

## Akne ravi isotretinoiiniga suvekuudel

Heli Raudsepp<sup>1</sup>, Terje Kukk<sup>1</sup>, Külli Kingo<sup>1</sup>, Ene Pärna<sup>1</sup>, Heli Rajangu<sup>1</sup>, Marge Tampere<sup>2</sup>, Tiina Tampere<sup>2</sup>, Aade Topnik<sup>3</sup>, Tiina Rannala-Lille<sup>4</sup>, Pille Konno<sup>5</sup>, Elena Dejeva<sup>6</sup>, Liina Tedremets<sup>7</sup>, Kersti Kivimägi<sup>7</sup>, Margit Allik<sup>8</sup>, Erika Kesküla<sup>9</sup>, Taimi Pohlak<sup>10</sup>, Sünne Järna<sup>10</sup>, Heli-Reet Mets<sup>10</sup>, Ülle Kirsimägi<sup>1</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik, <sup>2</sup>Viljandi Haigla, <sup>3</sup>Viljandi Tervisekeskus, <sup>4</sup>Tiina Rannala-Lille OÜ, <sup>5</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla Magdaleena haigla, <sup>6</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla Tõnismäe polikliinik, <sup>7</sup>Lasnamäe Tervisekeskus, <sup>8</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla Nõmme polikliinik, <sup>9</sup>Kuressaare Haigla, <sup>10</sup>Pärnu Haigla

akne, fototoksilisus, isotretinoiin (Roaccutane®)

**Isotretinoiin (Roaccutane®) on ravim, mida kasutatakse raske akne raviks. Ravimi kasutamine suvekuudel on siiani olnud problemaatiline selle võimalike kõrvaltoimete – ülitundlikkus valguse suhtes ja fotoallergilised reaktsioonid – tõttu päikesekiirguse mõjul. Seni tehtud uuringud on lõppenud järelduusega, et suurenenud tundlikkus päikese suhtes ei ole fotoallergiline reaktsioon, vaid mitteklassikaline fototoksiline reaktsioon, mille korral tekib toksiline rakukahjustus ja hilisemat allergiseerumist ei toimu ning mille sagedus on 5–12%. Käesolevas töös uuritud isotretinoiini kõrvaltoimena kirjeldatud fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedus Eestis suvekuudel oli 4,3%.**

Isotretinoiini (Roaccutane®) on raske akne raviks kasutatud maailmas edukalt enam kui 20 aastat. Ravim on juba aastaid kuulunud rahvusvaheliselt aktsepteeritud raviskeemidesse ning lisatud ka Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi 2001. aastal kinnitatud akne ravijuhendisse.

Isotretinoiin (Roaccutane®) on ainus teadaolev ravim, mis mõjutab kõiki akne patogeneesi lülisid, ning seetõttu on temaga võimalik saada häid ravitulemusi ka raske, teistele ravimeetoditele mitteallunud akne korral. Õigeaegne ravi alustamine väldib hilisema armistumise (1).

Ravimi kasutamisel suvekuudel oli seni kahjuks vähendanud kõrvaltoimete all kirjeldatud ülitundlikkus valguse suhtes ja fotoallergiliste reaktsioonide tekke võimalus (1).

Seni Euroopas tehtud retinoidikasutajate fototundlikkust hinnanud uuringud on lõppenud järelduusega, et suurenenud päikesetundlikkus ei ole fotoallergiline reaktsioon, vaid mitteklassikaline fototoksiline reaktsioon, mille sagedus on 5–12% (2, 3). Fotoallergilise reaktsiooni all mõistetakse immunvahendatud reaktsiooni, kus valgus võib põhjustada struktuurimuutusi ravimis, tekitades antigeeni reekspositsioonil ülitundlikkusreaktsiooni, mis väljen-

dub sügeleva ekseemitaolise reaktsioonina nahal. Fototoksilise reaktsiooni kliiniline väljendus meenutab päikesepõletust. Fototoksilise reaktsiooni korral absorbeerib ravim energiat ultraviolettkiirgusest ja vabastab selle nahka, põhjustades toksilise (vabad radikaalid, peroksiidid, kuumus) rakukahjustuse ning hilisemat allergiseerumist ei toimu (4).

### Töö eesmärk

Projekti „Akne ravi Roaccutane®ga suvekuudel“ eesmärgiks oli anda ülevaade ravimi kõrvaltoimena kirjeldatud fototoksiliste reaktsioonide esinemissagedusest Eesti kliimas.

### Uurimismaterjal ja -meetodid

Eetikakomiteega kooskõlastati uuringu korraldamine 14 keskuses üle Eesti 32 uurija osavõtul. Uuring planeeriti ajavahemikule aprillist septembrini 2005, mille vältel oli eesmärgiks jälgida vähemalt 60 isotretinoiiniga (Roaccutane®ga) ravitud aknepatsienti. Uuringu kavandamisel eeldati, et vaadeldaval perioodil on maksimaalsed ultraviolet- (UV) indeksite väärtused suhteliselt suured, kutsudes esile võimaliku fototoksilise efekti. Vaatlusperioodi kohta (aprill – september) kogus

**Tabel 1. Patsientide andmed**

	Kokku (n = 96)	Naised (n = 53)	Mehed (n = 43)	p väärtus
Keskmine vanus (aastat) ± SD	20,5 ± 5,1	22,3 ± 5,9	18,3 ± 2,5	0,0005
vahemik	13–37	13–37	13–24	
Haiiguse kestus (aastat) ± SD	4,6 ± 3,3	5,8 ± 3,8	3,0 ± 1,6	<0,0001
Lokalisatsioon (%): nägu	97,9	98,1	97,8	>0,9999
selg	64,6	56,6	74,4	0,0598
rinnak	32,3	34,0	30,2	0,6681
Katkestajaid (%)	5,2	3,8	6,9	0,4118

maksimaalsete UV-indeksite väärtused Eesti Meteoroogia- ja Hüdroloogia Instituut.

Projektis osales aktiivselt 19 arsti 10 keskusest. Patsientide osalemine uuringus oli vabatahtlik. Patsiendi projekti võtmise kriteeriumideks olid raske ja/või teistele ravimeetoditele mitteallunud akne esinemine, informeeritud nõusoleku vormi allkirjastamine, koostöövalmidus, tõsiste psüühikahäirete ja alkoholismiprobleemide puudumine anamneesis, normaalsed laboratoorsed näitajad (hemogramm, transaminaasid, kreatiniin, kolesterool, triglütseriidid), naispatsientidel raseduse puudumine ja efektiivne kontratseptsioon, anamneesis päikesest põhjustatud löövete puudumine, eelmisest akneravist pidi mööda olema vähemalt üks nädal ning patsiendi nõusolek kasutada päikeselisel perioodil päikesekaitsekreemi faktoriga 30. Uuring võimaldas ka juba enne aprillikuud isotretinoiinravi alustanud patsientide kaasamist tingimusel, et osa raviperioodist jääb nn päikeseküllasesse perioodi.

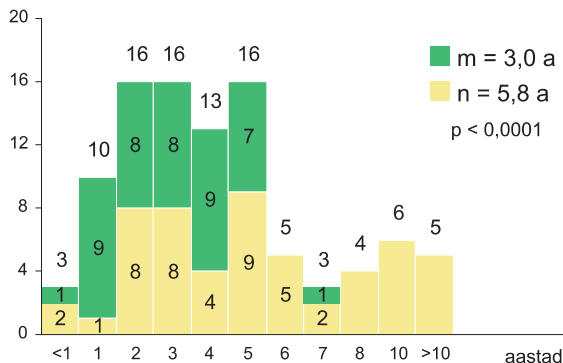
Raviarsti ülesandeks oli igal visiidil dokumenteerida eelmise ravikuu ravimi päevaannus, ravimi kõrvaltoimed, võtta vereanalüüsid, hinnata nende tulemusi ja dokumenteerida päikesekaitsekreemi

kasutamise regulaarsus. Ravikuuri (tavaliselt 4–6 kuud) kestuse otsustas raviarst iga konkreetse patsiendi vajadust arvesse võttes. Arsti vastuvõtul käimise sagedus oli kord kuus nagu tavaliselt isotretinoiinravi (Roaccutane®) korral. Patsientide uuringuaegne jälgimine ei muutnud ravitaktikat ega ravi efektiivsust.

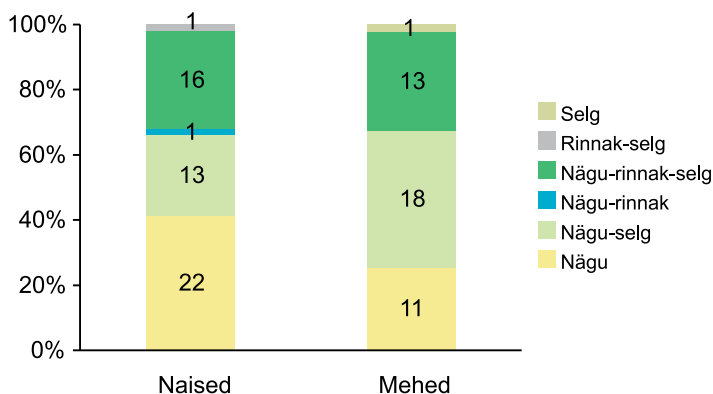
Andmed töödeldi statistikapaketi StatsDirect V2.4.1 abil. Andmete kirjeldamisel kasutati keskmisi koos standardhälbega (SD) ning protsente koos 95% usaldusvahemikuga (UI). Keskmiseid näitajaid võrreldi Studenti t-testi abil, vajaduse korral kasutati mitteparameetrilist Manni-Whitney testi, protsentide võrdlemisel kasutati Fisheri testi. Erinevus peeti statistiliselt oluliseks  $p \leq 0,05$  korral.

### Uuritud patsiendid

Uuringus osales 96 patsienti, neist mehi 44,8% (vt tabel 1). Keskmine vanus oli 20,5 aastat (noorim 13 ja vanim 37 aastat). Mehed olid võrreldes naistega keskmiselt 4 aastat nooremad, vastavalt 18,3 ja 22,3 aastat ( $p = 0,0005$ ). Keskmine haiiguse kestus uuritavatel oli 4,6 aastat, meestel 3,0 ja naistel 5,8 aastat ( $p < 0,0001$ ) (vt jn 1).



**Joonis 1. Akne kestus anamneesis.**



Joonis 2. Haiguse lokalisatsioon mees- ja naispatsientidel.

Uuringus osalenute hulgas oli 11 naispatsienti, kelle akne oli kestnud üle 10 aasta. 97,9%-l patsientidest oli haigusest haaratud nägu, seljal esines lööve 64,6%-l ning rinnakul 32,3%-l patsientidest. Haiguse lokalisatsiooni meestel ja naistel iseloomustab joonis 2. Näo ja rinnaku haaratus naistel ning meestel oli sarnane, mõnevõrra enam esines naistega võrreldes meestel löövet seljal, vastavalt 56,6% ja 74,4% ( $p = 0,0598$ ).

Uuringu katkestas 5 (5,2%) patsienti. Neist üks siirdus välismaale, kolm patsienti ei ilmunud kordusvisiidile. Ühel patsiendil tuli ette erakorraline apendektoomia.

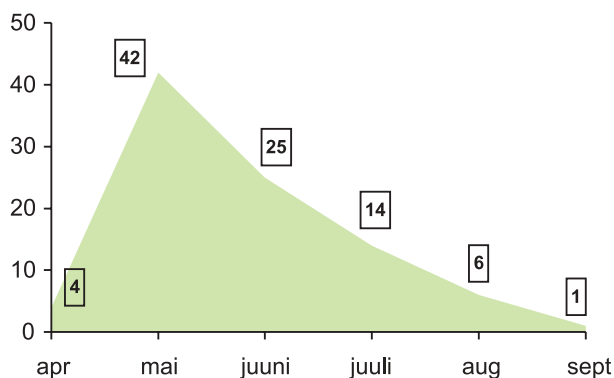
### Uuringu kavandatud eesmärgi täitmise võimalus

Patsientide uuringusse võtmise dünaamikat iseloomustab joonis 3, mis näitab, et 88,5% patsientide jälgimisaeg langes perioodi (mai - juuli), kui UV-

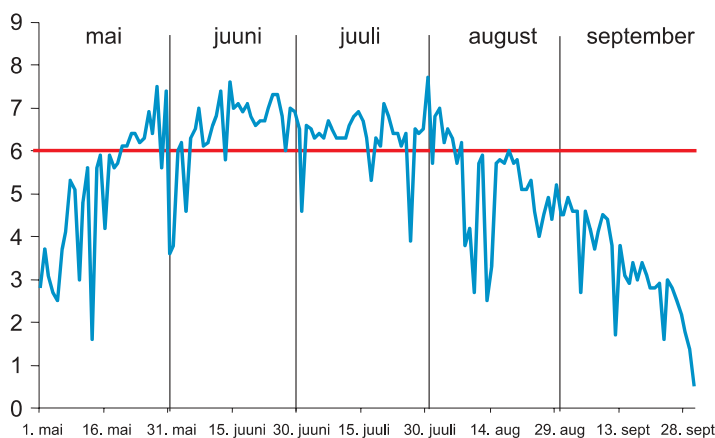
indeksite maksimaalsed väärtused püsisid valdavalt üle 6, mida hinnatakse tugeva UV-kiirgusena (vt jn 4). Seega andis 2005. aasta suvel mõõdetud UV-kiirguse foon igati soodsad tingimused võimaliku fototoksilise efekti esinemiseks uuritavatel.

### Fototoksilisus

Päikesevalgusega seotud reaktsioone esines 4 juhul (4,3%). Esimene patsientidest oli 16 aasta vanune noormees, kes ei kasutanud päikesekaitsekreemi juunis ja juulis. Juulis tekkis villiline lööve päikesele avatud piirkondades (jäsemed, kael). Lööve paranes ravita, ravimi doosi ei korrigeeritud. Augustis ja septembris kasutas ta regulaarselt päikesekaitsekreemi ning rohkem lööbeid nahale ei tekkinud. Teine patsient ei kasutanud välisreisl (Italias) lühikest aega päikesekaitsekreemi ning päikesele avatud piirkonnas tekkis peenpapuloosne lööve. Ta paranes spontaanselt, ravimi annust ei



Joonis 3. Patsientide uuringusse võtmise dünaamika.



Joonis 4. UV-indeksi väärtused suvekuudel.

korregeeritud. Kolmandal patsiendil tekkis juunikuus kahel korral päikesepõletus juukselahu piirkonda. Päikesekaitsekreemi oli ta regulaarselt kasutanud kehale ja jäsemetele. Neljandal patsiendil tekkis päikesepõletus käele, ehkki ta oli kasutanud regulaarselt päikesekaitsekreemi.

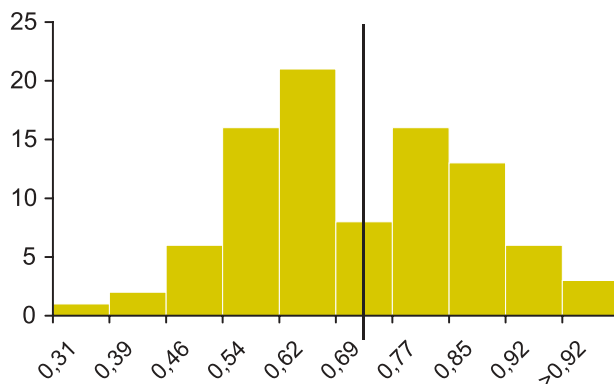
### Raviannused

Terapeutiline isotretinoiiniannus jääb üldjuhul vahemikku 0,5–1 mg/kg (1) (maksimaalselt lühiajaliselt kuni 2 mg/kg). Uuringus osalenud patsientide keskmine raviannus oli 0,643 mg/kg. Maksimaalne kasutatud ravimidoos oli 1,05 mg/kg, minimaalne 0,25 mg/kg (vt jn 5). Uuringu tulemusena ilmses alalävisel doosi kasutamine (alla 0,5 mg/kg), millega võib olla seotud mitterahuldav ravitulemus või suure tõenäosusega edaspidi vajalikuks osutuv

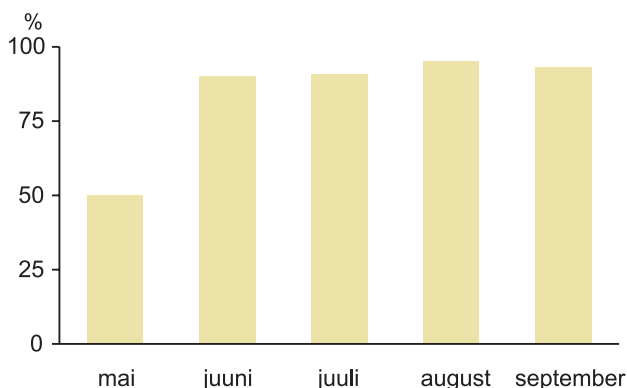
kordusravi (1). Raviannust korregeeriti 27 juhul (28%). Raviannust suurendati 23 juhul, kahel juhul vähendati. Ühel juhul oli doosi vähendamise põhjuseks kõrvaltoimena raporteeritud dermatiit, teisel juhul polnud põhjust märgitud.

### Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid dokumenteeriti 74 korral 54 (56,3%) patsiendil. Kirjanduse andmetel on kõige sagedasem kõrvaltoime retinoidide kasutamisel heiliit, mida dokumenteeriti käesoleva uuringu käigus 32 juhul, järgnesid dermatiit (9-l), nina veritsus (8-l), fatsiaalne erüteem (4-l), naha kuivus (4-l), artralgia (4-l), kõhuvalu, -lahtisus (3-l), peavalu (3-l), konjunktiviit (2-l), akne ägenemine (1-l), skleerade kuivus (1-l), müalgia (1-l), nohu (1-l) ning pigem psühhosomaatiliste kõrvaltoimena kirjeldatud



Joonis 5. Keskmiste raviannuste jaotus, keskmine raviannus 0,643 mg/kg.



**Joonis 6. Päikesekaitsekreemide kasutajate osakaal uuringuperioodil.**

kuumatunde teke pärast ravimi võtmist (1-l). Kirjeldatud kõrvaltoimed, välja arvatud kuumatunne ravimi võtmise järel, on teadaolevad võimalikud isotretinoiini kõrvaltoimed.

Võrreldes omavahel haigete rühma, kes võeti uuringusse alates esimesest ravikuust ( $n = 61$ ), patsientide rühmaga, kelle ravi oli alanud enne uuringut ( $n = 35$ ), selgus, et ravi alguses olid kõrvaltoimed mõnevõrra enam väljendunud, vastavalt 62,3%-l ja 45,7%-l juhtudest ( $p = 0,0967$ ). Kõrvaltoimete esinemise ja vanuse ning soo vaheline seos puudus.

### **Päikesekaitsekreemi kasutamine**

Päikesekaitsekreemi (faktor 30) regulaarseid kasutajaid oli 73,9%, naistest 80% ja meestest 65,8% ( $p = 0,1042$ ). Kaitsekreemide kasutamist eirasid oluliselt rohkem kuni 20aastased patsiendid võrreldes vanematega (>20 aastat), vastavalt 36,2% ja 8,8% ( $p = 0,0035$ ). Kaitsekreemide kasutamine kuude kaupa oli ühtlane (vt jn 6).

### **Arutelu**

Euroopas tehtud retinoidikasutajate fototundlikkusuringud on näidanud, et suurenenud tundlikkus päikese suhtes ei ole fotoallergiline reaktsioon, vaid see on mitteklassikaline fototoksiline reaktsioon,

mille sagedus on 5–12% (2, 3). Eestis esines suvekuudel fototoksilist reaktsiooni 4,3%.

Väga väiksest fototoksiliste reaktsioonide esinemise sagedust seostatakse sellega, et akne raviks kasutatav retinoidiannus on fototoksilise reaktsiooni andmiseks liiga väike (5). Isotretinoiiniraviga kaasnevat näo erüteemi (esineb 67%-l haigetest) (6) ei tohiks segamini ajada fototoksilise reaktsiooniga, sest viimane esineb võrdselt nii talvel kui ka suvel, mistõttu arvesse tulevad ka ülejäänud keskkonnaningimused. Ravim leiab kõikjal kasutamist aasta ringi, kuid soovituslikud on alkoholivabad päikesekaitsekreemid suvekuudel või piirkondades, kus päikesekiirgus on intensiivsem.

### **Kokkuvõte**

Isotretinoiini (Roaccutane®) võib kasutada aasta läbi. Harva (4,3%-l juhtudest, arvestades uuringu tulemusi) võib arvestada päikesepõletuselaadse lööbe tekke võimalusega. Soovituslikud on alkoholivabad päikesekaitsekreemid suvekuudel või piirkondades, kus päikesekiirgus on intensiivsem.

**Tänuavaldus.** Täname kõiki uuringus osalenud dermatoveneroloogide.

### Kirjandus

1. Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2004.
2. Angel JC. Physicians' desk reference. 37th ed. Oradell, NJ: Medical Economics Co; 1983. p. 1644.
3. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Pochi PE, Comite H, Exner JH. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2000. p. 554-9.
5. Ferguson J, Johnson BE. Photosensitivity due to retinoids: clinical and laboratory studies. *Br J Dermatol* 1986; 115:275-83.
6. Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ, Pochi PE, Strauss JS. Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:629-38.

### Summary

#### Treatment of acne patients with isotretinoin in summertime in Estonia

The **aim** of the study was to give a survey of the possible phototoxic reactions of isotretinoin in the Estonian climate.

**Subjects and methods.** The study was carried out in 10 centres all over Estonia and 96 patients participated in it. The study lasted from April to September 2005, in the period of maximal (over 6) values of UV indices describing strong solar radiation. Maximal UV indices were measured and obtained from the Institute of Estonian Meteorology and Hydrology.

The inclusion criteria were serious or drug resistant acne, signed informed consent, cooperativeness, absence of mental disorders and alcohol abuse, normal laboratory results, absence of pregnancy and effective contraception, no preceding skin reactions to sun's radiation, wash-out time from previous treatment one week and patient's agreement to use the sun protective spray

with a factor of 30. Once a month (the length of the treatment course was 4-6 months), the patient was to visit the doctor, who documented the dosage, the side effects of treatment and the regularity of using protection against sun's radiation.

**Results.** Phototoxic reactions resembling sunburn occurred in 4.3% of the patients, which is less than described earlier in Europe (5-12%). It is important to distinguish facial erythema from photosensitivity reactions whose common occurrence is 67%.

**Conclusion.** Care should be taken to avoid overexposure to sunlight in all patients. Patients should be encouraged to apply non-alcohol based non-greasy sunscreen over the summer months or when spending significant periods of time in the sunlight, e.g. during skiing.

raudsepp@neti.ee