

## הנחיות לטיפול באקנה וולגריס

האיגוד הישראלי לרפואת עור, 2022

חברי הועדה לכתיבת ההנחיות

---

- דר' יצחק קונפינו- שירות עור ילדים, המרכז הרפואי וולפסון
- דר' ורד מולכו פסח- שירות עור ילדים, מחלקת עור, המרכז הרפואי הדסה
- דר' איילת אולך- שירות עור ילדים, מחלקת עור, המרכז הרפואי שיבא
- דר' ליאת סמואלוב- מרפאת עור ילדים, מערך העור, המרכז הרפואי תל אביב
- דר' יעקב משיח- מרפאת עור ילדים, מערך העור, המרכז הרפואי תל אביב
- דר' אמיר חורב- שירות עור ילדים, המרכז הרפואי סורוקה
- דר' ערן ברק כהן- מחלקת עור, המרכז הרפואי העמק
- דר' שירן רייס- יחידת עור ילדים, המרכז הרפואי שניידר
- דר' איב פינקלשטיין- שירות עור ילדים, המרכז הרפואי הדסה
- דר' מרינה לנדאו- מכבי שירותי בריאות והמחלקה לכירורגיה פלסטית, מרכז רפואי שמיר
- דר' יהודית נבט- מחלקת עור, המרכז הרפואי רמב"ם
- דר' גיא גוטמן- המרכז לבריאות האשה, הוד השרון, קופ"ח כללית
- פרופ' אביב בדילי- יו"ר האיגוד הישראלי לרפואת עור, מחלקת עור, המרכז הרפואי שיבא

בחסות חברת טארו

**תוכן עניינים****עמודים**

3

הקדמה- ד"ר יצחק קונפינו וד"ר ורד מולכו פסח

4-10

פרק 1- חומרת המחלה ופקטורים העשויים להשפיע עליה, מתי צריך לבצע בירור באקנה?- ד"ר איילת אולך

11-25

פרק 2- טיפולים טופיקלים לאקנה- ד"ר ליאת סמואלוב, ד"ר יעקב משיח

26-42

פרק 3- טיפולים סיסטמים לאקנה- אנטיביוטיקה וספירונולקטון- ד"ר יהודית נבט

43-44

פרק 4- גלולות למניעת הריון לטיפול באקנה- ד"ר גיא גוטמן

45-49

פרק 5- איזוטרטינואין- ד"ר אמיר חורב, ד"ר ערן ברק כהן

50-56

פרק 6- טיפולים פיזיקלים לאקנה- ד"ר מרינה לנדאו

57-67

פרק 7- מצבים מיוחדים באקנה- ד"ר איב פינקשלטיין, ד"ר שירן רייס

68

טבלה מסכמת

69

נספחים

## מבוא

אקנה וולגריס היא אחת המחלות השכיחות ביותר בטיפול רופאי עור, אך מגיעה גם לפתחם של רופאי ילדים, רופאי משפחה ואף רופאי נשים. בחוברת זו מוצגות הנחיות קליניות עדכניות לטיפול באקנה וולגריס. החוברת נכתבה ונוסחה לאחר התכנסות של רופאי עור מומחים ומומחה ברפואת נשים שסקרו את הספרות העדכנית בתחום וערכו דיון מקיף על היבטים שונים של הטיפול באקנה וולגריס, תוך שימוש במידע הקיים בספרות ומתוך ניסיונם האישי של הכותבים. מטרת החוברת לשפר את הטיפול המוצע בארץ לאקנה וולגריס ולהעלות המודעות של רופאים לשינויים בהנחיות לטיפול באקנה וולגריס, שהתקבלו בעולם בשנים האחרונות.

היצמדות להנחיות לא מבטיח טיפול מוצלח או מושלם בכל מצב ויש להדגיש כי ההחלטה על תכנית הטיפול לכל מטופל ספציפי תיעשה בהתאמה לצרכי המטופל וע"י הרופא המטפל.

בפרקים השונים בחוברת זו נסקור את הטיפולים השונים, התוויות, יעילות, אופן מתן, משך טיפול מומלץ ותופעות לוואי אפשריות. כמו כן נסקור גישה טיפולית למצבים קליניים מיוחדים בטיפול באקנה וולגריס.

## פרק 1: חומרת המחלה ופקטורים העשויים להשפיע עליה

### קביעת חומרת המחלה

למרות שאקנה היא בעיית עור נפוצה, אין שיטה אוניברסלית אחידה לדירוג חומרתה. בכדי לקבל החלטות טיפוליות ולקבוע תגובה לטיפול ניתן להשתמש בפרמטרים הבאים לדרוג חומרת האקנה:

(1) סוג הנגעים וחומרת המחלה\*:

(א) אקנה קומדונלית, Comedonal acne

(ב) אקנה פפולופוסטולרית קלה-בינונית, Mild-moderate papulopustular acne

(ג) אקנה פפולופוסטולרית חמורה/ נודולרית בינונית, Severe papulopustular/moderate nodular acne

(ד) אקנה נודולוציסטית חמורה/אקנה קונגלובטה, Severe nodular acne/acne conglobate

(2) מיקום אנטומי: פנים, גו או שילוב

(3) היפרפיגמנטציה בתר דלקתית והצטלקות: כן/לא

(4) השפעה על איכות החיים של המטופל: קל/בינוני/חמור

ישנם כלים נוספים לדירוג חומרות אקנה הנמצאים בשימוש במחקרים (נספח 1).

מחקרים נוספים להערכה וולידציה של מדדי patient-reported outcomes יועילו ליצירת מדד אוניברסלי להערכת החומרה והתגובה לטיפול.

\*The 2016 European S3 Acne Guideline

### References:

1. Thiboutot DM, Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1
2. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB,

- Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):945-73.e33.
3. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:323-326.
  4. Tan JKL, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):754–761.
  5. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, Acne Study G. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol. 2008;35(5):255–260.
  6. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA. 2021 Nov 23;326(20):2055-2067.

### פקטורים פרוגנוסטיים באקנה

#### היארעות אקנה:

במחקרים אפידמיולוגיים שעסקו בגורמי סיכון להופעת אקנה נמצאה אסוציאציה חזקה בין הגורמים הבאים להיארעות של אקנה: רקע משפחתי (OR 2.91 (95% CI 2.58–3.28), גיל ומין- בגיל התבגרות היארעות גבוהה יותר בבנים, ולאחר גיל ההתבגרות בנשים, מחלות נלוות- BMI גבוה (OR 2.36 (95% CI 1.97–2.83), בנות עם תסמונת השחלות הפוליציסטיות (OR 3.5) וכן עור שומני והריון.

#### חומרת אקנה:

הודגם קשר פרוגנוסטי בין הגורמים הבאים לחומרת האקנה: רקע משפחתי של אקנה, רקע משפחתי מצד האם, מין זכר, גיל הופעת אקנה למשל צפוייה מחלה קשה יותר אם הופיע מאוחר יותר בתקופת ההתבגרות, ואם היה אקנה בגיל הינקות (infantile acne) ועור שומני. שימוש בגלולות הורמונליות למניעת הריון נמצא כפקטור מגן מפני חומרת האקנה.

#### גורמים או מצבים הידועים כמחמירים אקנה:

התלקחות לפני קבלת הווסת, לחץ נפשי, מוצרי קוסמטיקה שומניים, הזעה, תזונה, תרופות (הורמונים, אנטיאפילפטיים, ציקלוספורין, ליתיום, נוגדי שחפת).

גורמים שלא הדגימו קשר ברור להיארעות וחומרה של אקנה כוללים: עישון, מצב סוציאקונומי, סדירות הוסת וצבע העור.

#### References:

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020 Apr 1;10(1):5754.
2. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009 Sep;129(9):2136-41.
3. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002 Dec;119(6):1317-22.
4. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2021 May;37(5):392-405
5. Di Landro A, Cazzaniga S, et al. "Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults." *J Am Acad Dermatol.* 2012 ;67(6):1129-35.

#### תזונה ואקנה

ב"רשתות" מופצות הרבה דעות שאינן מבוססות לגבי הקשר בין תזונה להיארעות או לחומרת אקנה. אין המלצות גורפות לגבי שינויים תזונתיים המומלצים כחלק מהטיפול באקנה.

ישנם מחקרים המצביעים על אסוציאציה בין דיאטות עם ערך גליקמי גבוה לאקנה.

מחקרים לא מבוקרים הדגימו שצריכה של כמות גדולה של מזון בעל ערך גליקמי גבוה ועומס גליקמי גבוה\* תורמים להתפתחות והחמרה של אקנה. מזונות בעלי ערך גליקמי גבוה גורמים להיפרגליקמיה והיפראינסולינימיה המגבירים את גורם הגדילה (IGF-1) Insulin-like growth factor-1. פקטור זה מעודד שגשוג יתר של קרטינוציטים, הפרשת אנדרוגנים הגורמים לשגשוג והפרשת יתר של סבום ותורמים להתפתחות אקנה.

\* (מזונות בעלי ערך גליקמי גבוה כוללים: לחם לבן, דגני בוקר, אורז תפוח, חטיפי צ'יפס וצ'יפס, תפוחי אדמה לבנים, מאפים, אורז לבן ומשקאות ממותקים). (glycemic index = ערך המבטא את היכולת של המזון להעלות את רמת הגלוקוז בדם), (glycemic load = ערך המבטא את רמת הגלוקוז בדם שעתיים לאחר אכילת מזון המכיל פחמימות).

ישנם מספר מחקרים לא מבוקרים שהדגימו יעילות מסוימת בשיפור האקנה ע"י שמירה על דיאטת דלת סוכרים זמינים, הכוללת: ירקות, פירות, שעועית ושיבולת שועל. בנוסף נמצא קשר מגן בין אכילת דגים ומזונות המכילים אומגה 3 לאקנה.

יש צורך במחקרים מבוקרים נוספים לחיזוק ההוכחה של האפקט ה"מגן" של שינויים תזונתיים. ישנם מחקרים המצביעים כי צריכת חלב מוגברת ובייחוד צריכת חלב דל שומן יכולה להשפיע על אקנה: מספר מחקרים הדגימו אסוציאציה בין צריכת חלב מוגברת להתפתחות אקנה. מחקרים אחרים הדגימו קשר בין מוצרי חלב דלי שומן לאקנה, שלאחר צריכתם רמת ה-IGF-1 המופרשת גבוהה יותר בהשוואה לחלב מלא.

ישנם מזונות הנחשבים מזה שנים כ"מיתוס" להחמרה של אקנה אך לא הוכח קשר ודאי להתפתחות או החמרת אקנה, בין המזונות שנחקרו ונתקבלו תוצאות סותרות לגביהם נכללים מזונות שומניים, פיצה, יוגורט גלידה, שוקולד או משקאות מוגזים.

**לסיכום אין המלצה גורפת לשינוי תזונתי למטופלים עם אקנה. יש להמליץ לשמור על דיאטה מאוזנת ובריאה. במקרה של אקנה עמידה ניתן לשקול להפחית במוצרים בעלי ערך גליקמי גבוה ובחלב דל שומן. במקרים אינדיבידואלים בהם מטופל מתאר החמרה לאחר אכילת מזון מסוים, ניתן לשקול ניסיון בהימנעות של אכילת אותו הגורם.**

#### References:

1. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. Int J Dermatol. 2021 Jun;60(6):672-685.

2. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021 Jan;22(1):55-65. doi: 10.1007/s40257-020-00542-y. Erratum in: Am J Clin Dermatol. 2020 Dec 26;: PMID: 32748305; PMCID: PMC7847434.
3. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep. 2020 Apr 1;10(1):5754.
4. Dai R, Hua W, Chen W, Xiong L, Li L. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Dec;32(12):2244-2253.
5. Smith RN, Mann NJ, et al. "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial." J Am Acad Dermatol. 2007;57(2):247-56.
6. Cerman AA, Aktaş E, et al. "Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris." J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):155-62.
7. <https://www.aad.org/public/diseases/acne/causes/diet>

### מתי צריך לבצע בירור באקנה?

באופן רוטיני אין צורך לבצע בירור מעבדתי באקנה. במקרים הבאים מומלץ לבצע בירור אנדוקריני:

### בילדים טרום גיל ההתבגרות:

- סימני מין משניים: שיעור יתר, ריח רע מבתי השחי, קליטרומגליה, שיעור אקסילרי או גניטלי, התפתחות שדיים, מסת שריר גבוהה, קול עבה.
- אקנה בגילאים 1-7 שנים (mid-childhood acne)
- אקנה בגילאים 2-12 חודשים (infantile acne) המלווה בסימני מין משניים
- אקנה בגילאים 0-2 חודשים (neonatal acne) המלווה בסימני מין משניים וגדילה מואצת

מה כולל הבירור בילדים עם אקנה טרום גיל ההתבגרות?

❖ עקומת גדילה

❖ צילום כף יד לגיל עצמות



❖ בירור אנדוקריני\*, מומלץ להפנות לאנדוקרינולוג ילדים

#### בנשים צעירות:

- אקנה מעל גיל 25 (late onset) ואקנה עקשנית
- סימנים קליניים כולל: וסת לא סדירה, שיעור יתר, androgenetic alopecia, קליטורומגליה, בעיות פריון, השמנה ביטנית

#### בנשים ובגברים:

- אקנה עמידה לטיפול

\*בדיקות הדם הנדרשות לבירור אנדוקריני (יש להפנות לאנדוקרינולוג ילדים/רופא נשים):

- ❖ Testosterone (free and total)
- ❖ Androstenedione, DHEAS (Dehydroepiandrosterone)
- ❖ LH/FSH (mid-cycle)
- ❖ Prolactin
- ❖ 17-hydroxyprogesterone

בדיקות נוספות שיכולות להיות חריגות בבירור נרחב יותר כוללות:

- ❖ Growth hormone, IGF1, lipid levels, insulin, sex hormone binding globulin, free 17-beta-hydroxysteroids, free androgen index, estrogen, and progesterone

**באקנה אין צורך בביצוע בדיקה מיקרוביולוגית למעט במקרים דמויי אקנה (acne-like) או אקנה עמידה לטיפול שבהם נחשד פוליקוליטיס של מתגים גרם שליליים.**

#### References:

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):945-73.e33. Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):1576. PMID: 26897386.

2. W Kim, AJ Mancini: Acne in childhood: an update. *Pediatr Ann.* 2013; 42 (10):418-427.
3. R Vignale, J Bonifazzio, B Aguirre, et al.: Hormonal profile of acne vulgaris: new aspects of the androgen-dependent cutaneous syndrome, syndrome X. *Int J Dermatology.*
4. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, et al.: Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol.* 63:782-788 2010.
5. Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F, Gonzalez M, Hebert A, Kwong P. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol.* 2020 Jun 1;19(6):592-600.
6. Sardana K, Bansal P, Sharma LK, Garga UC, Vats G. A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females. *Int J Dermatol.* 2020 Apr;59(4):428-433.

## פרק 2: טיפולים טופיקליים לאקנה

### טיפולים אנטי בקטריאליים

#### בנזואיל פרוקסיד (Benzoyl peroxide)

לא קיימת עמידות חיידיקית כנגד תכשיר זה והתוספת שלו לטיפולים אנטיביוטיים (מקומיים וסיסטמיים) מפחיתה התפתחות עמידות לאנטיביוטיקה בטיפול משולב.

#### מנגנון פעולה

- תכשיר אנטיבקטריאלי הפועל במנגנון של שחרור רדיקלים חמצניים הפועלים כנגד החיידק *Cutibacterium acnes* עם הרס הממברנה החיידקית.
- בעל פעילות קומדונוליטית.
- מגביר יעילות של טיפולים אנטיביוטיים מקומיים.

#### התוויות

- אקנה קומדונלי או דלקתי (מבודד או כטיפול משולב) בחומרה קלה-בינונית
- באקנה עם מרכיב פפולרי פוסטולרי בינוני-חמור מומלץ כטיפול משולב
- טיפול אחזקתי באקנה – יתכן בטיפול משולב עם רטינואיד

#### התוויות נגד

- רגישות קיימת לבנזואיל פרוקסיד או לאחד המרכיבים של התכשיר (Gel Benzac מכיל פרופילן גליקול)

הריון: קטגוריה C בהריון

הנקה: תיתכן ספיגה סיסטמית במתן טופיקלי אולם לא ידוע אם מופרש בחלב אם (לא דווחו תופעות לוואי חריגות בהנקה).

יעילות ובטיחות לא נבדקו בילדים מתחת לגיל 12

#### תופעות לוואי

- גירוי של העור כתלות בריכוז (אריתמה, קילוף, יובש)

- צביעה והלבנה של בדים משנית לחמצון.
- דלקת עור ממגע (יותר איריטנטית מאשר אלרגית) – לחשוד בהופעת אריתמה, עקצוץ וגרד (לעומת יובש עורי שצפוי תחת הטיפול).
- פוטוסנסיטיביות

#### אופן נטילת הטיפול

- בארץ קיים בריכוז של 5% (Gel Benzac 5%)
- דרוש טיפול המשכי ורציף לצורך השגת ושמירת יעילות.
- שיפור צפוי כבר בשבוע השלישי של הטיפול עם אפקט מקסימלי בשבועות 8-12

#### **קלינדמיצין (Clindamycin)**

#### מנגנון פעולה

- תכשיר אנטיביוטי אלמי המעכב צמיחה ופעילות של *Cutibacterium acne*.
  - מונע הארכה של שרשראות פפטידים על ידי קשירה לתת יחידת ריבוזומלית 50S ובכך דיכוי יצירת חלבונים. כמו כן מפחית חומצות שומן על פני העור.
  - בעל פעילות קומדונוליטית ואנטי דלקתית קלה.
  - הגברת יעילות בשילוב עם טיפולים מקומיים אחרים.
- קיימת עמידות חיידקית משמעותית כנגד תכשיר זה אך פחותה מעמידות לאריתרומיצין.

#### התוויות

- באקנה עם מרכיב פפולרי פוסטולרי בינוני-חמור: מומלץ כטיפול משולב.
- לא מומלץ כטיפול בודד.
- לא מומלץ כטיפול אחזקתי באקנה.

#### התוויות נגד

- רגישות קיימת לקלינדמיצין או לאחד המרכיבים של התכשיר.

- אפשרות של תופעות גסטרואינטסטיליות צריכה להילקח בחשבון במידה וקיימת היסטוריה של מחלת קרוהן או קוליטיס אולצרטיבית, או קוליטיס שנגרמה מאנטיביוטיקה (בעיקר אם מדובר בטיפול פומי).

הריון: קטגוריה B בהריון. אין מניעה בטרימסטר 2,3. אין עבודות לגבי טרימסטר 1, לפיכך מומלץ רק במקרים המחייבים זאת.

הנקה: תיתכן ספיגה סיסטמית במתן טופיקלי אולם לא ידוע אם מופרש בחלב אם (מתן פומי גורם להימצאותו בחלב אם).

יעילות ובטיחות לא נבדקה בילדים מתחת לגיל 12.

#### תופעות לוואי

- גירוי של העור (אריתמה, קילוף, צריבה)
- כאבי ראש, כאבי בטן
- פוליקוליטיס gram negative
- תגובת היפרסנסיטיביות
- סבוריאה
- אורטיקריה

#### אופן נטילת הטיפול

- בארץ קיים בריכוז 1% (Gel Zindaclin 1%).
- קיים גם בתכשירים משולבים (Duac, Tarocлиндin).

#### **אריתרומיצין (Erythromycin)**

#### מנגנון פעולה

- תכשיר אנטיביוטיקטריאלי המעכב צמיחה ופעילות של *Cutibacterium acne*.
- מעכב יצירת חלבון על ידי קשירה לתת יחידות ריבוזומליות 50S ובכך עיכוב טרנסלוקציה של amininoacyl transfer-RNA ועיכוב סינטזת פוליפפטידים.
- בעל פעילות קומדונוליטית ואנטי דלקתית קלה.

- הגברת יעילות בשילוב עם טיפולים מקומיים אחרים.
- לציין כי קיימת עמידות חיידקית משמעותית כנגד תכשיר זה.

#### התוויות

- באקנה עם מרכיב פפולרי פוסטולרי בינוני-חמור, מומלץ במסגרת טיפול משולב.
- לא מומלץ כטיפול בודד.
- לא מומלץ כטיפול אחזקתי באקנה.

#### התוויות נגד

- רגישות קיימת לאריתרומיצין או לאחד המרכיבים של התכשיר.

הריון: קטגוריה B בהריון.

הנקה: תתכן ספיגה סיסטמית במתן טופיקלי אולם לא ידוע אם מופרש בחלב אם (לא דווחו תופעות לוואי חריגות בהנקה).

לשימוש בילדים מעל גיל 12.

#### תופעות לוואי

- גירוי (אריתמה, קילוף, יובש)

#### אופן נטילת הטיפול

- בארץ קיים כתמיסה בריכוז 2% (Akne-mycin 2%, Acnetrim 2%).
- קיים גם בתכשירים משולבים (Benzamycin gel, Aknemycin-plus gel).

#### רטינואידים טופיקליים

##### מנגנון פעולה

גזרות של ויטמין A, כאשר ישנם ארבעה תכשירים המאושרים על ידי ה FDA וכל אחד נקשר לקולטנים אחרים של חומצה רטינואית:

- Tretinoin - דור ראשון של רטינואידים טופיקליים. נקשר לקולטנים  $\alpha, \beta, \gamma$ -RAR. מטבוליט של רטינול, מומארומטי.

- Adapalene - דור שלישי של רטינואידים טופיקליים. קישור סלקטיבי לקולטנים  $\beta$ ,  $\gamma$ -RAR. רטינואיד סינתטי, פוליארומטי.
  - Tazarotene - דור שלישי של רטינואידים טופיקליים. קישור סלקטיבי לקולטנים  $\beta$ ,  $\gamma$ -RAR. רטינואיד סינתטי שלאחר המריחה עובר לצורתו הפעילה של tazarotenic acid, פוליארומטי. אינו קיים בארץ.
  - Triaifarotene - דור רביעי של רטינואידים טופיקליים. קישור סלקטיבי ומבודד ל  $\gamma$ -RAR. מאושר FDA משנת 2019 לטיפול באקנה בגו וקיים בקרם בריכוז של 0.005%. אינו קיים בארץ.
- לכל התכשירים:
- אפקט קומדונוליטי אשר פועל כנגד הנגע המקדים של המיקרוקומדון (מנרמל קרטיניזציה פוליקולרית).
  - אפקט אנטי דלקתי.
  - מגבירים ספיגה של בנזואיל פרוקסיד ואנטיביוטיקות טופיקליות ליחידה הפוליקולרית ובכך משפרים את יעילותם.

#### התוויות

- קו ראשון לאקנה (כתכשיר מבודד או בשילוב).
- תכשירים משולבים יעילים לכל סוגי האקנה (קומדונלי, אינפלמטורי).
- טיפול אחזקתי (מבודד או משולב) לשמירת רזולוציה לאחר סיום טיפול סיסטמי באקנה.
- גיל מאושר לשימוש:
- משלב טיפולי של בנזואיל פרוקסיד עם אדפן מאושר מגיל 9.
- טרטינואין מאושר מגיל 10.
- כל יתר הרטינואידים הטופיקליים מאושרים על ידי ה FDA מגיל 12 (נכון לגבי אדפן בישראל).

התוויות נגד

- רגישות לתכשיר הפעיל או למרכיבי התרופה.

הריון: קטגוריה C בהריון

- מחקרים אפידמיולוגים לא הראו עליה במומים מולדים בשימוש בטרימסטר ראשון בהריון תחת טיפול ברטינואידיים טופיקלים אולם תוארו דיווחי מקרה ספורדיים של מומים מולדים.

- כמו כן, לאור העובדה שרטינואידיים סיסטמיים הינם טרטוגנים, השימוש בתכשירים טופיקליים אלו בהריון אינו מומלץ (ביחוד בטרימסטר ראשון).

הנקה: אין מידע לגבי הפרשה בחלב אם (טרטינואין).

**Tazarotene\*\*** הוא קטגוריה X בהריון – לא קיים בארץ.

תופעות לוואי

- דלקת עור ממגע איריטנטית: יובש, קילוף עור, אודם, גירוי (שיא כעבור 2-4 שבועות שמשתפר עם הזמן בשימוש המשכי) המוקלים בהפחתת תדירות השימוש. ריכוזים גבוהים משפרים יעילות אולם מגבירים גירוי.
- דלקת עור ממגע אלרגית.
- שינויים פיגמנטרים.
- מגבירים רגישות לשמש (עד לכדי כווית שמש) - יש להקפיד על שימוש יומי בקרם הגנה להפחתת סיכון לכוויות שמש.
- בצקת בפנים ובעפעפיים, נפיחות בשפתיים, אנגיואדמה (אדפלו).

**Tretinoin (all-trans-retinoic acid) or Retavit Cr/Gel 0.025% / 0.05%**

דרכים להפחתת תופעות לוואי:

- התחלה בריכוז נמוך עם עליה הדרגתית.
- התחלה עם מריחה יום בן יום לא לסירוגין או מדי שלושה ימים, בשעות הלילה. עליה הדרגתית בתדירות לפי סבילות.



- שימוש במקביל עם קרם לחות להפחתת יובש וגירוי.
- יש למרוח כמות קטנה של גרגר אפונה על עור יבש עם עדיפות לקרם שגורם לפחות יובש. גל מומלץ יותר לבעלי עור שומני.
- short contact ל 30-60 דקות והסרה לאחר מכן בימים הראשונים עם עלייה הדרגתית בזמן המגע עם התכשיר.
- מומלץ שלא להשתמש במקביל לרטינואיד טופיקלי עם תרופות פוטוסנסיטיביות או תכשירים בעלי אפקט קרטוליטי.
- הימנעות מחשיפה לשמש.

#### אופן המריחה:

- כמות קטנה של גרגר אפונה על כל הפנים.
- יש להימנע ממריחה סביב עיניים, נחיריים, פה וריריות.
- טיפול בשעות הערב משום שהתכשיר מתפרק בחשיפה לשמש (photolabile).
- התכשיר עובר חמצון ואינאקטיבציה בשילוב עם בנזואיל פרוקסיד ולכן אין למרוח את שני התכשירים יחד.
- לא בבדקה יעילות ובטיחות מתחת לגיל 10.

#### **Adapalene (Adaferin Cr/Gel 0.1%)**

- פעילות קומדונוליטית נמוכה מזו של טרטינואין.
- אופן השימוש זהה לטרטינואין אם כי גורם פחות לגירוי.
- בניגוד לטרטינואין, עמיד בחשיפה לשמש ולחמצון בשימוש משולב עם בנזואיל פרוקסיד.
- לא בבדקה יעילות ובטיחות מתחת לגיל 12.

#### תכשירים משולבים

#### **רטינואיד + בנזואיל פרוקסיד**

אפידואו *Epiduo gel* (Adapalene 0.1%, Benzoyl peroxide 2.5%)

אדטר (*Adapalene 0.1%, Benzoyl peroxide 2.5%*) **Adatar gel**

#### מנגנון פעולה

- קומדונוליטי, אנטי דלקתי, בקטריוצידי ל*Cutibacterium acne*.

#### התוויות

- קו ראשון לאקנה (תכשיר משולב של רטינואיד ובנזואיל פרוקסיד).
- תכשירים משולבים יעילים לכל סוגי האקנה (קומדונלי, אינפלמטורי).
- טיפול אחזקתי לשמירת רזולוציה לאחר סיום טיפול סיסטמי באקנה.

#### התוויות נגד

- רגישות לתכשיר הפעיל או למרכיבי התרופה.

הריון: קטגוריה C בהריון.

הנקה: אין מידע לגבי הפרשה בחלב אם.

גיל מאושר לשימוש: 9 (לא נבדק מתחת לגיל 9).

#### תופעות לוואי

- צריבה, יובש, אריתמה, אקזמה, דלקת עור ממגע אלרגית ואיריטנטית.
- קונגנקטיביטיס, בצקת של העפעפיים.
- פוטוסנסיטיביות.
- שינויים פיגמנטריים.

#### **אנטיביוטיקה מקומית + בנזואיל פרוקסיד**

1. **Benzamycin gel** (Benzoyl peroxide 5%, Erythromycin 3%)

#### מנגנון פעולה

- קומדונוליטי, אנטיאינפלמטורי, בקטריוצידי ל *Cutibacterium acne*.
- הגברת יעילות של כל אחד בנפרד.
- הפחתת עמידות של אריתרומיצין.

התוויות

- קו ראשון לאקנה.
- תכשירים משולבים יעילים לכל סוגי האקנה (קומדונלי, אינפלמטורי).
- גיל מאושר לשימוש: 12 (לא נבדק מתחת לגיל 12).

התוויות נגד

- רגישות לתכשיר הפעיל או למרכיבי התרופה.

הריון: קטגוריה C בהריון.

הנקה: תתכן ספיגה סיסטמית במתן טופיקלי, לא ידוע אם מופרש בחלב אם (לא דווחו תופעות לוואי חריגות).

תופעות לוואי

- יובש, קילוף עור, אריתמה, עור שמנוני, בלפריטיס, דיסקולורציה, פוטוסנסיטיביות, גרד, גירוי של העור, אורטיקריה.
- פסאודומברנוס קוליטיס, שלשולים.

2. דואק **Duac gel** (Clindamycin 1%, Benzoyl peroxide 5%), טרוקלינדין **TaroClindin**

**gel** (Clindamycin 1%, Benzoyl peroxide 5%)

מנגנון פעולה

- קומדונוליטי, אנטי דלקתי, בקטריוסטטי ובקטריוצידי ל *Cutibacterium acne*.
- הגברת יעילות של כל אחד מהמרכיבים בנפרד.
- הפחתת עמידות לקליבדמיצין.

התוויות

- קו ראשון לאקנה.
- תכשירים משולבים יעילים לכל סוגי האקנה (קומדונלי, אינפלמטורי).

התוויות נגד

- רגישות קיימת למרכיבים.
- התוויות נגד יחסית- היסטוריה של מחלת קרוהן או קוליטיס כיבית, או קוליטיס שנגרמה מאנטיביוטיקה.

יעילות ובטיחות לא נבדקה בילדים מתחת לגיל 12.

הריון: קטגוריה C בהריון

הנקה: תתכן ספיגה סיסטמית במתן טופיקלי אולם לא ידוע אם מופרש בחלב אם (לא דווחו תופעות לוואי חריגות בהנקה).

תופעות לוואי

- דלקת עור ממגע איריטנטית: יובש, קילוף עור, אודם, גירוי.
- דיספיגמנטציה בפנים.
- תגובה היפרסנסיטיבית.
- פוטוסנסיטיביות.
- צביעה והלבנה של בדים משנית לחמצון.
- קוליטיס, שלשולים.
- אנפילקסיס.
- אורטיקריה.

**אנטיביוטיקה מקומית + רטינואיד**

אקנהמיצין פלוס (*Aknemycin Plus* (Erythromycin 4%, Tretinoin 0.025%))

מנגנון פעולה

- אנטיבקטריאלי, קומדונוליטי, אנטי דלקתי.
- הגברת יעילות של כל אחד מהמרכיבים בנפרד.
- הגברת ספיגה של אריתרומיצין.

התוויות

- קו ראשון לאקנה.
- תכשירים משולבים יעילים לכל סוגי האקנה (קומדונלי, אינפלמטוריו).

התוויות נגד

- רגישות קיימת למרכיבים.
- דלקת עורית, רוזציה.

הריון: קטגוריה C בהריון.

הנקה: אין להשתמש באזור השד בהנקה.

יעילות ובטיחות לא נבדקה בילדים מתחת לגיל 12.

תופעות לוואי

- דלקת עור ממגע איריטנטית: יובש, קילוף עור, אודם, גירוי.
- שינויים פיגמנטריים.
- תגובה היפרסנסיטיבית.
- מגביר רגישות לשמש.

טיפול נוספים

**חומצה סליצילית (Salicylic acid)**

מנגנון הפעולה

- משתייך לקבוצת ה  $\beta$ -hydroxy acids (חומצה קרבוקסילית ארומטית עם קבוצת הידרוקסי בעמדה  $\beta$ ).
- בעל יכולת לחדור ליחידת הסבצאית עם אקספוליאציה באיזורים שומניים בפנים.
- אפקט קומדונוליטי וקרטוליטי.
- אפקט אנטי בקטריאלי.

התוויות

- אקנה קומדונוליטי קל, טיפול מבודד או בשילוב.
- לפי עלון לרופא - לא מיועדת לטיפול מתחת לגיל שנתיים.

התוויות נגד

- רגישות ידועה לחומצה סליצילית או לאחד המרכיבים של התכשיר.
- הריון: קטגוריה C בהריון.
- הנקה: תחת הטיפול מומלץ להימנע מהנקה (תחת הנקה אין למרוח באיזור קדמת החזה).

תופעות לוואי

- סליציליזם.
- דלקת עור ממגע איריטנטית או אלרגית.
- בילדים:
- סיכון לסליציליזם בשימוש ממושך ונרחב מתחת לגיל 12.
- יש להגביל את איזור המריחה ולנטר עבור סימני סליציליזם.
- שימוש בסליצילטים בילדים עם וריצלה או מחלה דמויית שפעת קשורה בסיכון מוגבר להתפתחות Reye syndrome.

אופן נטילת הטיפול

- שימוש 1-3 פעמים ביום – מתחילים פעם ביום ועולים הדרגתית ל 2-3 פעמים ביום. בהופעת גירוי מפחיתים לפעם ביום או פעם ביומיים.
- קיים בריכוז של 2% (spirt salicylate sol 2%) - אם כי מאושר בריכוזים של 0.5-2% (בהכנות רוקחיות).

**חומצה אזלאית (Azelaic acid)**

Acnil rose – azelaic acid 15%

מנגנון הפעולה

- חומר המיוצר על ידי שמר *Pityrosporum ovale*.
- בעל אפקט קומדונוליטי וקרטוליטי.
- אפקט אנטי בקטריאלי בקטריוסטטי כמו גם אנטי דלקתי.

התוויות

- קו שני בטיפול לאקנה.
- אקנה דלקתי בינוני.
- יעיל במקרים של post inflammatory hyperpigmentation.
- לא נבדק מתחת לגיל 12.

התוויות נגד

- רגישות ידועה לחומצה אזלאית או לפרפילן גליקול הנמצא בתכשיר.

הריון: קטגוריה B בהריון.

הנקה: נמצא באופן טבעי בחלב אם. בשימוש לאקנה הספיגה לא אמורה לשנות את הריכוז בחלב האם.

תופעות לוואי

- גרד, צריבה, עקצוץ, אריתמה, יובש של העור, קילוף של העור, דלקת עור ממגע.
- בצקת.
- היפרסנסיטיביות: אנגיואדמה, אורטיקריה.
- החמרה של אסטמה, דיספניאה וצפצופים.

אופן נטילת הטיפול

- שימוש 1-2 פעמים ביום

- ברקחה בריכוז של 20%, 15%

### טיפולים טופיקליים נוספים שאינם קיימים בארץ או בשלבי פיתוח

- **דפסון טופקלי** - קיים בג'ל 5%, אינו זמין בארץ. מיועד ביחוד להפחתת נגעים אינפלמטוריים עם אפקט אנטי דלקתי כנגד *Cutibacterium acne*. הודגמה יעילות גבוהה יותר בנשים בהשוואה לגברים ולמתבגרים. קטגוריה C בהריון ואין מידע לגבי יעילות ובטיחות מתחת לגיל 12. אין צורך בבדיקת רמות G6PD טרם הטיפול (אולם להיזהר במקרה של בליעת התכשיר וכן היו מקרים של המוליזה קלה תחת הטיפול ולכן יש לנטר לסימני המוליזה, נזירופתיה וכדומה).
- **Clascoterone** - סטרואיד אנטיאנדרוגני טופיקלי (cortexolone 17 $\alpha$ -propionate), עם עיכוב תחרותי של הרצפטור האנדרוגני בבלוטות החלב עם הפחתת יצור חלב. בספיגה סיסטמית עובר מטבוליזם מהיר ל cortexolone לא פעיל ובכך מופחת אפקט אנטיאנדרוגני. הראה יעילות במחקרי פאזה שלישית בהפחתת נגעים אינפלמטוריים ולא אינפלמטוריים.

### References:

1. Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Developments in Topical Acne Therapy. Am J Clin Dermatol. 2022; Online ahead of print.
2. Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. Dermatol Ther. 2020; 33(4):e13548.
3. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Barbieri JS, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. J Am Acad Dermatol. 2019; 80(2):538-549.



4. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, Bettoli V, Casintahan F, Chow S, da Costa A, El Ouazzani T, Goh CL, Gollnick HPM, Gomez M, Hayashi N, Herane MI, Honeyman J, Kang S, Kemeny L, Kubba R, Lambert J, Layton AM, Leyden JJ, López-Estebanz JL, Noppakun N, Ochsendorf F, Oprica C, Orozco B, Perez M, Piquero-Martin J, See JA, Suh DH, Tan J, Lozada VT, Troielli P, Xiang LF. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2 Suppl 1):S1-S23.
  
5. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.
  
6. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol*. 2008;25 Suppl 1:1-14.

### פרק 3- אנטיביוטיקה סיסטמית וספירונולקטון

#### אנטיביוטיקה סיסטמית

##### האינדיקציות לטיפול אנטיביוטי סיסטמי

1. אקנה דלקתית קלה עד בינונית שאינה מגיבה כראוי לטיפול טופיקלי בעיקר כשיש מעורבות הגו
2. אקנה בינונית-חמורה כקו טיפולי ראשון
3. אקנה חמורה כאשר יש התווית נגד לטיפול ברטינואידיים סיסטמים או לאחר כישלון רטינואידיים סיסטמים
4. כטיפול נוסף באקנה פולמיננטית ובאקנה קונגלובטה

טטרציקלינים מהדור השני (דוקסילין ומינוצין) הינם תרופת הבחירה לטיפול אנטיביוטי פומי. כאשר מינוצין הינה האנטיביוטיקה היחידה הרשומה לטיפול באקנה על ידי משרד הבריאות הישראלי וה-FDA.

במקרים בהם ישנה התווית נגד או אי סבילות ניתן לשקול טיפול באנטיביוטיקות אחרות, כאשר מאקרולידיים (אריתרומיצין, אזיתרומיצין, רוקסיטרומיצין) משמשים קו שני לטיפול וזאת בשל העמידות הגוברת אליהם. רספרים משמשת כקו שלישי בשל ריבוי תופעות הלוואי והצורך בניטור תכוף. במקרים חריגים ניתן לשקול טיפול באנטיביוטיקות אחרות כגון קלינדמיצין, אמוקסיצילין וצפלוספורינים. יש לציין שהעדות לגבי יעילותן באקנה הינה מתוקפת פחות מאנטיביוטיקות אחרות.

##### עקרונות בטיפול אנטיביוטי סיסטמי

טיפולים אנטיביוטים ממושכים עלולים להיות מלווים בתופעות לא רצויות כגון שינויים בפלורה הטבעית, התפתחות זנים עמידים, קנדידיאזיס, פרינגיטיס, זיהומי *Clostridium. difficile* ואסוציאציה אפשרית ל-IBD. התפתחות זנים עמידים של *C. acnes* נמצאת בקורלציה לתגובה פחותה לטיפול והישנות מהירה לאחר הפסקת הטיפול. בנוסף *C. acnes* בודד גם מזיהומים אחרים כמו אנדוקרדיטיס, ארתריטיס ומדיאסטיניטיס בהם עמידות לאנטיביוטיקה עלולה להוות בעיה חמורה.

מסיבות אלה יש להקפיד על העקרונות הבאים:

1. אין לרשום אנטיביוטיקה סיסטמית כמונתרפיה. יש לשלב עם טיפול טופיקלי בבנזואיל פראוקסיד להפחתת הסיכון ליצירת זנים עמידים.
2. מומלץ להוסיף רטינואיד טופיקלי לטיפול בקומדונים או תכשיר משולב רטינואיד+בנזואיל פראוקסיד. השילוב מייעל את הטיפול ומקצר את הזמן הדרוש להשגת תגובה.
3. יש לקצר את משך הטיפול לפרק הזמן הקצר ביותר ההכרחי, כאשר אידאלית מדובר ב-3-4 חודשים, במקרים חריגים ניתן להאריך את משך הטיפול ל-6 חודשים.
4. תגובה לטיפול צפויה לאחר 4-8 שבועות ולכן יש לבצע הערכה של תגובה לטיפול לאחר 6-8 שבועות. במידה ואין תגובה לאחר חודשיים יש לבצע שינוי בטיפול.
5. לאחר הפסקת הטיפול הפומי יש להמשיך בטיפול טופיקלי הכולל רטינואיד. התמדה בטיפול הטופיקלי עשויה לשמר תגובה לטיפול חודשיים רבים לאחר הפסקת הטיפול הפומי.
6. במידה ועולה צורך בקורס נוסף של טיפול אנטיביוטי, מומלץ להשתמש באנטיביוטיקה שהראתה יעילות באותו המטופל בעבר.

### **טטרציקלינים**

מהווים קו טיפול ראשון מבין הטיפולים האנטיביוטיים, למעט במקרים בהם ישנה קונטראינדיקציה לטיפול זה (1). מינוצין ודוקסילין אפקטיביים באותה המידה לטיפול באקנה, ואולם מינוצין גורמת לתופעות לוואי חמורות (SAE) בשיעור גבוה יותר (מדוקסילין).

### **מנגנון פעולה**

עיכוב סינטזת חלבונים על ידי היקשרות לתת יחידה 30S של הריבוזום החיידקי. בנוסף לתרופה פעילות אנטי-דלקתית לרבות עיכוב כמוטקסיס ופעילות מטלופרוטאינזות.

### **התוויות נגד מוחלטות:**

1. אלרגיה לתרופה
2. גיל המטופל צעיר מ-8 שנים (בארץ רשום מגיל 12)
3. הריון והנקה
4. מינוצין בלבד- אי ספיקת כליות חמורה

התוויות נגד יחסיות/יש לנקוט זהירות:

1. SLE - תחת טיפול בטטרציקלינים ובעיקר מינוצין תוארו מיקרים נדירים של התפתחות SLE והתלקחות של SLE קיים
2. Myasthenia Gravis - טטרציקלינים עשויים להחמיר את תופעות המחלה
3. לחץ תוך גולגלתי מוגבר
4. היסטוריה של אי ספיקת כבד או בשילוב עם תרופות הפטוטוקסיות ובשילוב עם אלכוהול
5. אי ספיקת כליה (מינוצין)
6. רגישות לאור שמש עשויה להיות מוחמרת תחת טיפול בטטרציקלינים

אינטראקציות חשובות:

1. סותר חומצה ותוספי ברזל- הפרעה לספיגה
2. אנטיקואגולנטים - נדרשת הפחתת מינון האנטיקואגולנט
3. גלולות למניעת הריון - הפחתת יעילות של הגלולות, יש להמליץ על אמצעי מניעה נוסף
4. רטינואידים - סיכון מוגבר ל- pseudotumor cerebri
5. פניצילינים, methoxyflurane -רעילות כלייתית

תופעות הלוואי:מינוצין/Minocycline:

לציין שעבור מינוצין דווחו יותר SAE מאשר עם טטרציקלינים אחרים (8.8 מקרים ל- 100,000 שנות מטופל)

תופעות לוואי שכיחות (בין 10%-1): סחרחורת

תופעות לוואי לפי מערכות:

1. מערכת העיכול- חוסר תאבון, בחילה, הקאה, שלשול, אי נוחות ברום הבטן, סטומטיטיס, היפופלזיה של זגוגית השן, קוליטיס, קוליטיס פסאודומברנוטית, פנקראטיטיס, קנדידיאזיס בחלל הפה ואיזור אנו-גניטלי, דלקת וכיבים בוושט. התופעות שכיחות יותר עם דוקסילין ופחות עם מינוצין, התופעות הינן תלויות מינון
2. מערכת העצבים- כאב ראש, פרכוסים, סחרחורת, היפראסתידיה ופראסתידיה, נמנום, Pseudotumor cerebri, טינטון, ירידה בשמיעה, התפתחות Myasthenia gravis

3. עור- אלופציה, אריתמה נודוזום, גרד, EM, SJS, TEN, וסקוליטיס, תפרחת מקולופולרית תגובתית, FDE, DRESS, פיגמנטציה- שכיחה יותר במטופלים הנוטלים מינונים גבוהים לתקופה ממושכת. תתכן פיגמנטציה של השיניים, הציפורניים, הרירות והעור כמו גם פיגמנטציה של נגעי האקנה עצמם. רגישות לשמש- קיימת עם כל הטטרציקלינים.
4. מערכת הנשימה- שיעול, קוצר נשימה, החמרה של אסתמה, פנאומוניטיס.
5. כליות- נפריטיס אינטרסטיאלית, עליה ב- BUN הינה תלויית מינון, אי ספיקת כליות חריפה (הפיך).
6. מערכת השלד- כאבי מפרקים, דלקת פרקים, צביעה של העצם, כאבי שרירים, נוקשות ונפיחות במפרקים.
7. תגובות אלרגיות- אורטיקריה, אנגיואדמה, תגובות אנפילקטואידיות ואף אנפילקסיס, מיוקרדיטיס, פריקרדיטיס, החמרה של SLE, תסנינים ריאתיים עם אאוזינופיליה, serum sickness like, Drug induced lupus.
8. מערכת הדם- אגרנולוציטוזיס, אנמיה המוליטית, טרומבוציטופניה, לויקופניה, נויטרופניה, פאנציטופניה ואאוזינופיליה.
9. מערכת המין והשתן- וולבוגיניטיס.
10. כבד- רעילות כבדית כולל כולסטזיס והפטיטיס (גם אוטואימונית), עליה בבילירובין וטרנסאמינזות עד כדי כשל כבדי חריף.
11. אנדוקרינית- הפרעה בתפקוד בלוטת התריס, מספר מקרים של קרצינומה פפילרית של התירויד ומספר אדנומות דווחו post marketing.

מינוצין משווק בקפסולות של 50 ו-100 מ"ג.

מינון מקובל: מבוגרים וילדים מעל גיל 12: 50-200 מ"ג ביממה (מקובל מינון של 50-100 מ"ג).

#### דוקסילין/ Doxycycline

תופעות לוואי שכיחות (בין 1-10%): סחרחורת, הפרעות GI, תגובות רגישות יתר, כאב ראש, רגישות לשמש

תופעות לוואי לפי מערכות:

1. מערכת העיכול- חוסר תאבון, בחילה, הקאה, שלשול, דיספאגיה, קוליטיס, צמיחת יתר של קנדידה באיזור אנוגיטלי, רעילות כבדית. תופעות GI שכיחות יותר בדוקסילין בהשוואה למינוצין.

2. עור- SJS, TEN, EM, תפרחות מקולופולריות, רגישות לקרינת UV (דוקסילין יותר ממינוצין).
3. כליות- עליה ב- BUN (תלוי מינון).
4. תגובת רגישות יתר- אורטיקריה, אנגיואדמה, אנפילקסיס, serum sickness, פריקרדיטיס והחמרה של SLE
5. דם- אנמיה המוליטית, טרומבוציטופניה, נויטרופניה, אאוזינופיליה.
6. מערכת העצבים- עליה בלחץ תוך גולגלתי, התפתחות Myasthenia gravis.

#### הנחיות לנטילה ושיקולים נוספים:

- \*יש ליטול בישיבה או עמידה עם הרבה מים על מנת למנוע נזק לזושת, אין לשכב חצי שעה לאחר הנטילה. ניתן לקחת עם או ללא מזון.
- \*יש להשתמש בקרם הגנה מדי יום.
- \*מומלץ להימנע משתיית יינות ומשקאות חריפים בתקופת הטיפול בתרופה.
- \*יש להמתין חצי שעה טרם נטילת סותרי חומצה או תוספי ברזל.

דוקסילין משווק בטבליות או כמוסות של 100 מ"ג (לא ניתן לחצות את הטבלייה).

מינון מקובל: 100 מ"ג פעם או פעמיים ביום.\*

ניתן לרקוח תרחיף על פי ההנחיות הבאות: השריית טבליה בארבע כפיות מים לחמש דקות, לאחר מכן לרסק את הטבליה במים עד שלא יראו כלל גושים. ניתן לערבב עם מיץ פירות. ניתן לאחסן בטמפרטורת החדר למשך 24 שעות.

ילדים מעל גיל 12 השוקלים פחות מ- 45 ק"ג: 2 מ"ג לק"ג במנה בודדת או מחולק לשתי מנות.

במבוגרים, או ילדים השוקלים מעל 45 ק"ג: 100 מ"ג ליממה (מקובל מינון של 50-100 מ"ג)

\* יש לציין כי מינון של 40 מ"ג ביממה נבדק ונמצא יעיל לאקנה דלקתית בינונית עד חמורה, כמו 100 מ"ג ביממה עם פחות תופעות לוואי וללא השפעה על הפלורה הנורמלית.

\*\*דוקסילין הינו הטטרציקלין היחיד שניתן לתת באי ספיקת כליות, מאחר ומופרש גם דרך מערכת

העיכול

ניטור מעבדתי בטיפול במינוצין ודוקסילין:

על פי הנחיות ה-FDA ומשרד הבריאות הישראלי בטיפול לטווח ארוך יש צורך בניטור תקופתי של ספירת דם, קריאטינין, BUN ואנזימי כבד. עם זאת בעבודות רטרוספקטיביות, לא נמצא ערך לניטור מעבדתי באנשים בריאים, אלא רק במטופלים נבחרים עם הפרעה כבדית או כלייתית או הנוטלים במקביל תרופות הפטוטוקסיות.

לסיכום, אין המלצה חד משמעית לניטור מעבדתי באנשים צעירים ובריאים, לשיקול דעתו של הרופא המטפל.

טטראציקלינים בהריון והנקה:

אין להשתמש בהריון (קטגוריה D לשעבר), עשוי לגרום לעיכוב בהתפתחות השלד, דיסקולורציה של השיניים והיפופלזיה של זגוגית השן. התרופה מופרשת בחלב אם ועל כן אסורה בהנקה.

**מאקרולידיים****אינדיקציות**

מאקרולידיים משמשים קו שני לטיפול באקנה כאשר ישנה התוויה לטיפול ססטמי ולא ניתן לרשום טטראציקלינים או רטינואידים, למשל בנשים בהריון.

\*מאקרולידיים אינם רשומים על ידי ה-FDA או משרד הבריאות הישראלי לטיפול באקנה, השימוש הינו Off label.

מנגנון פעולה

מאקרולידיים פועלים על ידי עיכוב סינטזת חלבונים על ידי היקשרות לתת יחידה 50S של הריבוזום החיידקי. לתרופה בנוסף ישנה פעילות אנטי-דלקתית שאינה מובנת עד תומה.

התוויות נגד מוחלטות

רגישות לתרופה או למאקרולייד אחר

התוויות נגד יחסיות

1. אי ספיקת כבד או הפרעה באנזימי כבד
2. מאקרולידיים עשויים להחמיר Myasthenia gravis

### 3. לגבי אזיתרומיצין - הפרעה כבדית תחת טיפול קודם באזניל

#### **אריתרומיצין**

##### תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות- כאב בטן, בחילה ושלשול. אריתרומיצין גורם לתופעות אלה יותר מאזיתרומיצין.

תופעות לוואי לפי מערכות:

מערכת העיכול- pseudomembranous colitis, בחילה, הקאה, כאב בטן, שלשול, חוסר תאבון, הפטיטיס, הפרעה באנזימי כבד ובתפקוד הכבדי, פנקראטיטיס

מערכת קרדיווסקולרית- הארכת מקטע QT, טביקרדיה חדרית, Torsades de points

תגובות אלרגיות- אורטיקריה ואנפילקסיס, תפרחת מקולופולרית, EM, TEN, SJS

מערכת העצבים- פרכוס, אבדן שמיעה זמני

כליות- נפריטיס אינטרסטיטילי

#### **אזיתרומיצין**

##### תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות- כאב בטן, בחילה ושלשול.

תופעות לוואי לפי מערכות:

המערכת הקרדיווסקולרית- פלפיטציות, כאב בחזה, הפרעות קצב, הארכת QT עד כדי Torsades de points

מערכת העיכול- דיספפסיה, גזים, שלשול, בחילה, הקאה, כאב בטן, מלנה, הפרעה באנזימי כבד, צהבת כולסטטית, חוסר תאבון, עצירות, pseudomembranous colitis, פנקראטיטיס, קנדידיאזיס אורלי, שינוי צבע הלשון

מערכת גניטואורינרית- קנדידיאזיס, ווגיניטיס, נפריטיס, אי ספיקת כליות חריפה

מערכת העצבים- כאב, ראש, סחרחורת, ישנוניות, פרכוסים, עצבנות, אגיטציה, סינקופה,

פרסטזיות, איבוד שמיעה, טיניטוס, שינויים בחוש הטעם ובריוח עד איבודם



עור- גרד, אורטיקריה, אנגיואדמה, רגישות לקרינת UV, EM, SJS, TEN

המטולוגית- טרומבוציטופניה

אחר- חולשה, עייפות

### רוקסיטרומיצין

#### תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות- פריחה, כאב ראש, כאב בטן, בחילה ושלשול.

תופעות לוואי לפי מערכות:

המערכת הקרדיווסקולרית- VT, הארכת QT עד כדי Torsades de points

מערכת העיכול- דיספפסיה, שלשול, בחילה, הקאה, כאב בטן, הפרעה באנזימי כבד וצהבת כולסטטית, pseudomembranous colitis, פנקראטיטיס

מערכת העצבים- כאב ראש, סחרחורת, פרסטזיות, שינויים בחוש הטעם ובריה עד איבודם, טשטוש ראייה

אא"ג- אבדן שמיעה חולף, ורטיגו וטיניטוס

עור- גרד, אורטיקריה, אנגיואדמה, רגישות לקרינת UV, EM, SJS, TEN, AGEP

המטולוגית- אאוזינופיליה, נויטרופניה, אגרנולוציטוזיס, טרומבוציטופניה

תופעות אלרגיות- אורטיקריה, אנגיואדמה, ברונכוספזם, אנפילקסיס

אחר- חולשה, עייפות

#### אינטראקציות חשובות

1. אריתרומיצין- מעכב ציטוכרום P450 (CYP3A) ולכן יעכב מטבוליזם של תרופות המפונות באופן זה. צפויה עליה ברמה בדם של התרופות הבאות: אנטיקואגולנטים, תאופילין, דיגוקסין, קרבמזפין, סטטינים, Sildenafil, ציקלוספורין, אזולים, ברביטורטים, חומצה ולפרואית, פניטואין ולורטדין, ורפמיל. גלולות למניעת הריון- הפחתת יעילות עשויה להגרם, יש להמליץ על אמצעי מניעה נוסף.

2. אזיתרומיצין- Nelfinavir- מעלה רמת אזניל בפלזמה ועל כן יש לנטר תופעות לוואי אפשריות ובעיקר אנזימי כבד וירידה בשמיעה. אנטי קואגולנטים, קולחיצין, דיגוקסין ופניטואין- רמת התרופות עשויה לעלות, יש לנטר בזהירות
3. רוקסיטרומיצין- קולחיצין, Ergotamine ,cisapride

#### נטילה בהריון

אריתרומיצין נחשב אנטיביוטיקת הבחירה לנשים בהריון עם אקנה הזקוקות לטיפול פומי ונמצא בטוח לתקופה של עד 6 שבועות (לא נחקר לתקופה ארוכה יותר) בכל שלבי ההריון.

אזיתרומיצין- קיימות פחות עדויות בהשוואה לאריתרומיצין באשר לבטיחות בהריון אך נחשבת בטוחה.

רוקסיטרומיצין- אין די מידע בכדי להמליץ על טיפול זה בהריון, נמצא שאינו גורם נזק בבע"ח

#### נטילה בהנקה

מאקרולידים מופרשים בחלב אם- יש לנקוט זהירות ולשים לב לאינטראקציות עם תרופות שנוטל התינוק היונק.

\*\*יש לציין כי יש מחקרים שהראו קשר אפשרי בין טיפול באריתרומיצין בתינוקות להתפתחות pyloric stenosis, על כן יש לטפל רק אם התועלת עולה על הסיכון.

#### בירור מעבדתי נדרש

בדומה לטטרציקלינים, אין המלצה חד משמעית לניטור מעבדתי באנשים צעירים ובריאים, ניתן לבצע לשיקול דעתו של הרופא המטפל.

#### הנחיות לנטילה

אריתרומיצין- מגיע בטבליות של 250 מ"ג ו- 500 מ"ג (קיימת בעיית זמינות) מינון מקובל: 250-500 מ"ג פעם עד פעמיים ביממה

אזיתרומיצין- מגיע בכמוסות של 250 מ"ג או בתרחיף - 200 מ"ג/5 מ"ל

תוארו טיפולי פעימה החל מ- 500 מ"ג 4 ימים עוקבים בחודש ועד 500 מ"ג 3 ימים עוקבים בשבוע. כולם הראו יעילות בטיפול באקנה בינונית חמורה.

עבודה בודדת בצעה השוואה בין מינונים שונים של אזיתרומיצין ביעילות הטיפול באקנה דלקתית בינונית עד חמורה ומצאה כי המינון היעיל ביותר הינו 6 גרם ב- 10 שבועות (למעשה 200 מ"ג שלושה ימים בשבוע למשך 10 שבועות).

הקסיטרומיצין- מגיע בטבליות של 150 מ"ג, מינון במבוגרים- 150 מ"ג פעמיים ביממה

מינון בילדים- 13-7ק"ג- 25 מ"ג פעמיים ביממה, 26-14 ק"ג – 50 מ"ג פעמיים ביממה, 40-27 ק"ג- 100 מ"ג פעמיים ביממה.

לילדים שאינם בולעים כדורים ניתן לכתוש את הכדור מיד לפני המתן.

### רספרים/Trimethoprim-Sulfamethoxazole

\*התרופה אינה רשומה על ידי ה- FDA או משרד הבריאות הישראלי לטיפול באקנה, השימוש הינו

Off label

#### מנגנון פעולה

Tetrahydrofolic Trimetoprim i Sulfamethoxazole מעכבים אנזימים המעורבים בסנטזת P-Acid Sulfamethoxazole. הינה אנטיביוטיקה בקטריוסטטית המעכבת הפיכה של P-aminobenzoic acid ל-dihydrofolic acid.

Trimethoprim הינו אנלוג של חומצה פולית שמעכב את האנזים dihydrofolate reductase ההופך dihydrofolic acid ל-tetrafoliac acid. שני הרכיבים עובדים ביחד וגורמים לחסימת סינטזת הנוקלאוטידים ולכן גם חומצות האמינו בחיידקים.

לאנטיביוטיקות הללו ישנו גם אפקט נוגד דלקת ואימונומודולטורי.

#### התוויות

מהווה טיפול אנטיביוטי חליפי בחולי אקנה וולגריס בהם יש אינדיקציה לטיפול אנטיביוטי ואינם יכולים לקבל טיפול בטטרציקלינים. לרוב בשימוש כקו טיפול אנטיביוטי שלישי לאחר טטרציקלינים ומאקרולידיים.

אלטרנטיבה אפשרית לטיפול בילדים צעירים מגיל 12.

#### התוויות נגד

1. רגישות יתר לתרופה, לתיאזידים או סולפונילאוריאה

2. הסטוריה של טרומבוציטופניה תחת טיפול בסולפה או טרימטופרים
3. אנמיה מגלובלסטית הנגרמת מחוסר חומצה פולית
4. הריון והנקה
5. מטופלים צעירים מגיל חודשיים
6. אי ספיקת כבד משמעותית
7. אי ספיקת כליות משמעותית או כאשר אין אפשרות לנטר תפקודי כליה
8. פנילקטונוריה

G6PD מהווה קונטראינדיקציה יחסית.

יש לנקוט בזהירות:

במקרים בהם יש סיכון לחסר חומצה פולית (הפרעות ספיגה, אלכוהוליזם, תת תזונה), במקרים אלה יש לבצע בדיקה ולהשלים חסרים לפי הצורך בסובלים ממחלות כליה או כבד, שכן התרופה עוברת מטבוליזם כבדי ופינוי בדרכי השתן והמרה יש לבצע התאמת מינון באי ספיקת כליות עדיף להמנע בסובלים מהפרעה בפעילות בלוטת התריס עדיף להמנע בחולי פורפיריה משום שסולפה עשויים לגרום התקפים

### תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות: היפרקלמיה, פלפיטציות (מעל 10%)

קנדידיאזיס, כאב ראש, בחילה, שלשול ופריחה (1-10%)

מקרי מוות- על רקע SJS, TEN, נמק כבד פולמיננטי, אנמיה אפלסטית, אגרנולוציטוזיס

תופעות לוואי לפי מערכות:

הפרעות המטולוגיות- אגרנולוציטוזיס, אנמיה אפלסטית, טרומבוציטופניה, לויקופניה, נויטרופניה,

אוזינופיליה, TTP, ITP

תגובות רגישות יתר- SJS, TEN, שוק אנפילקטי, EM, אנגיואדמה, drug fever, הנוך-שונליין פורפורה, serum sickness, תפרחות מקולופולריות, רגישות לקרינת UV, גרד, אורטיקריה, PAN, SLE.

מערכת העיכול- הפטיטיס, עליה בטרנסאמינזות ובילירובין, pseudomembranous enterocolitis, פנקראטיטיס, סטומטיטיס, בחילה, הקאה, כאב בטן, חוסר תאבון ושלשול המערכת הגניטואוריןרית- אי ספיקת כליות, נפריטיס, עליה בקראטינין ו- BUN, נפרוזיס טוקסית עם אוליגוריה ואנוריה, קריסטלוריה מטבולי- היפרקלמיה, היפוגליקמיה (בלא סכרתיים) מערכת העצבים- מנינגיטיס אספטית, פרכוסים, נויריטיס פריפרית, אטקסיה, ורטיגו, טיניטוס, כאב ראש, הזיות, דיכאון, אפטיה או עצבנות מערכת אנדוקרינית- לשים לב לתגובות צולבות עם תרופות לבלוטת התריס, דיורטיקה מסוג תיאזיד ואצטזולאמיד, תרופות היפוגליקמיות פומיות מערכת השלד- כאבי פרקים ושרירים, תמס שריר (רבדומיוליזיס) מערכת הנשימה- שיעול, קוצר נשימה, תסנינים ראתיים אחר- חולשה, עייפות, אינסומניה

#### אינטראקציות חשובות

Trimethoprim הנו אינהיביטור של OCT2,CYP2C8 ואילו Sulphamethoxazole מעכב CYP2C9. כתוצאה מכך רמת התרופות הבאות עשויה לעלות: קומדין, פניטואין, MTX, ציקלוספורין, דיגוקסין, תרופות היפוגליקמיות פומיות, אמנטדין, מעכבי ACE. דיורטיקה ובעיקר תיאזידים- מעלה סיכון לטרומבוציטופניה ופורפורה. אינדומד- מעלה רמת סולפמטוקסזול בדם. יש להמנע מלתת ביחד. TCA- רספרים מפחית יעילות TCA. יש לבצע התאמת מינון. Zidovudine- מתן משולב עשוי להפחית ספירה לבנה, יש לעקוב אחר ספירת דם פרוקאין אמיד- מתן משולב יביא להארכת QT, יש לעקוב אחר אק"ג

#### בירור מעבדתי נדרש

ספירת דם, אלקטרוליטים, קראטינין, BUN, אנזימי כבד ובדיקת שתן לכללית טרם התחלת טיפול ובמהלך הטיפול.

הנחיות לנטילה

התרופה משווקת בארץ תחת השם Dyseptil forte ומכילה: TRIMETHOPRIM 160 MG ,  
SULPHAMETHOXAZOLE 800 MG

קיימת גם כתרופה - 5 מ"ל תרופה מכיל Trimethoprim 40 mg Sulfamethoxazole 200 mg

המינון במבוגרים וילדים מעל גיל 12 הינו- 160/800 מ"ג פעמיים ביממה

ילדים בגיל 2-6 שנים: 10 מ"ל בבוקר ו-10 מ"ל בערב

ילדים בגיל 6 חודשים עד 5 שנים: 5 מ"ל בבוקר ו-5 מ"ל בערב

מומלץ ליטול עם מזון למניעת תופעות לוואי במערכת העיכול (בחילה ושלשול).

יש להרבות בשתייה במהלך הנטילה.

נטילה בהריון והנקה

בעבר קטגוריה D. שני מרכיבי התרופה מפריעים למטבוליזם חומצה פולית ולא מומלצים בשל  
מנגנון הפעולה לשימוש בשליש הראשון. ישנה עדות לגרימת מומים בבע"ח ועדויות סותרות  
באשר לגרימת מומים מולדים בבני אדם. סולפונאמידים עלולים לגרום צהבת בילוד ועל כן לא  
מומלצים בשליש אחרון. טרימטופרים וסולפמטוקסזול מופרשים בחלב אם ואסורים למתן מתחת  
לגיל חודשיים ועל כן לא מומלצים בהנקה.

**אלדקטון – Spironolactone**

\*\* אינו מאושר על ידי ה-FDA או משרד הבריאות הישראלי לטיפול באקנה, השימוש הינו Off  
label.

על פי סקירת ספרות של ה-Cochrane database משנת 2009, אין די נתונים איכותיים התומכים  
ביעילות טיפול זה באקנה ולכן אין אישור FDA לטיפול בהתוויה של אקנה. עם זאת מאז פורסמו  
מספר עבודות רטרוספקטיביות גדולות על מאות מטופלות שהראו יעילות ועל כן יש מקום לטיפול  
זה בנשים נבחרות עם אקנה.

הטיפול נמצא יעיל כמפחית הפרשת חלב ומשפר חומרת אקנה. בעבודות מדווח שיפור בחומרת  
האקנה בכ-85% מהמטופלות, וכמחציתן דיווחו על העלמות כל הממצאים.

**מנגנון פעולה**

אנטגוניסט של הרצפטור המינרלוקורטיקואידי לאלדוסטרון, בעל אפיניות גם לרצפטורים אנדרוגנים ופרוגסטרון. בעל פעילות אנטיאנדרוגנית משמעותית במספר מנגנונים:

1. הפחתת ייצור טסטוסטרון
2. נקשר באופן תחרותי לרצפטורים האנדרוגנים בעור ובכך מונע קישור של טסטוסטרון ודהידרוטסטוסטרון לרצפטורים אלה
3. מעכב 5 alpha-reductase
4. מעלה רמות בדם של Steroid hormon binding globulin

### התוויות

\*\*מיועד לנשים צעירות ובריאות הסובלות מאקנה בינונית, חמורה או נודולוציסטית, בשילוב עם טיפולים טופיקלים ו/או אנטיביוטיקה סיסטמית.

\*נמצא כי הישנות אקנה לאחר הפסקת טיפול באיזוטרטינואין הינה פרדיקטור להצלחת טיפול באלדקטון.

### התוויות נגד

1. אי ספיקת כליות חריפה או אי ספיקת כליות כרונית משמעותית
2. מחלת אדיסון
3. היפרקלמיה
4. אנוריה

### תופעות לוואי

מרבי תופעות הלוואי הן תלויות מינון

תופעות לוואי שכיחות- שיתון (29%), שיבושים במחזור החודשי (22%), רגישות בשד (17%), הגדלה של השד, עייפות, כאב ראש, בחילה וסחרחורת.

היפרקלמיה תתכן בעד 13% מהמטופלים, אך ברוב מוחלט של המקרים הינה אתסמינית בעיקר באנשים צעירים ללא מחלות רקע.

תופעות לוואי לפי מערכות:

מערכת אנדוקרינית- גניקומסטיה, הפרעות אלקטרוליטריות, חמצת מטבולית

מערכת העיכול- בחילה, הקאה, שלשול, דמם מהקיבה, גסטריטיס

אימונולוגית- DRESS, SLE, תפרחות מקולופולריות תגובתיות, TEN, SJS

מערכת העצבים- ישנוניות, בלבול, כאב ראש

מערכת המטולוגית- אגרנולוציטוזיס

מערכת הרבייה- אמנוריאה, מחזור ווסת לא סדיר, דמם פוסט מנופאוזלי, הפרעות בזקפה

מערכת השתן- עליה ב- BUN, אי ספיקת כליות

לציין כי בשל תופעות לוואי בגברים הכוללות גניקומסטיה, הפרעה בתפקוד מיני ופמיניזציה, התרופה אינה מקובלת לטיפול בגברים בהתוויה של אקנה.

קרצינוגניות- בעבודה על חיות מעבדה בה בדקו מינון גבוה פי 150 מהנהוג בבני אדם, מצאו עליה בסיכון לאדנומות בבלוטת התריס, הכבד, האשכים והשד, כמו גם לויקמיה מיאלואידית וקרצינומה של בלוטת התריס. בעקבות עבודה זו ישנו Black box warning בנוגע לשימוש off label בתרופה זו. עם זאת מחקרי עקבה רבים לא מצאו כל אסוציאציה לממאירות בבני אדם.

#### נטילה בהריון והנקה

לא מומלץ (בעבר קטגוריה C) עשוי לגרום לפמיניזציה של עובר זכר על כן מומלץ שימוש באמצעי מניעה במקביל לטיפול זה. התרופה מופרשת בחלב אם, אולם ההשפעה על התינוק מינימלית ועל כן מותר לשימוש.

#### הנחיות לנטילה

ספירונולקטון משווק בטבליות של 25 ו-100 מ"ג.

מינון במבוגרים- יש להתחיל במינון של 25-50 מ"ג ליממה ולהעלות באופן הדרגתי (יש להמתין לפחות שבוע טרם עליה במינון) למינון הרצוי. בעבודות שונות נעשה שימוש במינונים 200-50 מ"ג ליממה עד להגעה לתוצאה הרצויה, לאחר מכן ניתן להפחית למינון אחזקתי של 25-50 מ"ג ליממה. יש לקחת בחשבון שתופעות לוואי הינן תלויות מינון, ברוב העבודות לא היה צורך במינון גבוה מ-100 מ"ג ליממה.

\*\*תחילת ההשפעה של התרופה צפויה לאחר 4-8 שבועות.

\*\*יש להנחות מטופלים בהימנעות ממאכלים עשירים באשלגן כגון- מזון מעובד דל נתרן ומי קוקוס

\*\*ניתן לשלב עם גלולות משולבות למניעת הריון מהדור השלישי והרביעי



ילדים- אין מידע על בטיחות הטיפול בילדים. התרופה נתנה במספר עבודות גם לנערות לאחר מנרכה במינונים המקובלים למבוגרים.

### ניטור

אין צורך לנטר נשים בריאות מתחת לגיל 45.

ניטור מומלץ במקרים הבאים:

1. מטופלות מעל גיל 45

2. מטופלות הסובלות ממחלת כליות, אי ספיקת לב, סוכרת או יל"ד

3. מטופלות הנוטלות תרופות העשויות להעלות רמת אשלגן בדם כגון מעבבי ACE, ARB,

NSAID או דיגוקסין

הניטור יכול: רמת נתון, אשלגן, BUN וקראטינין בדם פריפרי. הניטור יבוצע טרם התחלת הטיפול, שבוע לאחר התחלת הטיפול, במהלכו ושבוע לאחר שינוי במינון.

### **References:**

1. "Guidelines of care for the management of acne vulgaris". Zaenglein AL, et al. 2016, J Am Acad Dermatol.
2. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat . Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. s.l. : Lancet Infect Dis. , 2016. 16(3):e23-33..
3. 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. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, Tan J, Jorizzo J, Kerrouche N, Dhuin JC. 2010 Feb, Cutis, pp. 85(2):94-104.
4. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. . Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. 2016 Aug, J Eur Acad Dermatol Venereol. , pp. 30(8):1261-8.
5. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. Amanda Bienenfeld 1, Arielle R Nagler 2, Seth J Orlow. 2017, Am J clinical dermatol, pp. 469-490.
6. Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. Angela Moore, Mark Ling, Alicia Bucko, Vasant Manna, Marie-Jose Rueda. 2015, J Drugs Dermatol, pp. 581-586.

7. *Long-term oral antibiotics for acne: is laboratory monitoring necessary?* . Driscoll MS, Rothe MJ, Abrahamian L, Grant-Kels JM. 1993 Apr, J Am Acad Dermatol. , pp. 28(4):595-602.
8. *A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris.* . Basta-Juzbasić A, Lipozencić J, Oremović L, Kotrulja L, Gruber F, Brajac I, Marasović D, Andjelinović D, Herceg-Harjacek L, Cvitković L. . s.l. : Acta Dermatovenerol Croat., 2007. ;15(3):141-7.
9. *Michałek K, Lechowicz M, Pastuszczyk M, Wojas-Pelc A. The use of trimethoprim and sulfamethoxazole (TMP-SMX) in dermatology. Folia Med Cracov. 2015;55(1):35-41.*
10. *Spirolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients.* J.W. Charny, BS, J.K. Choi, MD, PhD, and W.D. James, MD. 2017, International Journal of Women's Dermatology, pp. 111-115.
11. *Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases.* Isvy-Joubert A, Nguyen JM, Gaultier A, Saint-Jean M, Le Moigne M, Boisrobert E, Khammari A, Dreno B. 2017, Eur J Dermatol, pp. 393-398.
12. *Spirolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: Retrospective, matched cohort study.* I.S. Mackenzie, T.M. Macdonald, A. Thompson, S. Morant, L. Wei. 2012, BMJ.
13. *Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne.* Plovovich M, Weng QY, Mostaghimi A. 2015, JAMA Dermatol., pp. 151(9):941–944.
14. *Clinical Evaluation of Roxithromycin: A Double-Blind, Placebo-Controlled and Crossover Trial in Patients with Acne Vulgaris.* Ferahbas A, Utaş S, Aykol D, Borlu M, Uksal U. Clinical evaluation of roxithromycin: a double-blind, placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. J Dermatol. 2004 Jan;31(1):6-9.

## פרק 4: הטיפול ההורמונלי בגלולות לאקנה

להורמוני המין, אסטרוגנים ואנדרוגנים, תפקיד מרכזי בהתפתחות אקנה, בגברים ובנשים.

ככלל, ניתן לקבוע כי שינוי היחס בין פעילות אנדרוגנית לאסטרוגנית ע"י הורדת הפעילות האנדרוגנית, מוביל לשיפור קליני באקנה בנשים.

הטיפול אינו מתאים לגברים כלל וכלל.

לאסטרוגנים, ובעיקר ל Estradiol השפעה מטיבה על אקנה:

1. ירידה בייצור החלב

2. שינוי בהתקרנות פתח הזקיק ומניעת חסימת הזקיק

3. הפחתת הדלקת והזיהום החיידקי

ועל כן, הורדת פעילות האנדרוגנית והגברת הפעילות האסטרוגנית משפיעים לטובה על אקנה.

לרמות ההורמונים הנמדדות בדם אין משמעות קלינית בנוגע לאקנה משום שהפעילות ההורמונלית תלויה גם בגורמים בלתי מדידים, כגון היחס בין רמות אסטרוגן לאנדרוגן, רמת ההורמונים החופשית בדם, וגורמים המשפיעים על ריכוז ההורמונים הפעיל בעור, שאינה בהתאמה לרמה בדם, לפיכך אין צורך לבצע ברור הורמונלי בטרם יוחל הטיפול.

ברור הורמונלי מומלץ לבצע אם בנוסף לאקנה מופיעים תסמינים נוספים כגון השמנה, שיעור יתר, מחזור חודשי לא סדיר, תסמונת Cushing.

90% מהנשים עם רמות מוגברות של אנדרוגנים לוקות בתסמונת השחלות הפוליציסטיות, ורק 10% מהמקרים מדובר בגידולים שפירים או ממאירים של בלוטת האדרנל.

במידה שבנוסף לאקנה למטופלת גם השמנת יתר יש לבצע העמסת סוכר 75 גר', לשלילת סכרת ועמידות לאינסולין.

הטיפול ההורמונלי מבוסס על גלולות למניעת הריון.

כל סוגי הגלולות מפחיתות פעילות אנדרוגנית, מגבירות פעילות אסטרוגנית, ומשפרות את האקנה, ללא קשר לרמת ההורמונים בדם. השיפור הקליני ניכר כ-3-6 חודשים מתחילת הטיפול.

כל הגלולות דומות מאד בהיבט של שיעור הצלחת הטיפול.

בשימוש לטיפול באקנה נמצאות גלולות המכילות Cyproterone acetate (DIANE 35/ ) Combined oral contraceptives (COC) | (ESTELLE) שהינן בעלות השפעה מטיבה ויעילה

לאקנה. מספר COC המכילות norgestimate/ethinyl estradiol, norethindrone acetate/ ethinyl estradiol, drospirenone/ ethinyl estradiol הינן מאושרות FDA לטיפול באקנה וולגריס (Ortho Tri-Cyclen, Estrostep, Yaz).

התוויות נגד לשימוש בגלולות כוללות, היסטוריה או חשד לקרישיות יתר, מחלת כבד, ועישון מעל גיל 35.

טיפול בגלולות ניתן להתחיל כבר מגיל 12.

גלולות אינן פוגעות בפוריות, אינן משמינות ואינן מעלות את הסיכוי לסרטן.

לסיכום: טיפול הורמונלי לאקנה יכול להתאים לרב הנשים, ולא רק לנשים עם הפרעה הורמונלית בבדיקות הדם. אין צורך בביצוע בדיקות דם, אולטראסאונד או בדיקת פאפ לפני תחילת הטיפול.

#### References:

1. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. JAMA. 2021;326(20):2055-2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633.PMID: 34812859
2. Barros B, Thiboutot Hormonal therapies for acne. D.Clin Dermatol. 2017;35(2):168-172. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.009. PMID: 28274354

## פרק 5: איזוטרטינואין

### מנגנון פעולה:

איזוטרטינואין הינו רטינואיד (אנלוג סינטטי של ויטמין A), הפועל במספר מנגנונים להפחתת אקנה:

1. מעכב את תפקוד בלוטות החלב ע"י הפחתת ייצור החלב, עיכוב שגשוג סבוציטים ועיכוב התמיינות וסינתזת שומנים הרלוונטים לייצור החלב.
2. מעכב קרטיניזציה: אמנם המנגנון המדויק של אנטי-קרטיניזציה המושרית עי איזוטרטינואין אינו ידוע, אך בפועל מספר וכמות חומרי היסוד של הקרטין (טונופילמנטים וטונופיברילים) מופחתים, דסמוזומים הופכים קטנים יותר ופחות מפותחים וכן שכבת הקרנית מאבדת את השכבות השטחיות שלה והופכת דקה יותר.
3. מעכב את שגשוג ה: *Propionibacterium acnes*
4. מפחית דלקת ביחידת השיער-בלוטת החלב ע"י נירמול תגובות חיסוניות המתווכות בעזרת רצפטורים מסוג: TLR-2

### מינון:

מבוגרים:

1. המינון המקובל הינו 0.5 מ"ג/ק"ג ועד 1 מ"ג/ק"ג.
2. ניתן להתחיל במינון נמוך יותר בחודש הראשון ואז לעלות במינון בהתאם לסבילות.
3. משך הטיפול המקובל הוא אחד מהבאים:
  - a. 16-24 שבועות
  - b. עד הגעה למינון מצטבר של 120-150 מ"ג/ק"ג. במקרים קשים ניתן להעלות עד 220 מ"ג/ק"ג
  - c. עד חודש לאחר הפסקת הופעת נגעים פעילים
4. ניתן לבצע טיפול במינונים נמוכים מהמקובל, על פי שיקול דעת הרופא המטפל בהתאם לחומרה הקלינית וסבילות הטיפול.

ילדים:

1. רשום בארץ לילדים מעל גיל 12
2. מינון ומשך הטיפול דומים לאלו של המבוגרים

אינדיקציות לטיפול:

1. אינדיקציה רשומה במשרד הבריאות: "אקנה ציסטי חמור שלא הגיב לטיפולים אחרים"
2. אינדיקציות נוספות (קונצנזוס):
  - a. אקנה בינוני שלא הגיב לטיפול קודם
  - b. אקנה הגורם להצטלקות
  - c. אקנה הגורם להפרעה פסיכו-סוציאלית אצל המטופל

הערות נוספות:

1. הטיפול ירשם ע"י רופא עור או בהמלצתו
2. שינוי במינון במהלך הקורס הטיפולי יעשה בהתאם לתגובה לטיפול או בהופעת תופעות לוואי תלויות מינון (יובש, כליטיס וכד')
3. לפני קורס טיפולי חוזר באיזוטרטינואין, מומלץ להמתין לפחות 8 שבועות מסיום הקורס הקודם.

**References:**

1. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Aug;13(8):885-897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637. Epub 2020 Aug 1
2. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14438. doi: 10.1111/dth.14438. Epub 2020 Dec 6.
3. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2229-2240. doi: 10.1111/jdv.16430. Epub 2020 May 14.
4. פנקס התרופות – קופת חולים כללית
5. אתר משרד הבריאות- רישום תרופות

**נטילה:**

1. Isotretinoin הינו תכשיר ליפופילי ולכן ספיגתו טובה יותר בנטילה עם מזון
2. איסור תרומת דם במהלך הטיפול וחודש אחריו
3. נשים בגיל פריון תקפדנה על שימוש באמצעי מניעה החל מחודש טרם תחילת הטיפול ועד חודש לאחר סיומו. חובה על הרופא המטפל להדגיש את הסיכון בכניסה להריון תחת טיפול ב-Isotretinoin ולפרט את דרכי המניעה הנדרשות.

**התוויות נגד:**

1. רגישות ל-Isotretinoin, בוטנים או סויה
2. רגישות לויטמין A \A Hypervitaminosis
3. הריון, הנקה או נשים בגיל פריון ללא שימוש באמצעי מניעה

**זהירות נדרשת במצבים הבאים:**

1. היפרליפידמיה משמעותית, בדגש על Hypertriglyceridemia
2. הפרעה משמעותית בתפקודי כבד
3. נטילה מקבילה של Tetracyclines, Methotrexate, תוספי ויטמין A
4. אי ספיקת כליות משמעותית

**תופעות לוואי****תופעות לוואי שכיחות:**

1. יובש עור וריריות, כולל לחמיות, שפתיים ורירית האף
  2. כאבי מפרקים ושרירים
  3. הפרעה בתפקודי כבד הפטוצלולריים
  4. עלייה בריכוזי ליפידים בדם
  5. עלייה בסיכון לתגובה פוטוטוקסית
  6. Acne Flare בתחילת טיפול-
- במצבים של Severe nodulocystic acne ניתן לשקול מתן סטוראידים סיסטמיים במינון 0.5 מ"ג לק"ג למשך 2-4 שבועות, במקביל לתחילת הטיפול ב-Isotretinoin.
7. זיהומי עור, נשירת שיער ושינויי ציפורניים

תופעות לוואי נדירות:

1. פגיעה בראיית לילה- תופעה נדירה (פחות מ10,000:1). יש לדון בה במיוחד עם מטופלים עם עיסוק רלבנטי כגון- נהגים, מפעילי ציוד מיכון, טייסים, מנתחים וכו.
2. עליית לחץ תוך גולגלתי
3. פגיעה בתפקוד מיני- ירידה בליבידו, אין אונות, יובש נרתיקי

ניטור מעבדתי תוך כדי טיפול:

- טרם הטיפול: בדיקת הריון לנשים, כימיה, ת. כבד ושומני דם.
- ניטור מעבדתי, הכולל ת. כבד ושומני דם חודש לאחר תחילת הטיפול\ עליית מינון משמעותית, ולאחר מכן כל שלושה חודשים עד סיום הטיפול.
- בדיקת הריון לנשים בגיל הפוריות טרם התחלת הטיפול (המחמירים ממליצים על שתי בדיקות הריון עוקבות שליליות) ופעם בחודש במהלך הטיפול.
- אין עדות לצורך במעקב גיל עצמות ואפיפיזות בטיפול בטווח קצר כמו באקנה.

מצבים מיוחדים:

1. מחלת מעי דלקתית- בעבר מספר עבודות רטרוספקטיביות מצאו קשר בין טיפול ב- Isotretinoin להתפתחות מחלת מעי דלקתית, אולם עבודות מאוחרות יותר שללו זאת. במקרים של התחלת טיפול ב- Isotretinoin במטופלים עם IBD פעילה, יש לעקוב אחר התסמינים ובכפוף לשיקול דעתו של הרופא המטפל להפנות ליעוץ גסטרואנטרולוגי.
2. דכאון והפרעת מצב רוח- אקנה לכשעצמה ידועה כקשורה בדכאון, החמרת דכאון והפרעות מצב רוח נוספות. בעבר היו דיווחים נדירים אודות התפתחות דכאון, מחשבות אובדניות או אבדנות במטופלים שהחלו טיפול ב- Isotretinoin. אולם עבודות גדולות לא ביססו את Isotretinoin כגורם לתופעות אלו. יחד עם זאת, לאור שכיחות תופעות אלו בקרב בני נוער, מומלץ לעקוב אחר הופעת תסמינים אלו. במטופלים עם דכאון מאגורי, ניתן להיוועץ בפסיכיאטר טרם התחלת הטיפול וזאת בהתאם לשיקול דעתו של הרופא.
3. ניטור אנזימי שריר ופעילות גופנית- מחקרי עבר הדגימו עלייה ב- CPK תחת טיפול ב- Isotretinoin, רובם ללא קליניקה מלווה. זאת לצד, מספר תיאורי מקרה אודות רבדומיוליזיס תוך כדי טיפול ב- Isotretinoin. פעילות גופנית משמעותית אפשרית תחת טיפול ב- Isotretinoin, אך חשוב להדריך את המטופלים כי יתכנו כאבי שרירים ומפרקים שיגבילו אותה. ניטור CPK ייעשה על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל.



**References:**

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1576]. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.
2. Goodfield MJ, Cox NH, Bowser A, et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1172-1179.
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261-1268.
4. Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38.
5. Xu J, Mavranzouli I, Kuznetsov L, Stephen Murphy M, Healy E; Guideline Committee. Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2021;374:n1800. Published 2021 Sep 20. doi:10.1136/bmj.n1800

## פרק 6: טיפולים לא פרמקולוגיים באקנה

טיפולים לא תרופתיים ניתנים בשילוב עם טיפולים פרמקולוגיים, ללא קשר אליהם או כתחזוקה לאחר סיום הטיפולים התרופתיים. חסר מידע אובייקטיבי לגבי היעילות של רוב הטיפולים הללו. טיפולים לא תרופתיים באקנה אינם מכוסים על ידי קופות החולים והביטוחים הרפואיים.

הטיפולים הלא תרופתיים באקנה כוללים: סבונים, ניקוי קומדונים ניתוחי אקנה, קריוותרפיה, טכנולוגיות מבוססות אור, קילופי אור.

### סבונים cleansers

למרות שאקנה אינה קשורה להיגיינה ירודה ותפקידו של סבון פנים בטיפול באקנה לא הוכח במחקרים, נמצא כי כ-70% מהחולים משתמשים בתכשיר ניקוי ספציפי המשווק לעור עם אקנה. יותר מ-60% משתמשים בסבון יותר מפעם ביום. ייתכן שלמרכיבים ספציפיים כמו חומרים קרטוליטיים ואנטימיקרוביאליים יש יתרון כשמדובר בסבון לעור עם אקנה. עם זאת, רחצת עור אגרסיבית עלולה לגרום לגירוי העור, פגיעה במחסום האפידרמיס, ורגישות יתר של העור. כל אלה עלולים לגרום לאי סבילות לתכשירים טופיקליים ייעודיים לטיפול באקנה.

**ניתן להמליץ על רחיצת עור הפנים פעם עד פעמיים ביום עם תכשיר ייעודי כחלק משגרת הטיפול באקנה. יש להקפיד על הסרת מייק אפ לפני השינה.**

### References:

1. Stringer T, Nagler A, Orlow SJ, Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2018 Nov;29(7):688-693.
2. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. Am J Clin Dermatol. 2009;10 Suppl 1:1-6.

### Comedone extraction/ acne surgery

אין מחקרים מבוקרים על טיפול זה, המתבצע בארץ לרוב שלא על ידי רופאים. מאקרוקומדונים (<1 מ"מ) נחשבים לגורם סיכון להתפרצות אקנה תחת טיפול באיזוטרטינואין או לתגובה איטית לאיזוטרטינואין ואף היעדר תגובה לתרופה זו. במקרה של מאקרוקומדונים יש לשקול טיפול מנואלי

לפני או תוך כדי טיפול פרמקולוגי. הטיפול מתבצע באמצעות comedone extractor או electrocautery.

#### References:

1. Demircay Z, Kus S, Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. Eur J Dermatol. 2008;18(4):452–456.
2. Bottomley WW, Culiffe WJ. Severe flares of acne following isotretinoin: large closed comedones (macrocomedones) are a risk factor. Acta Derm Venereol. 1993;73(1):74.
3. Wise, E.M.; Graber, E.M. Clinical pearl: Comedone extraction for persistent macrocomedones while on isotretinoin therapy. J. Clin. Aesthet Dermatol. 2011, 4, 20–21)
4. Kava TI, Tursen U, Kokturk A, Ikizoglu G. An effective extraction technique for the treatment of closed macrocomedones. Dermatol Surg. 2003;29(7):741–744.

#### טיפולים באמצעות טכנולוגיות אור

טיפולים אלה כוללים:

Fractional erbium glass laser 1450 nm ,Nd:YAG laser 1064 nm ,Diode laser 1450 nm, Blue light 405–420 nm KTP laser 532 nm, Intense pulsed light (IPL) 530–1200 nm, Pulsed Dye Laser (PDL) 585–595 nm, PDT.

#### לייזר

רוב המחקרים הם בעלי מתודולוגיה סבאופטימלית, שאינה מאפשרת הסקת מסקנות. בחמישה מחקרים דווח על התפתחות פיגמנטציה פוסט דלקתית כתוצאה מהטיפול. בשני המחקרים, שהאחד מהם בדק השפעת IPL עם וללא מערכת 1450 DIODE LASER והשני מול פלסבו והשני 1450 DIODE LASER, נ"מ- מעבר בודד עם שני פולסים לעומת שני מעברים של פולס אחד, נמצא שיפור קל בנגעי האקנה. לגבי טיפול ב-PDL דווחו תוצאות סותרות, כפי הנראה בגלל שימוש בפרמטרים טיפוליים שונים.

לאור זאת, לא ניתן להמליץ על טיפול לייזר לטיפול באקנה. עם זאת, לאחרונה ה-FDA אישר טיפול בלייזר באורך גל 1726 nm לטיפול באקנה.

### References:

1. Ianosi S, Neagoe D, Calbureanu M, Ianosi G. Investigator-blind, placebo-controlled, randomized comparative study on combined vacuum and intense pulsed light versus intense pulsed light devices in both comedonal and papulopustular acne. *J Cosmet Laser Ther* 2013;15: 248–254
2. Uebelhoer NS, Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Rohrer TE. Comparison of stacked pulses versus double-pass treatments of facial acne with a 1,450-nm laser. *Dermatol Surg.* 2007 May;33(5):552-9.
3. Jih MH, Friedman PM, Goldberg LH, et al. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose–response and 12-month follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:80–7
4. Seaton E, Charakida A, Mouser P, et al. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1347–52.
5. Orringer J, Kang S, Hamilton T, et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2834–9

### אור נראה

מתבסס על הרגישות של *C. acnes* לפורפירינים המשופעלים על ידי אור זה. תיתכן גם השפעה אנטי דלקתית. רגישות מקסימלית של החיידקים מושגת באורך גל 410 נ"מ (אור כחול LED), אך אורך גל זה בעל יכולת חדירה שטחית בלבד. הטיפול לא כרוך בתופעות לוואי או אי נוחות, אבל מאוד consuming ודורש מספר רב של טיפולים ארוכים להשגת שיפור. לא ברור לכמה זמן מושג שיפור. ההשפעה היא בעיקר על נגעים דלקתיים. עבודה שהשוותה יעילות של האור הכחול במרפאה מול תמיסת קלינדמיצין, הראתה עדיפות לטיפול באור (34% לעומת 14% בירידה במספר הנגעים הדלקתיים).

אור נראה נמצא היום בשימוש בעיקר כטיפול ביתי ואצל "לא רופאים". להשגת תוצאה בטיפול מרפאתי דרושים 2 טיפולים שבועיים למשך 6 שבועות או במקרה של טיפול ביתי- 2 טיפולים יומיים של 30-60 דקות פעמיים ביום במשך 4-5 שבועות.

על סמך המידע הקיים כיום בספרות לא ניתן להמליץ על טיפול באור נראה לאקנה וולגריס.

## References:

1. Scott AM, Stehlik P, Clark J, Zhang D, Yang Z, Hoffmann T, Mar CD, Glasziou P. Blue-Light Therapy for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2019 ;17(6):545-553.
2. Gold M, Rao J, Goldman M, et al. Multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol* 2005;4:64–70.
3. Morton CA, Scholefield RD, Whitehurst C, Birch J. An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat* 2005;16:219–23

### טיפול פוטודינמי

מתבצע בעזרת 5-aminolevulinic acid (ALA) או methyl aminolevulinate (MAL) ואור כחול, אדום, IPL או אחר. המנגנון המוצע להשפעה על האקנה: עיכוב הפרשת חלב, השפעה על *C. acnes*, והשפעה ישירה על פקקי קרן. הפרוטוקול הטיפולי כולל טיפולים בהפרש של שבועיים. תכשיר מרגש נמרח בחדר חשוך על אזור הטיפול לכ-1.5 שעות. לאחר הסרתו מהעור, אזור הטיפול מוקרן באור שנבחר למשך מספר דקות (או מבוצע טיפול IPL). בזמן ההקרנה, המטופל חש אי נוחות משמעותית עד כאב. יש להימנע מחשיפה לשמש למשך יומיים לאחר הטיפול.

בסקירת שסיכמה 71 פרסומים וכללה 4211 משתתפים שטופלו ב-PDT, לא נמצאה תמיכה בשימוש ב-MAL PDT ואור אדום כטיפול סטנדרטי באקנה.

### Daylight PDT

פרוטוקול הטיפול כולל מריחת מסנן קרינה על העור. לאחר 15 דקות מריחה של 5-20% ALA ל-30 דקות עד שעתיים. חשיפה לאור יום למשך שעתיים. הימנעות מחשיפה לשמש למשך יומיים לאחר הטיפול. יש לבצע 2-4 טיפולים בהפרש של שבועיים. הטיפול הרבה פחות כואב מ-PDT קונבנציונלי.

יש מספר עבודות קטן לגבי יעילות טיפול זה עם קבוצות מחקר קטנות וזמן מעקב מינימלי.

על סמך המידע הקיים כיום בספרות לא ניתן להמליץ על טיפול פוטודינמי באקנה.

### References:

1. Light therapies for acne: a bridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. J. Barbaric, R. Abbott, P. Posadzki, M. Car, L.H. Gunn, A.M. Layton, A. Majeed and J. Car. British Journal of Dermatology 2018;178:61–75
2. Zhang L, Zhang Y, Liu X, Shi L, Wang P, Zhang H, Zhou Z, Zhao Y, Zhang G, Wang X. Conventional versus daylight photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized and prospective clinical study in China. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Sep;31:101796.
3. Slutsky-Bank E, Artzi O, Sprecher E, Koren A. A split-face clinical trial of conventional red-light photodynamic therapy versus daylight photodynamic therapy for acne vulgaris. J Cosmet Dermatol. 2021 Dec;20(12):3924-3930

### Peeling לטיפול באקנה

11 מחקרים בדקו יעילות של קילופי עור כימיים בטיפול באקנה. תמיסות הפילינג כללו לרוב על: חומצה סליצילית 20-30%, חומצה גליקולית 10-70%, תמיסת ג'סנר, חומצה מנדלית 10%, תמיסת TCA 25%, חומצות ליפואידרקוסיות 0.3%-10%. ברוב העבודות הושוותה יעילותו של פילינג אחד לפילינג אחר. ברוב המחקרים נמצאה ירידה במספר נגעי אקנה לאחר סדרת טיפולים ללא עדיפות ברורה לתמיסה זו או אחרת. פילינגים כימיים לאקנה הראו מיעוט תופעות לוואי, כגון אריטמה, בצקת, יובש, קילוף, צריבה וגרד ולעתים נדירות פיגמנטציה פוסט דלקתית.

אין מידע מספק כיום בספרות להמלצה על טיפול בקילופי עור כימיים בטיפול לאקנה.

### References:

1. X, Wang S, Yang M, Li L. Chemical peels for acne vulgaris: a systematic review of randomized controlled trials. BMJ Open. 2018 Apr 28;8(4):e019607.
2. Abels C, Kaszuba A, Michalak I, Werdier D, Knie U, Kaszuba A. A 10% glycolic acid containing oil-in-water emulsion improves mild acne: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Cosmet Dermatol 2011;10: 202–209.

3. Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y. Clinical evaluation of glycolic acid chemical peeling in patients with acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study. *Dermatol Surg* 2014;40: 314–322

### התערבויות כירורגיות ואחרות בעת טיפול באיזוטרטינואין פומי- מה מותר ומתי?

בעבר הוצע כי טיפול סיסטמי באיזוטרטינואין גורם לריפוי לא תקין של פצע וכרוך בסיכון יתר להיווצרות צלקות. המלצות אלה אומצו גם לניתוחים אלקטיביים בכירורגיה פלסטית וכללית. הומלץ לדחות כל טיפול התערבותי לתקופה של 6-12 חודשים לאחר סיום הטיפול בתרופה.

בסקירה שכללה 32 פרסומים רלוונטיים עם 1485 מטופלים, שעברו טיפולים שונים בהיותם מטופלים באיזוטרטינואין, לא נמצא בסיס להמלצה לדחות טיפולים כמו שיוף עור ידני, קילופי עור כימיים שטחיים, כירורגיה, הסרת שיער בלייזר, לייזר פרקציונלי אבלטיבי ולא אבלטיבי לאנשים המטופלים בתרופה. לא הומלץ על ביצוע שיוף עור מכני ולייזר אבלטיבי מלא בעת הטיפול בתרופה.

נראה כי אין הוכחה לצורך לדחות את הטיפולים הבאים בחולים המטופלים באיזוטרטינואין סיסטמי: קילופי עור שטחיים (לגבי בינוניים ועמוקים לא נמצאו מספיק מאמרים), לייזרים לא אבלטיביים, לייזרים פרקציונליים אבלטיביים, טכנולוגיות אור להסרת שיער, לייזרים וסקולרים, שיוף עור שטחי או פוקלי (המבוצע על ידי רופא מנוסה). לגבי פרוצדורות כירורגיות דרמטולוגיות ואחרות לא נמצאה סיבה לדחייה, אך ההמלצות לא הוכנסו למסקנות הסופיות.

### References:

1. Guadanhim LR, Gonçalves RG, Bagatin E. Observational retrospective study evaluating the effects of oral isotretinoin in keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol*. 2016 Nov;55(11):1255-1258.
2. Leah K. Spring, DO; Andrew C. Krakowski, MD; Murad Alam, MD, MBA; Ashish Bhatia, MD; Jeremy Brauer, MD; Joel Cohen, et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions A Systematic Review With Consensus Recommendations. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):802-809
3. Abigail Waldman, Diana Bolotin, Kenneth A. Arndt, Jeffrey S. Dover et al. ASDS Guidelines Task Force: Consensus Recommendations Regarding the Safety of

Lasers, Dermabrasion, Chemical Peels, Energy Devices, and Skin Surgery During and After Isotretinoin Use. *Dermatol Surg* 2017;43:1249–1262

4. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, et al. Surgical Outcome in Patients Taking Concomitant or Recent Intake of Oral Isotretinoin: A Multicentric Study-ISO-AIMS Study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(2):106-14.
5. Yahyavi S, Jahandideh H, Izadi M, Paknejad H, Kordbache N, Taherzade S. Analysis of the Effects of Isotretinoin on Rhinoplasty Patients. *Aesthet Surg J*. 2020 Nov 19;40(12):NP657-NP665.

#### הזרקה של סטרואידים תוך נגעית באקנה

קורטיקוסטרואידים מוזרקים לנגעים ציסטיים של אקנה כשנדרשת הטבה מהירה. ציסטה של אקנה נספגת לרוב תוך 48-72 שעות לאחר טיפול זה. הטיפול אינו נעדר תופעות לוואי, כגון אטרופיה, דיספיגמנטציה או הופעת טלנגיאקטזיות.

הזרקה לתוך הנגע אינה מיועדת לטיפול בנגעי אקנה רבים ואינה מיועדת לטיפולים חוזרים. הוצע שהזרקה דרך פתח הזקיק (זווית של 30 מעלות) עם מזרק אינסולין מקטינה את אחוז הסיבוכים.

#### **References:**

1. Taub AF. Procedural treatments for acne vulgaris. *Dermatol Surg*. 2007 Sep;33(9):1005-26.
2. Sang Ju Lee, Moo Yeol Hyun, Kui Young Park, Beom Joon Kim. A tip for performing intralesional triamcinolone acetonide injections in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:e127-8.



## פרק 7: מצבים מיוחדים באקנה

### Preadolescent acne

אקנה המופיע גיל 7 לגיל 12 שנים. בשונה מאקנה המופיע בגיל הילדות (7-1 שנים) המחשיד להיפראנדרוגניזם, אקנה שמופיע לאחר גיל 7 הינו תופעה שפירה, הקשורה לעליה בהפרשה הפיזיולוגית של הורמונים מסוג DHEAS ו DHEA מבלוטת האדרנל. במיעוט מהמקרים מדובר בביטוי להפרעה אנדוקרינית כמו היפרפלזיה מולדת של האדרנל, תסמונת השחלות הפוליציסטיות או מצבים רפואיים אחרים הגורמים להיפראנדרוגניזם.

במקרי Preadolescent acne יש להתייחס להיסטוריה הרפואית של המטופל, לתשאל בנוגע לסימנים של התבגרות מינית מוקדמת בקרב בני משפחה, לבצע בדיקה גופנית ולתת תשומת לב מיוחדת להמצאות סימני מין משניים. צמיחת שדיים, הגדלת האשכים, צמיחת שיער הערווה ותלונות של ריח זיעה לפני גילאי 8 בבנות או גיל 9 אצל בנים מחייבים בירור אנדוקריני, מעקב גדילה ובדיקת גיל עצמות.

הממצאים הקליניים האופייניים כוללים קומדונים במצח ובמרכז הפנים ("T-zone") ומיעוט יחסי של נגעים דלקתיים.

בצורה זו של אקנה, הטיפול דומה לטיפול באקנה של גיל ההתבגרות, בהתאם לסוג הנגעים וחומרת המחלה.

### דגשים לטיפול:

1. תכשירים המכילים רטינואידים טופיקלים - Tretinoin gel 0.05% מאושר FDA לילדים מעל גיל 10 שנים ו - Epiduo - מאושר FDA מגיל 9 שנים אך מומלצים לשימוש לטיפול באקנה בכל קבוצות הגיל אצל ילדים.
2. טיפולים משולבים (fixed-dose combination) נוספים מומלצים לשימוש גם כן בכל צורות האקנה בילדים.
3. אנטיביוטיקה סיסטמית מסוג טטרציקלינים (דוקסילין/מינוציקלין) אסורה לשימוש לפי הוראות משרד הבריאות מתחת לגיל 12 (מותרת לשימוש מעל גיל 8 בארה"ב) עקב סיכון לשינוי קבוע בגוון השיניים. במקרים בהם נדרש טיפול אנטיביוטי מתחת לגיל 12 ניתן לתת azithromycin או trimethoprim/sulfamethoxazole.

4. איזוטרטינואין רשום FDA מגיל 12 אך מומלץ לשימוש במקרים של אקנה נודולוציסטית קשה גם בילדים צעירים יותר, תוך מעקב אחר תופעות לוואי, כמקובל.
5. Hormonal therapy אינו טיפול מומלץ במקרים של Preadolescent Acne בשל חשש מפגיעה בגדילה.
6. בגיל צעיר קיים קושי בהשגת היענות לטיפול ועל כן קיימת חשיבות עצומה בהמלצה לתכשיר קל ונוח לשימוש (פעם ביום עדיף מפעמיים ביום) ומתן הסבר פשוט לטיפול.
- לסיכום, Preadolescent acne הינה תופעה שכיחה שאינה דורשת בירור נוסף בהעדר סימני היפראנדרוגניזם בבדיקה פיזיקלית. הטיפול הזה לטיפול של אקנה בגיל ההתבגרות למעט איסור השימוש בטטרציקלינים מתחת לגיל 12.

### References:

1. Cantatore-Francis, JL Glick SA Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006; 19(4):202-209
2. Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C., et. al.: Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131: pp. S163-S186
3. Ibáñez L., Dimartino-Nardi J., Potau N., et. al.: Premature adrenarache—normal variant or forerunner of adult disease?. *Endocr Rev* 2000; 21: pp. 671-696
4. Marcoux D, McCuaig CC, Powell J. Prepubertal acne: clinical presentation, evaluation, and treatment. *J Cutan Med Surg* 1998; 2: 2–6.

### Acne fulminans

וריאנט האקנה הקשה ביותר, נדיר יחסית, התוקף בעיקר נערים לבנים בגילאי 13-22 שנים. המחלה מתאפיינת בתמונה קלינית סוערת הכוללת החמרה חדה באקנה ולעיתים מלווה בתסמינים קונסטיטוציונליים ומעורבות של מערכת השריר-שלד. מרבית המקרים קשורים לטיפול באיזוטרטינואין. יש המכלילים וריאנט זה תחת הכותרת של תסמונת SAPHO הכוללת קשת רחבה של ממצאים עוריים בשילוב הסתמנויות מפרקיות וגרמיות שונות.

לא קיימים קריטריונים ספציפיים לאבחנת המחלה. האבחנה מתבססת על תסמינים קליניים ובדיקה פיזיקלית. בדיקות מעבדה והדמיה מסייעות בביצוע האבחנה במקרים בהם ישנה מעורבות סיסטמית.

### טיפול

בשל העובדה כי מדובר בתסמונת נדירה יחסית והעדר ניסויים אקראיים מבוקרים, הטיפול התרופתי מבוסס בעיקר על תצפיות, וסדרות מקרים. בכל המקרים הטיפול כולל סטרואידים פומיים כמונותרפיה במינון 0.5-1 מ"ג לק"ג לפחות למשך 2-4 שבועות ועד החלמה של הארוזיות והגלדים הדמיים. לאחר החלמה של נגעים אלו, מומלץ להתחיל טיפול באיזוטרטינואין במינון נמוך (0.1 מ"ג/ק"ג ליום). בהעדר הישנות של התסמינים ניתן לעלות מינון של טיפול זה באופן הדרגתי עד להיעלמות מלאה של האקנה. במקביל מתבצעת ירידה הדרגתית במינון הסטרואידים. בשל צפי לטיפול ממושך בסטרואידים יש לבצע הכנה וניטור לתופעות לוואי כמקובל.

אנטיביוטיקה אינה טיפול מקובל. ניתן לשקול טיפול זה במקרים בהם לא ניתן לטפל באיזוטרטינואין. במקרים עקשנים לטיפול יש לשקול טיפולים נוספים כמו דפסון, ציקלוספורין ונוגדי TNF. בשנים האחרונות לאור דיווחים על יעילות הטיפול בנוגדי TNF קיימת נטייה לשלב טיפול זה כבר בשלבים מוקדמים של המחלה, בעיקר כאשר קיימת מעורבות של מערכת השריר-שלד. טיפול זה מביא לשיפור מהיר גם במרכיב האקנה, מונע התלקחויות עתידיות ומאפשר לקצר את משך הטיפול בסטרואידים.

הפרוגנוזה משתנה ותלויה במעורבות של מערכת השלד. הסיבוכים העיקרים בעור הם צלקות נרחבות ונזקים אסתטיים למטופל.

### References:

1. Dall'oglio F, Puglisi DF, Nasca MR, Micali G. Acne fulminans. G Ital Dermatol Venereol. 2020 Dec;155(6):711-718
2. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol 1993;28:572-579
3. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, Eichenfield LF, Levin MH, Leyden JJ, Thiboutot DM, Webster GF, Friedlander SF. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol. 2017 Jul;77(1):109-111

4. Seukeran D.C., Cunliffe W.J.: The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999; 141: pp. 307-309.
5. Campione E., Mazzotta A.M., Bianchi L., Chimenti S.: Severe acne successfully treated with etanercept. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: pp. 256-257
6. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Amer Acad Derm.* 2005;52(5):118-120

### חזרה של אקנה לאחר טיפול באיזוטרטינואין

בעבודות שונות כ- 5-65% מהמטופלים הסובלים מאקנה וטופלו באיזוטרטינואין בהטבה, יסבלו מהתלקחות נוספת לאחר הפסקת הטיפול ויזדקקו לטיפול נוסף לרוב במהלך השנתיים הראשונות מסוף הטיפול. ההנחיות הקליניות הבינלאומיות לאקנה, אינן מתייחסות למצב זה באופן מספק ולא קיים פרוטוקול טיפולי מוסכם.

גורמים שונים נמצאו קשורים להופעה חוזרת של אקנה לאחר טיפול: נטילת איזוטרטינואין בגיל צעיר (מתחת לגיל 16 שנים), מין זכר, משך טיפול באיזוטרטינואין הקצר מ- 121 ימים, מינון מצטבר הנמוך מ- 2,450 מ"ג, היסטוריה משפחתית של אקנה ומיקום הנגעים בגב.

על פי מספר מחקרים מבוססי ראיות (לא RCT) נמצא שטיפול ברטינואיד טופיקלי הניתן למשך 3-12 חודשים לאחר הספקת טיפול באיזוטרטינואין הוביל לירידה משמעותית בהישנות התסמינים. יעילות זו נמצאה גם בתכשיר משולב עם בנזואיל פרוקסיד. לאור נתונים אלו רטינואיד טופיקלי הוא הטיפול המניעתי המועדף, אך לא קיימות הנחיות ברורות לגבי מועד התחלת הטיפול, תדירות ומשך טיפול זה.

לסיכום – טיפול מניעתי ברטינואיד טופיקלי יכול להוריד סיכון לחזרה של אקנה בגמר הטיפול באיזוטרטינואין. כאשר שוקלים טיפול זה יש להתחשב בגורמים כמו יעילות, סבילות והיענות לטיפול.

## References:

1. Layton AM, Dréno B, Gollnick H, Mobaken H, Shear N. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):217-8
2. Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008 Oct;7(10):963-6. PMID: 19112761.
1. Morales Cardona CA, Sánchez Vanegas G. Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* .61-6 :104 ;2013
2. Truchuelo MT, Vitale MA, Bettoli V, Estebaranz JL. Acne Relapses and Maintenance Therapy: an Update on Definition and Prevention. *Sci J Clin Res Dermatol.* 2017;2.018-027:(1)
3. Thibo. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29127053.

### אקנה אצל נשים לאחר גיל ההתבגרות

שכיחות אקנה בנשים בגילאים 26 ל-44 מוערכת בכ-14%.

לאקנה בנשים יש בד"כ את אותה פתוגנזה של אקנה בגיל ההתבגרות ועל כן הטיפול בנשים לרוב דומה לזה של מתבגרים. עם זאת, אצל נשים, גורמים כמו איפור, הפרעות אנדוקריניות ונטילת תרופות עשויים לשחק תפקיד.

אקנה בנשים עשויה להיות עמידה לטיפול מקומי וייתכן שיהיה צורך בטיפול פומי בטטרציקלינים ובאיזוטרטינואין. כמו כן ניתן לשקול גם טיפולים הורמונליים.

יש לזכור בנשים המטופלות בטטרציקלינים או איזוטרטינואין את הצורך בנטילת אמצעי מניעה.

## References:

1. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. The prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 577-80
2. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women. *American journal of clinical dermatology*. 2006 Oct;7(5):281-90.
3. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 May 1;74(5):945-73
4. Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus. *Dermatology*. 2000;200(3):223-31.
5. Oriel JD, Waterworth PM. Effects of minocycline and tetracycline on the vaginal yeast flora. *Journal of clinical pathology*. 1975 May 1;28(5):403-6.

## Acne Excoriee

מצב שכיח יחסית הנגרם כאשר יש דחף להתעסק בנגעי אקנה אמיתיים או דמיוניים. התופעה שכיחה בעיקר אצל בנות בגיל ההתבגרות וגם בנשים בגילאי 35-45.

אנשים עם אקנה סימפטומטי במיוחד, הפרעה טורדנית-קומפולסיבית (OCD), הפרעות חרדה, הפרעות אישיות גבוליות ונרקסיסטיות והיסטוריה משפחתית של פגיעה עצמית בעור נמצאים בסיכון.

קיים סיכון משמעותי לזיהום משני, צלקות ודיספיגמנטציה.

האפשרויות הטיפוליות כוללות:

- טיפול אגרסיבי יותר באקנה, כולל איזוטרטינואין, כדי שלא יהיה לסובלים מהתופעה במה "טפל"

- טיפול תמיכתי- כגון קבוצות תמיכה מקומיות ואינטרנטיות

- טיפול קוגניטיבי התנהגותי, CBT

- היפנוזה

- אם יש חשד להפרעה פסיכיאטרית יש צורך בהפניה לפסיכיאטר לקבל טיפול תרופתי.

### References:

1. Kent A, Drummond LM. Acne excoriée- a case report of treatment using habit reversal. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1989 Mar;14(2):163-4.
2. Keuthen NJ, Deckersbach T, Wilhelm S, et al. Repetitive skin-picking in a student population and comparison with a sample of self-injurious skin-pickers. *Psychosomatics*. 2000;41:210-215
3. Fried, RG. "Picking apart the picker: Toward a better classification of patients with excoriated skin". *Cutis*. vol. 71. 2003. pp. 291-8.

### הנחיות לטיפול באקנה בהריון ובהנקה

אקנה מחמירה לעתים קרובות במהלך ההריון, ככל הנראה עקב ייצור מוגבר של אנדרוגנים הגורם לייצור מוגבר של חלב. בנוסף לשינויים ההורמונליים, עשויים לתרום גם גורמים אימונולוגיים הקשורים להריון, כפי שמעידה העובדה שנגעים דלקתיים שכיחים יותר מנגעים לא דלקתיים בהריון.

יש חוסר מידע לגבי בטיחות התרופות בהריון ובהנקה.

קיימות מערכות סיווג שונות לבטיחות בהריון והנקה- בשנת 2015 החליט ה-FDA לשפר את הסיווג שלו עם The Pregnancy and Lactation Labeling Rule Final Rule (PLLR) אך סיווג זה לא יושם באופן אוניברסלי.

למען הפשטות נתייחס לקטגוריית הסיכון להריון הישנה יותר של ה-FDA ולקטגוריית הסיכון בהנקה של Hale.

התכשירים המומלצים לשימוש בהריון מסוכמים בטבלה מס' 1. נציין כי חומצה אזלאית זמינה בישראל רק בתכשיר Acnil Rose המכיל 15% חומצה אזלאית.

## FDA Pregnancy Categories

Category	Description
A	Controlled studies of pregnant women show no risk in first trimester
B	Animal studies show no risk, or animals show risk unconfirmed in humans
C	Animal studies show risk, caution is advised, benefits may outweigh risks
D	Evidence of risk to human fetus, benefits may outweigh risks in serious conditions
X	Risk outweighs benefit

Adapted from Dwosh E, et al. *Int MSJ*. 2003;10:52-59.

MedscapeCME

The safety of drugs during Lactation classified by Hale:

L1 Safest

L2 Safer

L3 Moderately safe

L4 Possibly hazardous

L5 Contraindicated



טבלה מס' 1: תכשירים מומלצים לטיפול באקנה בהריון והנקה

Type of Acne	Treatment	FDA Pregnancy Drug class	Evidence Rating	Hale Lactation Risk category	Comments
<b>Non inflammatory</b>					
Comedonal	Azelaic acid	B	Likely to be beneficial	L3 No data , probably compatible	Normal constituent of milk. Found in wheat, rye and barley
<b>Inflammatory</b>					
Mild to moderate	Azelaic acid	B	Likely to be beneficial	L3	
	Benzoyl peroxide	C	Beneficial	L2 No data - probably compatible	Only 5% absorbed and is converted to Benzoic acid
	Topical erythromycin	B	Beneficial	Not listed	Compatible , (expert opinion)
	Topical clindamycin	B	Beneficial	L2	Compatible , (expert opinion )
Moderate to severe	Oral erythromycin or azithromycin	B	Likely to be beneficial	L3	Foul tasting drugs that may alter the taste of milk. Erythromycin is associated with infantile

					hypertrophic pyloric stenosis
	Oral cephalixin	B		L1-2	Compatible
	Benzoyl peroxide	C	Beneficial	L2	Only 5% absorbed and is converted to Benzoic acid
	Azelaic acid	B	Likely to be beneficial	L3	Normal constituent of Milk. Found in wheat, rye and barley
	Intralesional steroid injections	C	Increased risk of oral clefts in first trimester	L3, no data probably compatible	
Severe	Oral erythromycin or Azithromycin	B	Likely to be beneficial	L3	Foul tasting drugs that may alter the taste of milk. Erythromycin is associated with infantile hypertrophic pyloric stenosis
	Benzoyl peroxide	C	Beneficial	L2	Only 5% absorbed and is converted to Benzoic acid

	Azelaic acid	B	Likely to be beneficial	L3	Normal constituent of Milk. Found in wheat, rye and barley
	Oral prednisone (short-term)	C	Increased risk of oral clefts in first trimester	L2	use for <3weeks. Nurse after >4hrs

#### References:

1. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, *et al.* The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 56–59.
2. Jones SV, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. *BMJ*. 2014 Jun 3;348.
3. Dréno B, Blouin E, Moyse D, Bodokh I, Knol AC, Khammari A. Acne in pregnant women: a French survey. *Acta dermato-venereologica*. 2014 Jan 9;94(1):82-3.
4. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of acne in pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2016 Mar 1;29(2):254-62.
5. Hale TW. *Hale's Medications & Mothers' Milk™ 2021: A Manual of Lactational Pharmacology*. Springer Publishing Company; 2020 Jul 14.

**טבלה מסכמת- טיפול באקנה וולגריס**

	<b>Comedonal acne</b>	<b>Mild to moderate papulopustular acne</b>	<b>Severe papulopustular acne/ mild nodular acne</b>	<b>Nodulocystic acne/acne conglobate</b>
<b>First line</b>	Topical retinoids	Topical retinoid+benzoyl peroxide Or: topical retinoid+ topical antibiotics+benzoyl peroxide Or: Topical retinoid+oral antibiotics+benzoyl peroxide	Isotretinoin	Isotretinoin
<b>Other recommended options</b>	Azeleic acid, benzoyl peroxide, salicylic acid	In women: Oral antiandrogens/ Combined oral contraceptives	Topical retinoid+oral antibiotics+benzoyl peroxide In women: Oral antiandrogens/ Combined oral contraceptives	Topical retinoid+oral antibiotics+benzoyl peroxide In women: Oral antiandrogens/ Combined oral contraceptives
<b>Maintenance</b>	Topical retinoid	Topical retinoid or topical retinoid+benzoyl peroxide	Topical retinoid or topical retinoid+benzoyl peroxide	Topical retinoid or topical retinoid+benzoyl peroxide

## נספחים

### נספח 1: שיטות לדירוג חומרת אקנה וולגריס

(1) Investigator Global Assessment of acne (IGA) כולל מספר נגעים וחומרתם באזור הפנים.

(דרגה 0-4: clear, almost clear, mild, moderate, severe)

**Table I.** Investigator Global Assessment scale recommended by the US Food and Drug Administration<sup>17</sup>

Grade	Clinical description
0	Clear skin with no inflammatory or noninflammatory lesions
1	Almost clear; rare noninflammatory lesions with more than one small inflammatory lesion
2	Mild severity; greater than grade 1; some noninflammatory lesions with no more than a few inflammatory lesions (papules/pustules only, no nodular lesions)
3	Moderate severity; greater than grade 2; up to many noninflammatory lesions and may have some inflammatory lesions, but no more than one small nodular lesion
4	Severe; greater than grade 3; up to many noninflammatory and inflammatory lesions, but no more than a few nodular lesions

Scale not intended to cover candidates for oral isotretinoin therapy.

(2) Global Acne Grading System (GAGS) בשיטה זו ניתן משקל לכל אזור גוף מעורב (פנים, חזה, גב) וחומרת הנגעים (דרגה 0-52)

Location	Factor X Grade (0-4) = local score	[Global score = 0 = None 1-18 = Mild 19-30 = Moderate 31-38 = Severe > 39 = Very severe]
Forehead	2	
Right cheek	2	
Left cheek	2	
Nose	1	
Chin	1	
Chest & upper back	3	

Grade 0, No lesions; 1 ≥ One comedone; 2 ≥ One papule; 3 ≥ One pustule; 4 ≥ One nodule

(3) מדדי איכות חיים: Dermatology Life Quality Index (DLQI) ו- Cardiff Acne

Disability Index (CADI)

