

Dalla tetraciclina alla metaciclina Una novità nel trattamento sistemico dell'acne

From tetracycline to methacycline

A new option in systemic acne treatment

Summary

Antibiotics are the first choice treatment for inflammatory acne. We performed an observational clinical trial on 28 patients with moderate-to-severe inflammatory acne treated with oral methacycline. The results of the trial indicate good tolerance (mild-to-moderate side effects in 6/28 patients) and very good efficacy (significant reduction of inflammatory lesion counts after 12 weeks of treatment). These preliminary results suggest that oral methacycline could play a front-line role in the systemic treatment of inflammatory acne.

Alessandrini G, Capuzzi L, Cappugi P, et al. From tetracycline to methacycline. A new option in systemic acne treatment. *Trends Med* 2006; 6(2):179-182.

© 2006 Pharma Project Group srl

Giuseppe Alessandrini*, **Lucia Capuzzi****,
Pietro Cappugi***, **Nicola Pimpinelli*****

*Specialista Dermatologo, Taviano (Lecce);

**Sirtan Medicare SpA, Servizio Scientifico, Villa Guardia (Como)

***Dipartimento di Scienze Dermatologiche, Università degli Studi di Firenze

Key words:

acne

antibiotics

methacycline



Nicola Pimpinelli

Dipartimento di Scienze Dermatologiche

Università degli Studi di Firenze

Via della Pergola, 58-64

50121 Firenze

E mail: pimpi@unifi.it

Introduzione

L'acne è in assoluto una delle più comuni malattie cutanee (prevalenza stimata nell'ordine del 70-87%), con un background poligenico chiaramente correlato alla secrezione sebacea^{1,2}. L'acne può essere classificata in *fisiologica* (poche lesioni, sporadiche e transitorie) e *clinica*; quest'ultima compare nel 15% circa della popolazione caucasica durante l'adolescenza (con picco di incidenza intorno ai 17-18 anni nelle femmine e ai 19-21 nei maschi) e necessita di trattamento per periodi variabili dai 3-4 ai 10-12 anni, con remissione clinica generalmente osservabile intorno ai 25 anni^{1,2}; in una ridotta percentuale di casi (7% circa) l'acne può esordire tardivamente (dopo i 25 anni) e persistere fino ad oltre 40 anni (cosiddetta acne *matura*)¹⁻⁴. L'acne è una dermatosi caratteristicamente polimorfa, che dal punto di vista clinico, sulla base della prevalenza di tipi diversi di lesione, è classificabile in **non infiammatoria** (prevalenza di comedoni), **infiammatoria** (prevalenza di macule, papule e pustole superficiali, che risolvono generalmente nell'arco di circa 10 giorni, o di noduli e pustole profonde, che possono persistere fino a 30 giorni e oltre) e **cicatrizziale**¹.

Il *Propionibacterium acnes*, batterio Gram-positivo residente predominante a livello del follicolo pilosebaceo, assume particolare importanza nella patogenesi dell'acne accanto all'aumentata sintesi di

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale con metaciclina cloridrato, tetraciclina di 2° generazione ad emivita intermedia (tempo di dimezzamento = 12-14 ore) caratterizzata da buona diffusibilità tissutale e modesta fototossicità, nel trattamento dell'acne infiammatoria di grado moderato e severo.

sebo ed all'ipercheratinizzazione del dotto follicolare. Il ruolo patogenetico di *P. acnes*, particolarmente nell'acne infiammatoria, è supportato da alcune realtà cliniche: esiste una correlazione tra la riduzione quantitativa di *P. acnes* ed il miglioramento clinico dell'acne e, viceversa, tra la comparsa di ceppi di *P. acnes* resistenti alla terapia antibiotica ed il peggioramento clinico. Vari studi hanno inoltre dimostrato che alcuni prodotti biologicamente attivi di *P. acnes* (lipasi, proteasi, ialuronidasi) hanno azione proinfiammatoria e che *P. acnes* è in grado di determinare una potente risposta immunitaria, con conseguente rilascio di citochine proinfiammatorie (come l'interleuchina 1)^{1,5,6}.

Gli antibiotici rappresentano i farmaci di prima scelta nella terapia sistemica dell'acne, in particolare modo di quella infiammatoria, da soli o in associazione con il benzoilperossido^{2,7,8,9}. Il loro meccanismo d'azione è principalmente quello antimicrobico, anche se appare molto probabile un effetto anti-infiammatorio (sostenuto da diversi possibili meccanismi: riduzione delle citochine proinfiammatorie, riduzione della chemiotassi nei confronti di *P. acnes*, azione anti-radicalica)⁷. La tetraciclina rappresenta la prima scelta nella terapia antibiotica sistemica dell'acne^{2,7,8}, anche se è stato recentemente riportato un aumento significativo delle resistenze di *P. acnes* a tetraciclina ed ossitetraclina, seppur in misura minore rispetto all'eritromicina^{10,11}. Data la frequente resistenza crociata di *P. acnes* alla doxiciclina, il più usato tra le tetracicline a basso dosaggio, la minociclina rappresenta senz'altro un'ottima seconda scelta per la buona compliance e la rarità delle resistenze da parte di *P. acnes*, ma non do-

Sono stati trattati 28 pazienti affetti da acne infiammatoria di grado moderato-severo (grado 1-5 della scala di Leeds) a livello facciale e del tronco, che presentassero globalmente almeno 30 lesioni infiammatorie (superficiali e/o profonde).

rebbe essere usata come farmaco di prima linea^{7,8}. Il trimethoprim, che dimostra una buona attività su *P. acnes*, può infine essere usato in terza linea^{7,8,12}. Abbiamo effettuato uno studio osservazionale con metaciclina cloridrato, tetraciclina di 2° generazione ad emivita intermedia (tempo di dimezzamento = 12-14 ore) caratterizzata da buona diffusibilità tissutale¹³ e modesta fototossicità¹⁴, nel trattamento dell'acne infiammatoria di grado moderato e severo, con lo scopo di valutarne in via preliminare l'efficacia e la tollerabilità.

Pazienti e metodi

Sono stati trattati 28 pazienti (10 maschi e 18 femmine, di età compresa tra 18 e 35 anni, media 27.3, mediana 25.5) affetti da acne infiammatoria di grado moderato-severo (grado 1-5 della scala di Leeds)² a livello facciale e del tronco, che presentassero globalmente almeno 30 lesioni infiammatorie (superficiali e/o profonde). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da acne conglobata o acne fulminans o che fossero stati trattati con prodotti topici e/o antibiotici sistemici e/o isotretinoina sistemica rispettivamente nelle 2 settimane, nelle 6 settimane e nei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento con metaciclina.

Alla visita basale (T₀) sono stati valutati: fototipo, grado di familiarità per acne, grado di acne in-

Figura 1. Scheda di valutazione del paziente (basale).

Forma di valutazione del paziente basale. La scheda include:

- Spazio per il Dermatologo Sperimentatore e la Data inizio trattamento.
- Campi per Iniziali paziente, età, sesso (M/F) e n° progressivo.
- Sezione "Valutazione generale del Paziente" con scale da 1° a 5° per:
 - Fototipo (secondo Fitzpatrick): Nessuno, 1° grado, 2° grado, 3° grado, 4° grado, 5°/6° grado.
 - Familiarità per acne: Nessuno, Trattamento topico, Trattamento sistemico, Isotretinoina per os.
 - Eventuali trattamenti precedenti: 1-2, 3, 4, 5.
 - Livello di Acne infiammatoria: Lieve, Moderato, Grave, Molto grave.
 - Valutazione globale del livello infiammatorio: scale da 1° a 5°.
- Sezione "Localizzazione e numero delle lesioni acneliche (basale)" con diagrammi per il viso (A1, A2, A3) e il tronco (B1, B2) per registrare il numero di papule e pustole.

(segue)

Schema posologico: 1 capsula da 300 mg 2 volte al giorno per una settimana; a seguire, 1 capsula al giorno per 10 settimane.

fiammatoria (1-5 della scala di Leeds); sono state inoltre effettuate una valutazione globale del livello infiammatorio (lieve, moderato, grave, molto grave) e la conta delle lesioni infiammatorie presenti nei vari distretti corporei identificati dalla scheda di valutazione (figura 1).

I pazienti arruolabili, dopo consenso informato e dopo essere stati istruiti di evitare un'eccessiva esposizione solare od ai raggi ultravioletti durante il trattamento, sono stati trattati con metaciclina cloridrato secondo il seguente schema posologico: 1 capsula da 300 mg 2 volte al giorno per una settimana; a seguire, 1 cps. al giorno per 10 settimane.

Il follow-up dei pazienti arruolati è stato effettuato ai seguenti tempi: a 4 settimane dall'inizio del trattamento (T_1), a 8 settimane (T_2), a 12 settimane (T_3). Ad ogni controllo sono stati registrati eventuali effetti collaterali, valutati secondo una scala da 1 a 5 (figura 2). Al tempo T_3 sono stati nuovamente rilevati il numero e la sede delle lesioni infiammatorie residue, seguendo lo stesso metodo utilizzato al momento dell'inizio del trattamento (T_0).

Figura 2. Scheda di valutazione del paziente (T1-T2).

Figura 3. Scheda di valutazione del paziente (finale).

L'efficacia del trattamento è stata valutata in base al numero di lesioni presenti al tempo T_3 rispetto al tempo T_0 . Alla fine dello studio sia il medico che il paziente hanno dato un giudizio globale del trattamento (figura 3).

Risultati

Al tempo T_0 , il livello di acne infiammatoria secondo la scala di Leeds² è risultato di grado 3 in 14 pazienti (50%), di grado 4 in 13 pazienti (46.4%) e di grado 5 in 1 paziente (3.6%); il livello infiammatorio globale è parimenti risultato moderato nel 53.6% e grave nel 39.3% dei pazienti. Per quanto concerne gli effetti collaterali, sono stati riferiti gastralgia e nausea di grado lieve o

La conta media delle lesioni infiammatorie, dopo 12 settimane di trattamento, è risultata significativamente ridotta rispetto a quella basale: 7.04 vs. 45.39 (test t Student, $p < 0.01$). Il giudizio globale di efficacia del medico è stato buono in 9/28 pazienti (32.1%) e ottimo in 19/28 (67.9%); il giudizio globale di efficacia del paziente è stato buono in 5/28 pazienti (17.9%) ed ottimo in 23/28 pazienti (82.1%).

Questi risultati rendono plausibile la proposta di un impiego clinico di metaciclina cloridrato come antibiotico sistemico di prima linea nel trattamento dell'acne infiammatoria di grado moderato e severo in alternativa alla tetraciclina, anche e soprattutto alla luce del documentato aumento delle resistenze di *P. acnes* a quest'ultima.

moderato in 6 pazienti (21.4%), che non hanno comunque resa necessaria l'interruzione del trattamento.

La conta media delle lesioni infiammatorie dopo 12 settimane di trattamento (tempo T₃) è risultata significativamente ridotta rispetto a quella basale (tempo T₀): 7.04 vs. 45.39 (test t Student, p<0.01). Il giudizio globale di efficacia del medico è stato buono in 9/28 pazienti (32.1%) e ottimo in 19/28 (67.9%); il giudizio globale di efficacia del paziente è stato buono in 5/28 pazienti (17.9%) ed ottimo in 23/28 pazienti (82.1%).

Discussione

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale sul trattamento con metaciclina cloridrato, tetraciclina

na di 2^a generazione caratterizzata da buona diffusibilità tissutale¹³ e modesta fototossicità¹⁴, in 28 pazienti affetti da acne infiammatoria di grado moderato e severo, con lo scopo di valutarne in via preliminare l'efficacia e la tollerabilità.

I risultati del nostro studio hanno dimostrato una tollerabilità del farmaco decisamente buona (effetti collaterali modesti, e comunque mai tali da rendere necessaria l'interruzione del trattamento, in 6/28 pazienti). Sul piano dell'efficacia, i risultati dello studio sono decisamente lusinghieri sia in termini obiettivi (significativa riduzione del numero di lesioni infiammatorie dopo 12 settimane di trattamento: media 7.04 vs. 45.39 al basale) che di giudizio di efficacia del medico e del paziente (ottimo nel 67.9% e nell'82.1%, rispettivamente).

Questi risultati preliminari suggeriscono l'opportunità di ulteriori studi e rendono plausibile la proposta di un impiego clinico di metaciclina cloridrato come antibiotico sistemico di prima linea nel trattamento dell'acne infiammatoria di grado moderato e severo in alternativa alla tetraciclina, anche e soprattutto alla luce del documentato aumento delle resistenze di *P. acnes* a quest'ultima (con frequente resistenza crociata alla doxiciclina, tetraciclina a basso dosaggio spesso impiegata nell'acne). **TM**

Bibliografia

1. **Cunliffe WJ, Gollnick HPM.** Caratteristiche cliniche dell'acne. In: Acne: diagnosi e terapia. Edizione italiana (a cura di S. Veraldi e R. Caputo), Martin Dunitz, London, 2002; pp. 49-67.
2. **Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ.** Guidelines for treating acne. Clin Dermatol 2004; 22:439-444.
3. **Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ.** The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol 1999; 141:297-300.
4. **Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ.** Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999; 41:577-580.
5. **Holland KT, Aldana O, Bojar RA, et al.** Propionibacterium acnes and acne. Dermatology 1998; 196:67-68.
6. **Cunliffe WJ, Gollnick HPM.** Microbiologia dell'acne e Infiammazione nell'acne. In: Acne: diagnosi e terapia. Edizione italiana (a cura di S. Veraldi e R. Caputo), Martin Dunitz, London, 2002; pp. 29-45.
7. **Cunliffe WJ, Gollnick HPM.** Terapia sistemica dell'acne. In: Acne: diagnosi e terapia. Edizione italiana (a cura di S. Veraldi e R. Caputo); Martin Dunitz, London, 2002; pp. 37-45.
8. **Cunliffe WJ.** Acne. In: European Handbook of Dermatological Treatments, 2nd edition, Katsambas A & Lotti TM, eds, Springer, Berlin, 2003; pp. 3-9.
9. **Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et al.** Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:2188-2195.
10. **Coates P, Vyakarnam S, Eady EA, et al.** Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. Br J Dermatol 2002; 146:840-848.
11. **Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al.** Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003; 148:467-478.
12. **Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V.** Oral trimethoprim: a relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol 1999; 141:757-758.
13. **Timmes JJ, Demos NJ, Chong S.** Lung tissue and serum levels of methacycline. Clin Pharmacol Ther 1971; 12:920-922.
14. **Frost P, Weinstein GD, Gomez EC.** Methacycline and demeclocycline in relation to sunlight. JAMA 1971; 216:326-329.

