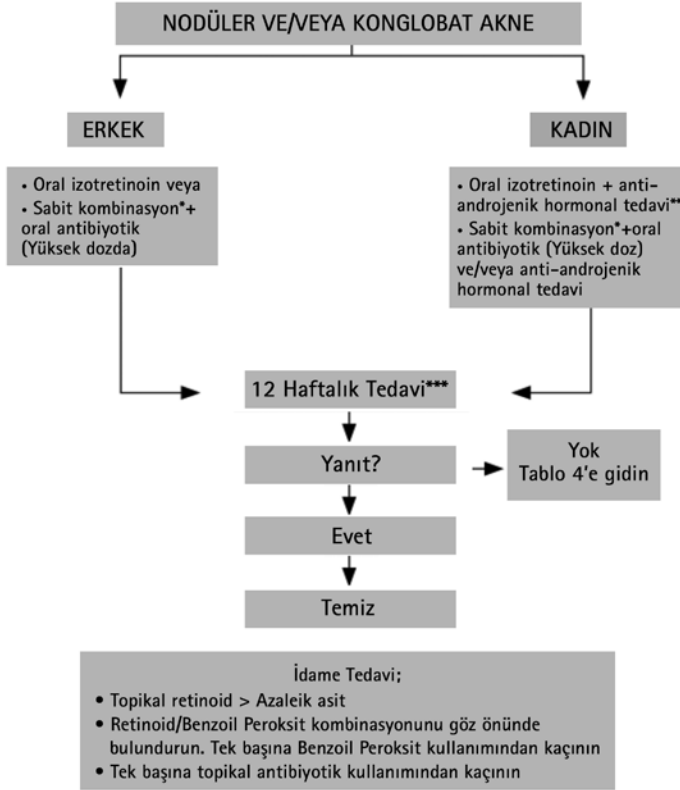
İlaç ilişkili nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Uygun krem veya jel formüllerini kullanın, - Oral antibiyotiğin tipini ve dozunu kontrol edin, - <i>Propionibacterium acnes</i> rezistansını kontrol edin, - Diğer oral tedavilere geçin, - Tedavi sırasında skar gelişip gelişmediğini kontrol edin, - Tedavinin hangi alanlara uygulandığını kontrol edin, - Kadınlar için kontrasepsiyon tipini kontrol edin.
Kötü uyum	<ul style="list-style-type: none"> - Topikal ve oral ilaçların uygulama sıklığını kontrol edin, - Hastanın ilaç hakkında bilgisini kontrol edin, - Yan etki profilini kontrol edin.
Yan etkiler	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavinin derecesini ve konsantrasyonunu düşürün, - İyi tolere edilen formülasyonu kullanın (kristalin süspansiyonu), - Oral ajanı değiştirmeyi düşünün, - Deri koruma ve kozmetik ürünlerini kontrol edin, - Temizleyicilerin çok kullanımından kaçının (pH 5 civarı ve alfa-beta hidroksil asit içermeyen temizleyiciler kullanılmalı), - Kontakt dermatit ve ışık duyarlanmasını göz önünde bulundurun.

Hasta; akne yönünden tamamen ya da tamama yakın iyilik hali sağlarsa, topikal retinoid (24-26) veya azelaik asit (21,27) ile idame tedavisi yapılması tavsiye edilmektedir. Amacımız, normal görünümlü deride görülemeyen mikrokomedonları baskılamak ve aknenin tekrarlamasını engellemektir (18,28,29). Eski çalışmalar, topikal retinoidlerin azelaik aside tercih edilmesini tavsiye ederken, yeni yapılan çalışmalarda etki yönünden azelaik asit ve adapalenin aynı etkinlikte olduğunu ortaya koymuştur (4,21). İritasyon gibi yan etkiler geliştiği takdirde, topikal retinoidler uygun şekilde kullanılmalıdır (22,23). Potansiyel toksik etkileri nedeniyle >%5 salisilik asitin 12 haftadan, >%10 salisilik asitin 6 haftadan fazla idame tedavide kullanılmaması önerilir (30). Mikrokomedon ve komedon üzerine tek başına etkileri kısıtlı olduğundan benzoil peroksit tek başına tedavi olarak hastalara verilmemelidir (31). Tek başına topikal antibiyotik kullanımı ise *P. acnes* direnci yaratmaktadır (32,33).

Papülopüstüler Akne

Bu tip akne için ilk yapılması gereken şey, aknenin ciddiyetinin sınıflandırılmasıdır. Sınıflama; hafif (Derece 1 ve 2), orta (Derece 3), ağır (Derece 4 ve 5) şeklinde yapılmaktadır.

Derece 1 ve 2 hafif tip papülopüstüler aknenin topikal tedavisinde; benzoil peroksit (34), ikinci jenerasyon retinoid (14,35), azelaik asit (16,36) önerilmektedir. İki etkili ajanın sabit kombinasyonları [klindamisin %1/tretinoin %0,025 (37), adapalen %0,1/benzoil peroksit %2,5 (34,38,39), klindamisin %1/benzoil peroksit %3-%5 (40-42)] alternatif tedaviler olarak gündeme gelebilir (Şekil 3). Tedavinin son seçimi bireysel hasta özellikleri ve tercihleri de dikkate alınarak doktorun takdirine bırakılmıştır.



Şekil 4. Nodüler/konglobat akne tedavisi algoritması, Yan etkilere göre doz ayarlaması mümkündür, Topikal retinoid: 2. kuşak, *Klindamisin %1/tretinoin %0,025 (oral antibiyotikle kombine değil), adapalene %0,1/benzoil peroksit %2,5, klindamisin %1/benzoil peroksit %5 (oral antibiyotikle birlikte değil), **Oral anti-androjenik hormon preparatları, kadınlarda özellikle anti-androjenik progestin içeren haplar tercih edilir, oral izotretinoin tedavisi için 16-24 hafta beklenmelidir, lütfen daha fazla bilgi için yazıyı okuyunuz.

Topikal sabit kombinasyonlar Derece 3 ve üzerinde olan papülopüstüler akne de tercih edilmelidir. Tek başına kullanımlarının aksine topikal retinoid ve antimikrobiyal kombinasyonları; aknenin patojenik faktörleri üzerine daha çok etkilidir (4,5). On altı haftadan daha uzun süre kullanımlarında benzoil peroksit ve antimikrobiyal kombinasyonlarına benzer şekilde topikal retinoid ve antimikrobiyal kombinasyonlarında da *P. acnes* direnci tedaviye sınır koyar (4,43,44). Ayrı ayrı iki ilacın topikal olarak kullanılması, kullanım zorluğu yarattığı için sabit kombinasyonlar hastalar için daha kolay kullanılabilirler (45).

Tablo 4. Nodüler/konglobat akne de tedavi yanıt sızlığının sebeplerinin özeti

Tedavi yanıt sızlığı	Ne yapmalı?
İlaç ilişkisiz nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Ciddi sebore*, - Akneyi provoke edici ajanları kontrol edin, - Stres ve diyeti kontrol edin, - Non-komedojenik makyaj malzemesi ve nemlendirici kullanıp kullanmadığını kontrol edin, - Malessezia Furfur ve Gram negatif folikülitini kontrol edin, - Hidradenitis Suppurativa ve Sebosistomatozisi dışlayın, - Endokrin profilini kontrol edin.
İlaç ilişkili nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - İntralezyonel steroid tedavisini düşünün, - Oral antibiyotiğ in tipini ve dozunu kontrol edin, - <i>Propionibacterium acnes</i> rezistansını kontrol edin, - Diğer oral tedavilere geçin, - Oral izotretinoin alımının yağ iç erikli diyetle alınması gerekliliğini kontrol edin, - Tedavi sırasında skar geliş ip gelişmediğini kontrol edin, - Tedavinin hangi alanlara uygulandığını kontrol edin, - Komedonları mekanik olarak açın, - Kadınlar için kontrasepsiyon tipini kontrol edin.
Kötü uyum	<ul style="list-style-type: none"> - Topikal ve oral ilaçların uygulama sıklığını kontrol edin, - Hastanın ilaç hakkında bilgisini kontrol edin, - Yan etki profilini kontrol edin, - Hastanın nemlendirici ve güneş koruyucu kullanıp kullanmadığını kontrol edin, - İzotretinoin uyumunu kontrol edin.
Yan etkiler	<ul style="list-style-type: none"> - Oral ajanı değiştirmeyi düşünün, - Topikal tedavi kullanılmasından kaçının, - Temizleyicilerin çok kullanımından kaçının (pH 5 civarı ve alfa-beta hidroksil asit iç ermeyen temizleyiciler kullanılmalı), - Kontakt dermatit ve ışık duyarlanmasını göz önünde bulundurun, - Deri hidrasyonu ve güneş koruma ile mevcut yan etki profilini daraltma,

Orta ve ağır form papülopüstüler akne de ise ilk başta tercih edilmesi gereken tedavi ise topikal sabit kombinasyonlara ek olarak oral antibiyotiklerdir (46-48). Diğer oral tedavilerde; oral izotretinoin (49) veya bazı durumlarda çinko kullanımıdır (50). Sıklıkla kadınlarda oral tedavi yöntemleri arasında hormonal terapilerde vardır. Bunlar anti androjenik özellikleri olan progesterin içeren oral kontraseptif preparatlarıdır. Örnek vermek gerekirse; siproteron asetat, klormadinon asetat ve drospirenon. Androjen reseptör antagonistleri; siproteron asetat ve spironolakton; oral kontraseptif kullanamayan hastalarda tek başına kullanılabilirler. Hormonal tedavi, asıl olarak sebüm üretimini azaltmakla birlikte foliküler hiperkeratinizasyonu da hedefler. Sabit kombinasyonlarla birlikte kullanımları ise aknenin bilinen dört patolojik yolağını da hedeflemiş olurlar (53-55).

İdame tedavi ise komedonal akne de tavsiye edilen gibidir.

Nodüler/Konglobat Akne

Bu tip akne de, hastanın cinsiyetine göre tedavi planı değişmektedir. Erkeklerde, oral izotretinoin (57) veya sabit topikal kombinasyonlarla birlikte olan oral antibiyotik (58,59) kullanımları etkili olurken; kadınlarda ise bahsedilen bu ilaçlara ek olarak oral anti androjenik ilaçlar da eklenebilir. Doğurgan yaşta ki kadınlarda ise oral izotretinoin kullanımı söz konusu olduğunda, mutlaka etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır (61). Bütün hastalarda ilk başta antibiyotik kullanımı uygun görüldüyse; yüksek dozda antibiyotik kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır (62). Genellikle minimum 12-16 hafta bu tedavinin kullanımı, bu tip akne de belirgin bir düzelme meydana getirir. Doz ve kullanım süresi, hastaya özel olmalıdır. İyi bir yanıt elde edildiği takdirde, idame tedavi olarak benzoil peroksit/topikal retinoid kombinasyonları kullanılmalıdır (63).

Tedaviye Yanıtsızlığın Temel Sebepleri

Tedavi yanıtsızlığının sebepleri ve sonrasında ne yapılması gerektiği Tablo 2-4'te gösterilmiştir.

Hastalığın İlerlemesi

Komedonal akne ve hafif/orta derece papülopüstüler akne de başlangıç tedavisine yanıt alınamamasının nedenlerinden biri, hastalığın ilerleme göstermesidir. Böyle durumda başka tedavi tipleri devreye girmelidir (Tablo 2, 3a).

İlaç ilişkisiz Nedenler

İlaç ilişkisiz nedenler denildiğinde; yetersiz nemlendirme, ciddi sebore, akneyi provoke edici ajanlar kullanılması ve makyaj malzemeleri akla gelir (Tablo 2-4). Ciddi sebore olması, topikal kullanılan ilaçların deri üzerinde kalma sürelerini kısıtlayarak tedavide yanıtsızlığa neden olur. Bu durum erkeklerde ve kadınlarda oral izotretinoin kullanılarak engellenebilirken, kadınlarda bu durumda

tedaviye anti androjenik ilaçlarda eklenebilir (61-64). Dioksin, deride uygulanan bazı yağlı ürünler ve ilaçlar (örneğin; anti epileptikler, anabolik steroidler) akneyi daha kötü hale getirebilir ve mümkünse bunlardan kaçınılması tavsiye edilir (1). Stres, sigara kullanımı, yüksek glisemik indeksli diyet ise akneyi provoke eden, kötüleştiren ve iyileşmesini geciktiren diğer durumlardan bazılarıdır (1,2,65). Hastalığın daha kötü duruma gitmesini engellemek amacıyla dermatologlar hastalarının komedojenik ürünler kullanmaması için uyarılarda bulunmalıdırlar (53). Komedonal akne durumlarında akla akne kozmetika da gelmelidir.

Papülopüstüler ve nodüler/konglobat akne tedavide yanıtızlık durumunda; Malessezia Furfur veya Gram-negatif bakterilere bağlı folikülitlerde dışlanmalıdır (Tablo 3-4) (66-68). Ayrıca bu hastalarda tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda hastalarda; Konjenital Adrenal Hiperplazi, Polikistik Over sendromu, Cushing sendromu, hipo/hipertiroidizm veya akromegali de dışlanmalıdır (55,69,70). Bu durumlarda hastaların endokrin profili çıkarılması faydalıdır. Yine tedaviye dirençli konglobat akne hastalarda, Hidradenitis Suppurativa/akne inversa ve sebosistomatozis dışlanmak durumundadır.

İlaç İlişkili Nedenler

Temel olarak ilaç ilişkili tedavi yanıtızlığına neden olacak durumlar; uygun aktif ajanın, uygun konsantrasyonda ve uygun sürede kullanılmamasıdır.

Taşıyıcılar, akne tedavilerinin çok önemli parçalarıdır. Komedonal ve papülopüstüler tip aknesi olan hastalarda, tedaviye yanıt yetersizliği durumunda, çevre şartlarına ve hastanın deri tipine göre uygun taşıyıcılar tedaviye eklenmelidir (Tablo 2, 3) (72). Uygun taşıyıcı kullanımı hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştıracaktır (72-75). Taşıyıcılar; ayrıca topikal akne tedavisi terapötik etkinliklerine katkı sağladığı gibi aktif maddelerin biyoyararlanımını da artırabilirler (76-78).

Aktif ajanın doz düşüklüğü, tedaviye yanıtındaki gecikmeye sebep olan başka bir durumdur. Komedonal akne; azelaik asit, salisilik asit ve topikal retinoid tedavilerine yanıt alınmadığı durumda alternatif retinoidler ya da daha yüksek doz topikal retinoidler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi durumlarda, klinik tecrübeye göre, düşük doz topikal retinoidin günde iki kez uygulanmasının yerine yüksek doz retinoidin günde bir kez akşam uygulamasının ardından sabah nemlendirici kullanımı tavsiye edilmektedir. Eğer düşük doz topikal retinoid günde iki kez kullanılırsa, sabah uygulaması ardından maruz kalınan ultraviyole ışınları, ışık duyarlılığı ve irritasyon yaratacaktır (22,79).

Tek başına ve ayrı ayrı şekilde birden fazla topikal tedavi kullanan hafif ve orta derece papülopüstüler tip akne hastalarında tedavi yanıtızlığı durumunda, ya ayrı ayrı veya tek başına kullanılan topikal tedavilerin dozlarını arttırmak ya da sabit topikal ilaç kombinasyonlarına geçmek özellikle hasta uyumu açısından çok önemlidir (Tablo 3a) (5-45).

Oral antibiyotik tedavisine yanıtız, ciddi papülopüstüler ve nodüler/konglobat aknesi olan hastalarda izlenecek yöntem ya mevcut antibiyotik dozunu arttırmak ya da alternatif

antibiyotikler kullanmaktır (Tablo 3b-4) (9). Farklı antibiyotik kullanımı, bakteriyel direnç ve biyoyararlanım azlığı gibi direnç mekanizmalarının da önüne geçilmesinde önemlidir (32,48,80,71).

Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ciddi papülopüstüler aknede, alternatif daha etkili oral tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (Tablo 3b). Oral izotretinoin etkili olduğu bilinen bir ajandır (61). Nodüler/konglobat aknesi olup oral izotretinoin yanıtızsızlığı mevcut ise doz yükseltilmesi düşünülebilir (Tablo 4) (61,82,83). Prednizonun, 2 haftalık azalan dozlarda kullanımı uygun olabilir. Dermatolog; ilaç biyoyararlanımı nedeniyle hastayı yağ içerikli yiyeceklerle oral izotretinoin almasını tavsiye etmelidir. Ayrıca kullanılan oral izotretinoin preparatının genetik versiyonunun farmasötik kalitesi de kontrol edilmelidir (71,85).

Erken akne skarı meydana gelen hastalarda; mevcut tedavi rejiminin yetersiz geldiğini göstermektedir ve rejimin uygunluğu erkenden tekrar gözden geçirilmelidir (Tablo 3, 4). Örneğin hasta topikal tedavi ya da tedavilerle takip ediliyorsa, sistemik tedavilere geçilmelidir. Sistemik tedavi alanlarda ise bu durum meydana gelirse; mevcut enflamasyon ve skar riskini daha hızlı azalttığı bilinen oral izotretinoine geçilmelidir (7,9,86).

Bir başka ilaç ilişkili yetersizlik sebebi ise kadınlarda kullanılan farklı kontraseptif yöntemleridir. Androjenik etkileri yüksek olan oral kontraseptif ya da progestin haplarından kullanılan hastalarda akne alevlenmeleri meydana gelebilir (52,55). Üçüncü ya da dördüncü jenerasyon anti-androjenik etkileri olan oral kontraseptifler tercih edilmelidir (52,55).

Dermatolog, mutlaka hastanın topikal tedaviyi tüm alana mı yoksa görünen alanlara mı uyguladığından emin olmalıdır (Tablo 2-4). İlgili alanı çevreleyen ve uygun tedavi edilmeyen mikrokomedonlar, tedavi yanıtızsızlığının sebebi olabilir (1).

Komedonal aknede, konglobat aknede mevcut makrokomedon ve mikro/makrokistlerin mekanik olarak boşaltılması faydalı olabilir. Ekstraktörler, koter ve lazer ile delme işlemi; bu amaç için kullanılan yöntemlerdir (6,87).

Kötü İlaç Uyumu

Hastaların %50'si ilaç konusunda uyum problemi yaşar (88). Bu durum tedavi yanıtızsızlığının en sık sebeplerinden birisidir. Bu nedenle dermatolog, tedaviye yanıtızsız olan hastalarda ilaç uyumu konusunda mutlaka dikkatli ve sorgulayıcı olmalıdır (Tablo 2-4). Eğer hasta, uyum konusunda bir problem yaşıyorsa, dermatolog mutlaka bu durumu tespit etmeli ve çözmeye çalışmalıdır. İlaç uyumunu bozan en temel iki neden; yan etkiler ve ilaç hakkında bilgi eksikliğidir. Tedaviye başlamadan önce hastanın soruları açıkça cevaplanmalı ve tedaviye yanıtın yavaş alınacağı bilgisi ve olası yan etkiler anlatılmalıdır. Tipik klinik yanıtın alınabilmesi için mevcut rejim; 6-8 hafta kullanılmalıdır (90,91). Tedavi seçimi konusunda da hastanın tercihleri göz önüne alınmalıdır. Hastalar sıklıkla jel formülasyonları, günde bir kez uygulama ve oda sıcaklığında depolanan ilaçları tercih ederler. Nodüler/konglobat aknede ise hastada kuruluk bir problemidir ve dermatolog bu

durumun yaşanıp yaşanmadığı konusunda dikkatli olmalıdır ve hasta uyumunu artırmak için hastaya uygun nemlendiriciyi sağlamalıdır (Tablo 4).

Yan Etkiler

Erken tedavi kesilmesinin, en sık görülen sebebi deri irritasyonudur (88,89). Eğer hasta mevcut tedavisinden yan etkiler sebebiyle hoşnutsuz olursa, alternatif tedavi yöntemleri ya da mevcut tedavi dozunun azaltılması konusu değerlendirilmelidir (22,23,93).

Topikal retinoid kullanımında; 30 dakikadan kısa süreli olarak uygulama, durulama veya gün aşırı gibi kullanım tarzları; hastanın ilacı tolere etmesini kolaylaştırır (94,95). Ek olarak, hasta tarafından en iyi tolere edilebilen retinoid seçilmelidir (Tablo 2, 3) (96,97). Topikal retinoid formülasyonları alkol bazlı olandan, alkol içermeyen jel ve kremlere doğru değişiklik göstermiştir. Yeni tip retinoidlerde kristalin süspansiyonları ve yavaş salınım sağlayan mikrosfer teknolojilerinden yararlanılmıştır. Bu tip gelişmeler, topikal retinoidin dozunun düşmesine ve hasta tarafından tolere edilmesinde iyilik hali sağlamıştır (23,96-98). Mikrosfer teknolojisi kullanılan tretinoinin aksine, klindamisin ve topikal retinoidin kristalin süspansiyonu içerisindeki sabit kombinasyonları hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir (98). Bu sabit kombinasyonlar, benzoil peroksit ve adapalen kombinasyonlarına nazaran daha az deri irritasyonu meydana getirmişlerdir (99). Sonuç olarak, kristalin süspansiyonları mikrosfer teknolojisine ve standart retinoid formülasyonlarına nazaran daha iyi tolere edilmiştir.

Benzoil peroksit ise deri irritasyonu yapan başka bir ajandır ve bunun önüne geçebilmek için ya uygulama sıklığı ya da doz azaltılmalıdır (100).

Oral izotretinoin kullanımı esnasında topikal tedavilerden; deri irritasyonu nedeniyle kaçınılmalıdır (Tablo 4) (13). Ek olarak kuruluk, yüksek doz oral izotretinoin kullananlarda başka bir problemdir. Bu nedenle dermatolog hastaya uygun bir nemlendirici sağlamalı ve hastaya ağda yapmaktan, peelingten ve güneşe maruziyetten korunması gerektiğini söylemelidir. Ek tedavi olarak oral izotretinoin ile antihistaminiklerin kullanılması ilacın etkinliğini artırırken, yan etki profilini ise daraltır (101).

Yan etkileri azaltmada başka bir stratejide; özellikle hafif ve orta derece papülopüstüler akne ile komedonal aknede topikal retinoid uygulamasının sıklığını azaltmaktır (Tablo 2, 3a). Örnek olarak birkaç hafta topikal retinoid tedavisinin günde bir kez atlanarak yapılması, derinin irritasyon riskine karşı tolerasyonunu kolaylaştıracaktır.

Deri irritasyonu riskine karşı, dermatolog mutlaka hastanın günlük deri bakım rejimini kontrol etmelidir. Mutlaka hastalar uygun deri temizleyiciler konusunda yönlendirilmelidir ve kullanılacak temizleyiciler içerisinde alfa veya beta hidroksil asit içermemesi tembih edilmelidir (102-104).

Topikal benzoil peroksit kullanımı alerjik kontakt dermatit (100) oluşumuna neden olabilirken, topikal retinoid ve oral antibiyotik rejimler ışık duyarlılığına sebep olabilir (79,105). Bu tarz yan etkiler meydana geldiği zaman hastada uygun alternatif tedaviler düşünülmeli, uygun ultraviyole koruyucular ve güneş maruziyetinden kaçınılması önerilmelidir.

Sonuçlar

Başarılı bir akne tedavisi, iyi bir hasta-hekim uyumu gerektirir. Bu çalışma, günlük kullanımda, hekimlere kullanımı kolay ve uygulaması basit algoritmalar ortaya sunmuştur. Bu algoritmalar; sabit kombinasyonların akne tedavisinin merkezinde olduğunun, uygun idame tedavinin öneminin, tek başına antibiyotik kullanımından kaçınılmasının ve hastaya uygun tedavi sunulmasının öneminin altını çizmiştir. Oluşturulan kontrol listeleri, tedavi yetersizliğinin sebeplerini ve bu durumun nasıl yönetileceği konusunda fayda sağlayacaktır. Tedavi seçimleri; uygun reçeteleme düzenlemelerine, hastalığın bireysel yansımalarına, çevresel faktörlere, hayat kalitesine, geri ödeme sistemleri ve sigorta uygulamalarına, bireysel tercihlere göre seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379:361-72.
2. Tan JK, Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl 1):3-12.
3. Fried RG, Webster GF, Eichenfield LF, et al. Medical and psychosocial impact of acne. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:9-12.
4. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1-50.
5. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(Suppl 5):1-7.
6. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-37.
7. Nast A, Dreno 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.
8. Kubba R, Bajaj AK, Thappa DM, et al. Acne in India: guidelines for management - IAA consensus document. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(Suppl 1):1-62.
9. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:651-63.
10. Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, et al. Toward evidence-based practice in acne: consensus of an Asian Working Group. *J Dermatol* 2011;38:1041-8.
11. Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K. Guidelines for treatment of acne vulgaris. *Jpn J Dermatol* 2008;118:1893-923.
12. Dreno B, Poli F, Pawin H, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:43-8.
13. Del Rosso JQ. The role of skin care as an integral component in the management of acne vulgaris: part 1: the importance of cleanser and moisturizer ingredients, design, and product selection. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:19-27.
14. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:242-50.

15. Berger R, Barba A, Fleischer A, et al. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis* 2007;80:152-7.
16. Irajı F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, et al. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:94-6.
17. Gamble R, Dunn J, Dawson A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:141-52.
18. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:747-53.
19. Hsu P, Litman GI, Brodell RT. Overview of the treatment of acne vulgaris with topical retinoids. *Postgrad Med* 2011;123:153-61.
20. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: A Review of Its Anti-inflammatory Properties in the Treatment of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:22-9.
21. Thielitz A, Lux A, Wiede A, et al. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:789-96.
22. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:369-81.
23. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, et al. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl 52):34-40.
24. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597-602.
25. Alirezai M, George SA, Coutts I, et al. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007;17:45-51.
26. Gould DJ, Ead R, Cunliffe WJ. Oral tetracycline and retinoic acid gel in acne. *Practitioner* 1978;221:268-71.
27. Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, et al. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8:639-48.
28. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N, et al. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol* 2008;9:279-84.
29. Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, et al. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001;145:19-27.
30. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:788-92.
31. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004;64:2389-97.
32. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol* 2014;24:330-4.
33. Leccia MT, Auffret N, Poli F, et al. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1485-92.
34. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009;161:1180-9.

35. Feldman SR, Werner CP, Alio Saenz AB. The efficacy and tolerability of tazarotene foam, 0.1%, in the treatment of acne vulgaris in 2 multicenter, randomized, vehicle-controlled, double-blind studies. *J Drugs Dermatol* 2013;12:438-46.
36. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57:20-35.
37. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. *Eur J Dermatol* 2014;24:201-9.
38. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009;84:110-6.
39. Tan JK. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett* 2009;14:4-5.
40. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update--A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003;72:16-9.
41. Ellis CN, Leyden J, Katz HI, et al. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* 2001;67:13-20.
42. Eichenfield LF, Alio Saenz AB. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1382-96.
43. Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/ clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010;9:131-6.
44. Dreno B, Lambert J, Bettoli V. Are retinoid/antibiotic fixed-dose combination acne treatments associated with antibiotic resistance? *Eur J Dermatol* 2016;26:90-1.
45. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, et al. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis* 2010;86:103-8.
46. Zaenglein AL, Shamban A, Webster G, et al. A phase IV, open-label study evaluating the use of triple-combination therapy with minocycline HCl extended-release tablets, a topical antibiotic/retinoid preparation and benzoyl peroxide in patients with moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2013;12:619-25.
47. Dreno B, Kaufmann R, Talarico S, et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and oral lymecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a multicentre, randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2011;165:383-90.
48. Del Rosso JQ, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2009;27:33-42.
49. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, et al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:556-60.
50. Dreno B, Moysé D, Alirezai M, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001;203:135-40.
51. Gollnick H, Albring M, Brill K. [The effectiveness of oral cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol in acne tarda of the facial type]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;60:157-66.

52. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:281-90.
53. Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1063-70.
54. Lam C, Zaenglein AL. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* 2014;32:502-15.
55. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl 1):37-46.
56. Thorneycroft I H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004;74:123-30.
57. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:735-45.
58. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis* 2010;85:94-104.
59. Penna P, Meckfessel MH, Preston N. Fixed-Dose Combination Gel of Adapalene and Benzoyl Peroxide plus Doxycycline 100 mg versus Oral Isotretinoin for the Treatment of Severe Acne: Efficacy and Cost Analysis. *Am Health Drug Benefits* 2014;7:37-45.
60. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl 1):27-36.
61. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(Suppl 1):S47-59.
62. Leyden JJ, Bruce S, Lee CS, et al. A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. *J Drugs Dermatol* 2013;12:658-63.
63. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* 2013;227:97-102.
64. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:17-23.
65. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009;18:821-32.
66. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:106-41.
67. Durdu M, Ilkit M. First step in the differential diagnosis of folliculitis: cytology. *Crit Rev Microbiol* 2013;39:9-25.
68. Boni R, Nehrhoff B. Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:273-6.
69. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am* 2009;93:1161-81.
70. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:637-46.
71. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619-44.
72. Del Rosso JQ. The role of the vehicle in combination acne therapy. *Cutis* 2005;76:15-8.

73. Draelos ZD, Callender V, Young C, et al. The effect of vehicle formulation on acne medication tolerability. *Cutis* 2008;82:281-4.
74. Baldwin HE. Tricks for improving compliance with acne therapy. *Dermatol Ther* 2006;19:224-36.
75. Kircik L, Friedman A. Optimizing acne therapy with unique vehicles. *J Drugs Dermatol* 2010;9:s53-7.
76. Chiou WL. Low intrinsic drug activity and dominant vehicle (placebo) effect in the topical treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:434-7.
77. Kircik LH. Evaluating tretinoin formulations in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2014;13:466-70.
78. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1287-304.
79. Ferguson J, Johnson BE. Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol Ther* 1989;40:123-35.
80. Gannon M, Underhill M, Wellik KE. Clinical inquiries. Which oral antibiotics are best for acne? *J Fam Pract* 2011;60:290-2.
81. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:40-7.
82. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, et al. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2013;149:1392-8.
83. Cyrulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, et al. High-dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol* 2012;51:1123-30.
84. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, et al. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983;23:534-9.
85. Taylor PW, Keenan MH. Pharmaceutical quality of generic isotretinoin products, compared with Roaccutane. *Curr Med Res Opin* 2006;22:603-15.
86. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:301-12.
87. Kaya TI, Tursen U, Kokturk A, et al. An effective extraction technique for the treatment of closed comedones. *Dermatol Surg* 2003;29:741-4.
88. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010;49:448-56.
89. Snyder S, Crandell I, Davis SA, et al. Medical adherence to acne therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:87-94.
90. Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails. What to do. *Dermatology* 1998;196:158-61.
91. Katsambas AD, Dessinioti C. The difficult acne patient. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM, editors. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2014. p. 383-8.
92. Kellett N, West F, Finlay AY. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. A randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:524-32.
93. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, et al. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:39-51.
94. Bershad S, Kranjac Singer G, Parente JE, et al. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002;138:481-9.
95. Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:177-82.

96. Del Rosso JQ, Jitraphai W, Bhambri S, et al. Clindamycin phosphate 1.2%- tretinoin 0.025% gel: vehicle characteristics, stability, and tolerability. *Cutis* 2008;81:405-8.
97. Kircik LH. Microsphere technology: hype or help? *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:27-31.
98. Leyden J, Wortzman M, Baldwin EK. Tolerability of clindamycin/tretinoin gel vs. tretinoin microsphere gel and adapalene gel. *J Drugs Dermatol* 2009;8:383-8.
99. Goreshi R, Samrao A, Ebst BD. A double-blind, randomized, bilateral comparison of skin irritancy following application of the combination acne products clindamycin/tretinoin and benzoyl peroxide/adapalene. *J Drugs Dermatol* 2012;11:1422-6.
100. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2555-62.
101. Lee HE, Chang IK, Lee Y, et al. Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1654-60.
102. Korting HC, Borelli C, Schollmann C. [Acne vulgaris. Role of cosmetics]. *Hautarzt* 2010;61:126-31.
103. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(Suppl 1):1-6.
104. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, et al. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17(Suppl 1):16-25.
105. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline--a dose-related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:425-7.