

**14° Meeting di aggiornamento su acne  
e dermatosi correlate  
Ferrara 2017**

- **Antibiotici sistemici:  
pregi e difetti.**

**Carlo Pelfini**  
**PAVIA**

**cpelfi@tin.it**

**14° Meeting di Aggiornamento su Acne e dermatosi correlate**  
Ferrara Fiere Congressi, 24-25 novembre 2017

Il sottoscritto PELFINI CARLO nato a SONDRIO 04/05/1939 in qualità di moderatore, relatore, formatore, tutor, docente, ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 7 febbraio 2017, per conto dello Studio E.R. Congressi s.r.l. dichiara che negli ultimi due anni non ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

In fede

Data Pavia

Firma \_\_\_\_\_



26/09/2017 \_\_\_\_\_

**PREGI E DIFETTI DEGLI ANTIBIOTICI**  
vanno discussi considerando che il mondo della  
terapia sistemica dell' acne è **cambiato**  
dopo l'individuazione della resistenza agli stessi

- È cambiato perchè **sono cambiati i nostri pazienti**: Presenza di P.acnes resistenti in almeno in uno su 2 dei nostri pazienti
- Resistenza in continuo aumento e proporzionale al numero di prescrizioni **in un determinato ambito**
- **per questo difetto dobbiamo buttare via gli antibiotici?**

**Per fronteggiare questo problema  
sono state formulate 3 proposte,  
dobbiamo discuterle!**

- Scegliere l'antibiotico che induca meno resistenze.
- **Ridurre il tempo di somministrazione**
- Prescrivere le dosi sub-antimicrobiche

# Un difetto: l' induzione di resistenza al P.Acnes indotta dai nostri antibiotici

- Resistenza ai sistemici:  
**eritromicina > tetraciclina > minociclina**  
ai topici: eritromicina  
(crociata con clindamicina)  
**Patel et al. Drugs Dermatol.2010;9(6):655**
- Presenza nei familiari e nei dermatologi
- Presenza ubiquitaria (anche nei non acneici)  
**C. Dessinoti, A. Katsambas**  
*Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance  
in acne  
**Clinics in Dermatology, vol.  
35, (2), 2017, pp. 163**

# Su cosa orientarsi nella scelta?

- **L' eritromicina è da sconsigliarsi**
- Tra le tetracicine la minor induttrice è la minociclina ma sono noti gli effetti collaterali... (vertigini, pigmentazioni, immunopatie)
- **Cunliffe WJ. Minocycline for acne.** Doctors should not change the way they prescribe for acne. **BMJ. 1996 Apr 27;312(7038):1101**
- **Garner et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety.** Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8 **Minocycline, is associated with lupus erythematosus, but the risk is small: 8.8 cases per 100,000 person-years.** La minociclina è ora di seconda intenzione
- **Ricorrere al nuovo?**

# Un difetto: la voglia del nuovo!

## Il ricorrere ai nuovi non ci salva!

- **Pilot Study of Antibiotic resistance in P.Acnes Strains: A Comparison Among Treatment Modalities...**  
**Sardana et al. Indian J Dermatol 2016 61(1):45**  
Of the 52 P. acnes strains isolated (80 patients), high resistance was observed to **AZI (100%)**, **ERY (98%)**, **CL (90%)**, **DOX (44%)**, and **TETs (31%)**. Low resistance to **MINO (1.9%)** and **LEVO (9.6%)**.
- **CONCLUSIONS: High resistance was seen to macrolides-lincosamides (AZI and CL) while MINO and LEVO resistance was low.**

**abbiamo prove che la resistenza ad un antibiotico ne diminuisca l'efficacia?  
Simonart ha analizzato i lavori clinici.**

- **Efficacy of topical clindamycin remained stable during the study period.**

**Simonart, T. and M. Dramaix, Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. Br J Derm, 2005.153(2) 395**

- **There is a gradual decrease in the efficacy of **topical** erythromycin in clinical trials, Simonart et al. , Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. Br J Dermatol, 2008. 158(2): p. 208**
- **Dai lavori esaminati **non** riscontrano una diminuzione di efficacia delle tetracicline.**
- **Differenza coi dati di laboratorio!**



**La resistenza certamente indotta dalla nostra terapia antibiotica è trasmissibile ad altri germi.**

**questi causano altre patologie?**

- **Ci si è impegnati ad accertare se ciò avvenga e si è preso in esame: La patologia delle prime vie aeree, della vescica e dell' intestino**
- **Margolis et al. Antibiotic treatment of acne maybe associated with Arch Dermatol 2005 Objective: determine if use of atb (6 weeks) in acne increases upper respiratory tract infections URTI or urinary tract infections (UTI)**  
**Odds among users is 2.15 times greater than in not users. UTI: no association was noted.**  
**“The true clinical importance of our findings requires further investigation”**
- **Editorial: what are the implications of this study for clinicians ?**  
**The findings do not yet justify a change in current practice !!!**

# La resistenza viene (lentamente) e la resistenza se ne va

- **Secondo una buona ricerca**  
la **MINOR risposta clinica** (correlata a >MIC)  
avviene **SOLO** dopo mesi.  
Leyden e coll. Propionibacterium a. resistance to antibiotics in  
acne patients. J Am Acad Dermatol. 1983 Jan;8(1):41.
- **Toyne et al. P. acnes resistance and antibiotic use in  
patients attending Australian general practice**  
*The Australasian J.Of Dermatology*.2012 53, 2, 106 si ha  
**diminuzione progressiva della**  
**resistenza nel tempo e sua scomparsa**  
**dopo 4 mesi**

# Non cambiare antibiotico!

- **Praticamente: se alla sospensione di un antibiotico all'inizio dell'estate subentra una recidiva in tardo autunno, è verosimile che l'antibio-resistenza sia scomparsa ed è lecito riprendere lo stesso antibiotico**
- **Sconsigliata la rotazione perché è verosimile che anche il nuovo induca resistenza**

# Solo colpa dell' antibiotico

resistenza?

**Eady et al.**

**Br J dermatol.** 1988;118(3):415. **Recalcitrant  
acne vulgaris.**

- **49 out of a total of 610 pat.; 8%.**
- **in 65% of non-responding there was no microbiological abnormality, in 16% Gram-negative folliculitis and 20% carried predominantly antibiotic resistant P.acnes**
- **The majority of non-responders (69%) had an SER above the upper 95% confidence limit. The SER may affect treatment efficacy by influencing the antibiotic concentration within the pilosebaceous ducts.**

# **La scelta dei non induttori di resistenza non deve farci dimenticare il rapporto efficacia/effetti collaterali**

- **Qual è il migliore antibiotico?**
- **PREMETTIAMO CHE MOLTISSIMI STUDI SONO IRRILEVANTI O IMPRESENTABILI NELLA RECENTE EVIDENCE –BASED REVIEW di Bienenfeld et al. (Am J Clin. Dermatol 2017;18 :469) SI PASSA DALLO DI SCREENING DI 556 ALL' ANALISI DI 41 lavori**
  - **I pregi (vale a dire l' efficacia) sono sovrapponibili. Differiscono i difetti.**

# Effetti collaterali da antibiotici

non contemplati roxitromicina e faropemen

(studi limitati) minociclina già citata.

da Bienenfeld et al. Am J Clin. Dermatol 2017;18 :469, modificata.

EFFETTI collaterali	Disturbi gastroenterici	Fotosensibilità	Candidiasi vaginale	Anomalia conduzione	Pseudotumor cerebri	Epatotossicità
<b>ANTIBIOTICI</b>						
doxiciclina	++	++	+		+	+
limeciclina metaciclina	+	+			+	
azitromicina	+			+		
eritromicina	+			+		
tetraciclina	++	+	+		+	

## **Dopo il discorso resistenza ed efficacia...**

- **Perché la monoterapia va esclusa?**
- **I tempi di somministrazione sono cambiati?**
- **La pulsata ha ragione d'essere?**
- **Le basse dosi sono utili?**

**Per non indurre resistenza seguiamo con buon senso le linee guida EU (Nast, Dréno, Bettoli et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 26 Suppl 1:1)- e)-**

- **divieto di usare antibiotici in monoterapia**
- **Associare agli antibiotici BPO e/o retinoidi.**
- **Due ragioni per abbinarli: contrastano l' induzione di resistenza, aumentano l' efficacia della terapia**
- Mean numbers of P.acnes were significantly reduced after 2 days' treatment with BPO.  
**Bojar et al. Br J Dermatol. 1995 Feb;132(2):204.**
- Treatment with BPO 5%/clindamycin 1% significantly (P<.001) reduced P acnes (91% inhibition) 24 hours after application. **Leyden JJ. Cutis. 2002;69(6):475**



# Come lavorano tutti gli antibiotici nell' acne?

- **Azione antimicrobica diretta sul P. acnes.**
- **Inibizione della crescita e della produzione dei mediatori proinfiammatori del P.acnes**
- **Modulazione dell' immunità non specifica o innata e della risposta immune cellulo mediata. (es. produzione di citochine)**
- **Murata K, Tokura Y.J UOEH. 2007 Mar 1;29(1):63. Anti-microbial therapies for A.V. anti-inflammatory actions of anti-microbial drugs.**

# Le tetracicline: una marcia in più!

- **Tutte le azioni precedenti e**
- **Inibizioni degli enzimi destruenti i tessuti (collagenasi e metalloproteinasi).  
Possibile attività antiossidante**
- **Webster et al. Arch Dermatol. 1994 Jun;130(6):748  
Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines**
- **Tetracycline, doxycycline, minocycline,  
produced dose-dependent inhibition  
of the granuloma model**
- **Sapadin et al. J Am Acad Dermatol 2006; 54:258  
Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. Monk et al.. Pharmacol Res. 2011;63(2):130  
Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology.**

# Ma non aspettiamoci miracoli!

- Degitz K, Ochsendorf F. Pharmacotherapy of acne. Expert Opin Pharmacother. 2008 ;9(6):955.

risposta delle tetracicline a 3 mesi:  
lesioni infiammatorie 50-65%  
non infiammatorie 20-34%

- Goulden et al. **Post-adolescent acne:**

82% di mancate risposte anche a più cicli di antibiotici in dosi e tempi adeguati  
Br J Dermatol. 1997 Jan;136(1):66-70

**Associare, associare e ancora associare!**

**BPO e retinoidi per tutto il periodo degli antibiotici ed oltre (mantenimento).**

# ... e se invece ricorressimo agli antibiotici in alte dosi?

- **Goulden et al. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne.**  
Br J Dermatol. 1996 ;134(4):693.
- **200vs100mg: Pigmentation** was the only side-effect found to be significantly increased in patients taking higher doses of minocycline.
- (non sono considerati gli effetti sistemici)
- **Che dire delle “Subantimicrobial-doses”** Non essendo battericide non fanno emergere ceppi di P.Acnes resistenti alla terapia. Solo azione anti-infiammatoria.

Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J,  
Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R.  
**Effects of subantimicrobial-dose doxycycline  
in the treatment of moderate Acne.**  
**Arch Dermatol. 2003;139(4):459**

**N = 51 reduction in inflammatory lesions  
(6 m) was 50% in doxycycline group  
and 30% in the placebo,**

- **Drs Skidmore, Walker, Thomas, and Leyden are on the Scientific Advisory Board of CollaGenex and have received consulting fees for their work in this capacity. Dr Bradshaw has received consulting fees from CollaGenex. Messrs Powala and Ashley are employees of CollaGenex.**

# Due studi dubbi

- **Parish et al.. The treatment of acne vulgaris with low dosage doxycycline. N° 11  
Acta Dermatovenerol Croat. 2005;13(3):156**
- **Toossi et al. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne.  
J Drugs Dermatol. 2008;7(12):1149-  
84% reduction of papules and 90% of pustules  
Equivalenza tra 20+20mg e 100mg**
- **Studio inconclusivo secondo Hywell e Ingram  
Trials. 2010 12;11:77. NHS 2009 evidence on  
A.V..**

**Efficacy and safety of subantimicrobial dose, ....  
doxycycline 40 mg vs doxycycline 100 mg  
vs placebo for the treatment of inflammatory lesions in  
moderate and severe acne: a randomized, double-blinded, study.**

**J Drugs Dermatol. 2015;14:581-**

**. N: 662; 16 weeks: MR-DC 40 mg demonstrated  
comparable efficacy and superior safety to DC  
100 mg.**

- *A. Moore ,a M. Ling ,b A. Bucko,c V. Manna,d M. Rueda,e*
- **aArlington Research Center, Arlington, TX; Baylor University  
Medical Center, Dallas TX, University  
b MedaPhase, Inc., Newnan, GA  
c Academic Dermatology Associates, Albuquerque,  
dGalderma R&D Inc., Princeton, NJ  
eGalderma Laboratories, L.P., Fort Worth, TX.**

**dagli USA Zaenglein e altri 22 dermatologi.**

**J Am Acad Dermatol. 2016 74(5):945-**

**Guidelines of care for the management of acne**

- **“...attempts to limit antibiotic use revolve around different dosing recommendations, such as pulse dosing and submicrobial dosing.**

**No alternate dosing routines consistently appear superior to standard dosing.”**



**Resistenza non indurla **riducendo i tempi****  
**d'impiego? Global Alliance to Improve Outcomes in**  
**ACNE. J Am Acad Derm. 2009. Nast et al. J Eur Acad Dermatol**  
**Venereol. 2012 26**

- **invito ad interrompere a 3mesi**
- **Oltre 3 mesi ? SAGGI O AVVENTATI ?**
- **Già dissentivano le linee guida canadesi J Cutan Med Surg 2000 (4)s4-2 : 6-8 mesi per l'antibiotico**
- **Guidance on the diagnosis and clinical management of Acne. Archer et al. Clin Exp Dermatol. 2012;37 Suppl 1:1 Br.Assoc. of Dermatol. Royal College of Practitioners**  
**“La terapia antibiotica orale è prescritta in associazione con la terapia topica per 6 mesi. Miglioramento ottenibile: 20% entro 2 mesi, 80% entro 6 mesi.”**

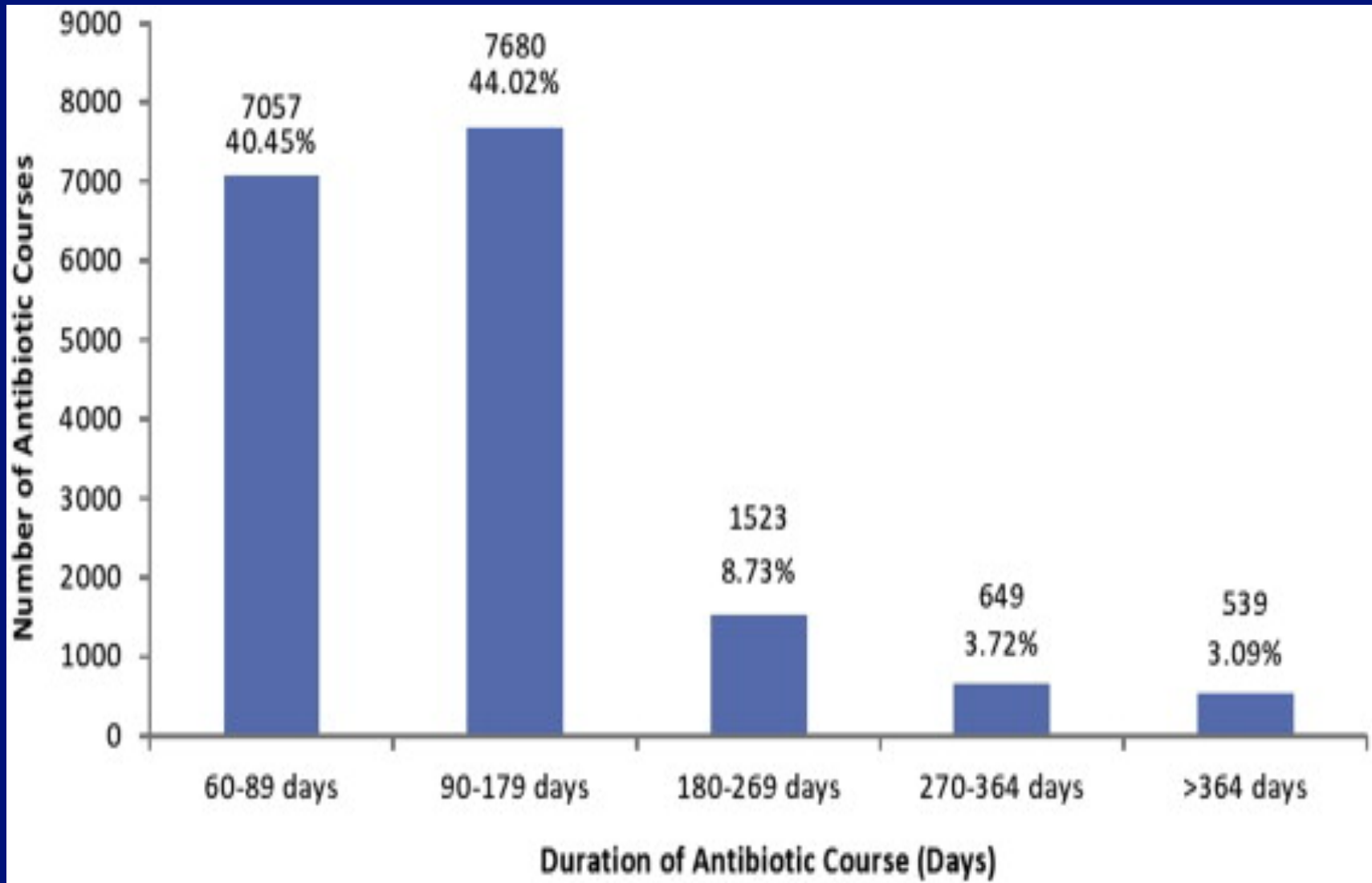
# Per quanto tempo li usano gli altri?

## Inaspettate risposte da UK e dagli USA

- **UK. Whitehouse et al. Oral antibiotics for acne: are we adopting premium use? British Association of Dermatologists' Annual Conference. July 2016.**  
The mean duration of antibiotic use was **305.3 days**.  
The longest duration for a single antibiotic was 1230 days
- **USA: Lee et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):70-6..**  
**A retrospective analysis of the duration of oral antibiotic therapy.**
- The mean course (N=30000) duration was **129 days**.

**Straight et al. J Am Acad Dermatol. 2015;72(5):822**

## **Duration of oral antibiotic therapy for adult acne: a retrospective analysis investigating adherence to guideline**



# Per quanto tempo negli USA, prima dell' isotretinoina? **Uso sorprendente**

- Nagler et al. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy... J Am Acad Derm.2016;74(2):273
- 155 patients prescribed IT during 2005 to 2014. The average duration of use was **331.3** days  
In **15.3%** prescribed for 3 m. or less, **64.2%** for 6 or more, **33.6%** for 12 or longer.

**Suggerimento: usarli due mesi poi valutare.**  
**Qualora non vi sia assolutamente risposta alla terapia antibiotica**  
si passi ad isotretinoina e/o ad estro-progestinici

**dagli USA Zaenglein e altri 22 dermatologi.**

**J Am Acad Dermatol. 2016 74(5):945-**

## **Guidelines of care for the management of acne**

- **the work group's consensus agrees there are a subset of patients for whom alternative therapies are inappropriate and who may require a longer course of antibiotics even while taking topical medications.**
- **Topical therapies can accomplish continued efficacy months after the discontinuation of systemic antibiotics. Such maintenance is paramount to reducing antibiotic resistance.**

# DISCUSSE LE 3 PROPOSTE SIAMO ALLE CONCLUSIONI

- Scegliere l'antibiotico che induca meno resistenze: **POSSIBILE**
- **Ridurre il tempo di somministrazione: CONSIDERARE LE MOLTISSIME ECCEZIONI**
- Prescrivere le dosi sub-antimicrobiche: **COSA MOLTO CRITICATA**