



Wat is de waarde van topische geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies voor de behandeling van acne vulgaris?

Referentie

Yuan Y, Wang Y, Xia J, et al. Topical, light-based, and complementary interventions for acne: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD014918

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van topische geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies voor de behandeling van acne vulgaris en gerelateerde huidcomplicaties?

Achtergrond

Acne vulgaris is een chronische aandoening van de talgklierfollikels van de huid, komt vooral voor in de leeftijdscategorie van 15 tot 24 jaar en kan de levenskwaliteit en het mentale welzijn negatief beïnvloeden. De pathogenese van acne berust op vier pijlers: seborree (overproductie van sebum), folliculaire hyperkeratose (overproductie van huidcellen), microbiële kolonisatie en inflammatie. Comedonen (een propje van huidcellen en sebum), zichtbaar als witte of zwarte puntjes, moeten steeds aanwezig zijn om van acne te kunnen spreken. Afhankelijk van de mate van inflammatie onderscheidt men puur comedonale van milde tot ernstige papulopustuleuze acne. De behandeling van acne wordt afgestemd op deze indeling. Zo wordt voor comedonale acne en milde tot matige papulopustuleuze acne een topische behandeling met benzoylperoxide, een topisch retinoïd (adapaleen) of azelaïnezuur in monotherapie of in combinatietherapie aanbevolen. Bij matige tot ernstige vormen van acne kunnen orale retinoïden voorgeschreven worden (1). Na duiding van een enkelblinde studie besloten we in Minerva dat de effectiviteit van benzoylperoxide 5% (al dan niet geassocieerd met lokaal erythromycine) voor lichte tot matige acne vergelijkbaar was met andere antibacteriële behandelingen (2,3). Naar aanleiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration bespraken we in Minerva ook het nut van een orale behandeling (4,5). Hieruit bleek dat er geen verschil bestaat tussen gemiddeld 20 weken behandeling met oraal isotretinoïne versus antibiotica gecombineerd met een topische behandeling voor de vermindering van inflammatoire letsels bij personen met matige tot ernstige acne. Recent verscheen een Cochrane systematische review over het nut van topische geneesmiddelen voor de behandeling van acne (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review van systematische reviews.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Epistemonikos, MEDLINE en Embase via Ovid; tot 2 december 2021
- literatuurlijsten van geselecteerde systematische reviews
- geen restrictie in taal of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: systematische reviews van gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van topische geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies onderzochten voor de behandeling van acne vulgaris
- exclusiecriteria: systematische reviews met een hoog risico van bias volgens de **ROBIS-tool**
- wanneer systematische reviews inhoudelijk overlappen, selecteerde men de meest recente Cochrane systematische review tenzij er een recentere niet-Cochrane systematische review van hoge kwaliteit bestond; bij afwezigheid van een Cochrane systematische review over een bepaalde behandeling selecteerde men de systematische review van de hoogste kwaliteit
- uiteindelijke selectie van 6 systematische reviews (5 Cochrane en 1 niet-Cochrane), samen goed voor 312 RCT's met parallelle groepen (N=241), 'split-face'* design (N=66), 'split-back'* design (N=2), zowel split-face- als split-back-design (N=1) en cross-over-design (N=1); een derde van de geïncludeerde RCT's was multicenter.

*waarbij men het product aanbrengt op de helft van het gezicht of de rug.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, etniciteit en zorgsetting, met een diagnose van milde, matige of ernstige acne vulgaris, gebaseerd op een classificatiesysteem of ingeschat door een zorgverlener; men includeerde ook personen met huidcomplicaties van acne zoals hypertrofische en atrofische littekens en keloïd
- uiteindelijk includeerde men 40 910 deelnemers met acne uit 275 RCT's (4 systematische reviews) en 1 316 deelnemers met acne-littekens uit 37 RCT's (2 systematische reviews); deelnemers waren tussen 10 en 59 jaar oud met een gemiddelde leeftijd van 18 tot 30 jaar; in vier systematische reviews includeerde men RCT's met alleen vrouwelijke deelnemers en in drie systematische reviews includeerde men RCT's met alleen mannelijke deelnemers; de meeste studies vonden plaats in Noord-Amerika, Azië en Europa; ze werden uitgevoerd in verschillende zorgsettings (klinieken, ziekenhuizen, onderzoekscentra, universitaire instellingen, afdelingen voor dermatologie of interne geneeskunde, huisartspraktijken, gezondheidscentra voor studenten, nationale medische instituten en medische centra).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verbetering van de ernst van acne, gedefinieerd als een afname van het totale aantal letsels en van het aantal inflammatoire en niet-inflammatoire letsels afzonderlijk, uitgedrukt in gemiddelde daling van het aantal letsels (MD) of in gemiddeld verschil in procentuele daling van het aantal letsels (MD) ten opzichte baseline of in verschil in kans op 50% daling van het aantal letsels (RR) ten opzichte van baseline
 - percentage deelnemers met minstens één ernstig ongewenst effect, gedefinieerd als overlijden, hospitalisatie, miskraam, foetale misvorming of blijvende schade
- secundaire uitkomstmaten: verbetering van de ernst van acne op een subjectieve schaal (Likert schaal) ingevuld door deelnemers of door onderzoekers, levenskwaliteit, frequentie van ernstige en minder ernstige ongewenste effecten.

Resultaten

De geïncludeerde systematische reviews samen vergeleken 121 preparaten of combinaties van preparaten met placebo/geen behandeling of andere preparaten. Het is onmogelijk om ze allemaal weer te geven in deze samenvatting. We hebben ons daarom beperkt tot preparaten en combinatiepreparaten die volgens BCFI (7) beschikbaar zijn op de Belgische markt. Ook de resultaten over lichttherapie voor acne en over chemische peeling en laserbehandeling voor littekens van acne waren te uitgebreid om hier samen te vatten. Voor een uitgebreid overzicht van alle resultaten verwijzen we naar de Cochrane-review zelf (6).

- voor de primaire uitkomstmaten:

- benzoylperoxide
 - versus placebo of geen behandeling na 12 weken: minder letsels (MD -16,14 met 95% BI van -26,51 tot -5,78; $I^2 > 75\%$), niet-inflammatoire letsels (MD -9,69 met 95% van -15,08 tot -4,29; $I^2 = 66,55\%$) en inflammatoire letsels (MD -6,12 met 95% BI van -11,02 tot -1,22; $I^2 = 89,92\%$) (N=2, n=1 012) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische retinoïden (adapaleen) na 12 weken: meer letsels (MD 10,8 met 95% van 3,38 tot 18,22; N=1, n=205), zonder verschil in aantal niet-inflammatoire en inflammatoire letsels afzonderlijk (N=1, n=142) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische antibiotica (clindamycine) na 12 weken: geen verschil in totaal aantal letsels, niet-inflammatoire en inflammatoire letsels (N=1, n=641) (zeer lage zekerheid van bewijs)
- azelaïnezuur
 - versus placebo na 12 weken: meer kans op een >50% vermindering van inflammatoire (RR 10 met 95% BI van 1,41 tot 70,99; N=1, n=40) en niet-inflammatoire letsels (RR 2,75 met 95% BI van 1,05 tot 7,20; N=1, n=40) (lage zekerheid van bewijs)
 - versus geen behandeling na 12 weken: meer procentuele daling van het aantal letsels (MD 16,08 met 95% BI van 14,56 tot 17,60; N=1, n=87) en niet-inflammatoire letsels (MD 13,67 met 95% BI van -11,59 tot 15,75; N=1, n=87) ten opzichte van baseline (lage zekerheid van bewijs)
 - versus benzoylperoxide na 8 weken: geen verschil in aantal inflammatoire en niet-inflammatoire letsels (N=1, n=42) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische retinoïden (adapaleen) na 8 weken: geen verschil in aantal inflammatoire en niet-inflammatoire letsels (N=1, n=43) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische antibiotica na 12 weken: geen verschil in procentuele daling van het aantal niet-inflammatoire letsels versus clindamycine (N=1, n=88) (zeer lage zekerheid van bewijs), maar wel meer afname van het aantal niet-inflammatoire letsels versus erythromycine (MD -2,07 met 95% BI van -2,25 tot -2,25; N=1, n=66)
- geen gegevens beschikbaar voor de combinatie benzoylperoxide plus topische antibiotica ten opzichte van placebo of geen behandeling, voor topische retinoïden ten opzichte van placebo of geen behandeling, voor topische retinoïden ten opzichte van topische antibiotica
- geen gegevens over ernstige ongewenste effecten

- voor de secundaire uitkomstmaten:

- benzoylperoxide
 - versus placebo of geen behandeling: na 12 weken was er geen statistisch significant verschil in inschatting van verbetering door de deelnemers (N=2, n=1 073) (zeer lage zekerheid van bewijs), maar schatten de onderzoekers wel meer verbetering in (RR 1,77 met 95% van 1,37 tot 2,28; N=6, n=4 110; $I^2 > 50\%$) (zeer lage zekerheid van bewijs); na 12 weken was er in vergelijking met placebo een toename in mildere ongewenste effecten (RR 1,46 met 95% van 1,01 tot 2,11; N=13, n=4 287) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische retinoïden: na 12 weken was er geen verschil op het vlak van inschatting van verbetering door de deelnemers (N=1, n=240) (lage zekerheid van bewijs), noch door de onderzoekers (N=2, n=2 277) (lage zekerheid van bewijs) en was er geen verschil in mildere ongewenste effecten (N=5, n=2 842) (lage zekerheid van bewijs)
 - versus topische antibiotica: na 12 weken was er geen verschil in ingeschatte verbetering door de deelnemers (N=1, n=240) (lage zekerheid van bewijs) en de onderzoekers (N=2, n=2 277) (zeer lage zekerheid van bewijs), noch in aantal mildere ongewenste effecten (N=5, n=2842) (lage zekerheid van bewijs)
- azelaïnezuur
 - versus placebo na 12 weken: meer verbetering ingeschat door de onderzoekers (RR 1,64 met 95% BI van 1,00 tot 2,67; N=1, n=92), maar ook meer mildere ongewenste effecten

- zoals schilfering, vettigheid, jeuk, erytheem, droogheid en branderigheid) (zeer lage zekerheid van bewijs)
- versus geen behandeling na 12 weken: geen verschil in ingeschatte verbetering door de deelnemers (N=2, n=171), maar wel meer mildere ongewenste effecten (zeer lage zekerheid van bewijs)
- versus benzoylperoxide na 16 weken: minder ingeschatte verbetering door onderzoekers (RR=0,84 met 95% BI van 0,74 tot 0,96) en deelnemers (RR 0,82 met 95% BI van 0,72 tot 0,95) (N=1, n=351) (matige zekerheid van bewijs), maar wel minder vervelling (RR=0,25 met 95% BI van 0,08 tot 0,73), zonder verschil in branderigheid en roodheid (N=1; n=351) (lage zekerheid van bewijs)
- versus topische retinoïden (adapaleen) na 12 weken: geen verschil in ingeschatte verbetering door deelnemers, noch in mildere ongewenste effecten (N=1, n=55)
- versus topische antibiotica: geen verschil in ingeschatte verbetering door deelnemers en onderzoekers (N=1, n=229), noch in aantal mildere ongewenste effecten (N=1, n=100) na 16 weken voor clindamycine (lage zekerheid van bewijs); geen verschil in ingeschatte verbetering door de deelnemers noch in aantal mildere ongewenste effecten ten opzichte van erythromycine (N=1, n=66)
- benzoylperoxide + adapaleen
 - versus placebo of geen behandeling: na 12 weken statistisch meer subjectieve verbetering ingeschat door de deelnemers (RR 1,25 met 95% BI van 1,09 tot 1,44; N=2, n=1102), maar ook meer mildere ongewenste effecten (RR 4,60 met 95% BI van 2,42 tot 8,75; N=4, n=1628) (zeer lage zekerheid van bewijs)
 - versus adapaleen alleen: geen verschil in mildere ongewenste effecten (N=1, n=149) (zeer lage zekerheid van bewijs).

Besluit van de auteurs

Dit overzicht vat de evidentie van topische therapie, fototherapie en alternatieve therapie voor acne en acnelittekens samen. De RCT's en systematische reviews over acne en acnelittekens hebben beperkingen (lage methodologische kwaliteit). Het bewijs van topische retinoïden en antibiotica kon niet gepoold worden wegens een gebrek aan systematische reviews van hoge kwaliteit. Verder onderzoek zou zeker moeten focussen op pooling van gegevens van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van acne, alsook op complicaties van acne.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Met deze systematische review van systematische reviews, ook wel een umbrella review genoemd, trachtten de onderzoekers alle beschikbare RCT's over topische behandelingen voor acne te capteren. Minstens twee auteurs waren betrokken bij de screening van systematische reviews, de data-extractie, de methodologische beoordeling met de **ROBIS-tool** en de toekenning van GRADE. Bij een meningsverschil werd een derde onderzoeker betrokken. Men ging op een correcte manier om met systematische reviews die inhoudelijk overlappen. Slechts twee van de zes systematische reviews includeerden twee studies die met elkaar overlappen. Men koos ervoor om de meer uitgebreide data van één van de twee systematische reviews te gebruiken. Dankzij deze manier van werken is het dubbel includeren van originele studies uitgesloten.

Van de 47 systematische reviews die beoordeeld werden met de ROBIS-tool werden er 41 uitgesloten wegens een globaal hoog risico van bias. Voor 62% van de systematische reviews was er een onduidelijk of hoog risico van bias op vlak van inclusiecriteria (onduidelijk geformuleerd en/of irrelevante restricties). 65% had een hoog risico van bias voor de identificatie en de selectie van studies omdat de literatuurzoektocht zich beperkte tot het raadplegen van databanken. Voor 23% was er een hoog risico van bias op vlak van data-extractie en *critical appraisal* van geïncludeerde studies. Tot slot had ongeveer 18% een onduidelijk risico en de andere uitgesloten systematische

reviews een hoog risico van bias op vlak van data-analyse. De zes geïnccludeerde systematische reviews hadden voor alle domeinen een laag risico van bias.

Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de afzonderlijke RCT's gebruikten alle geïnccludeerde systematische reviews de Cochrane RoB 1-tool. Voor sommige vergelijkingen kon men de GRADE-evaluatie van de originele systematische reviews niet extrapoleren naar de 'nieuwe' meta-analyse. In dat geval baseerden de onderzoekers zich op de gegevens van de originele systematische reviews om voor deze vergelijkingen een nieuwe GRADE toe te kennen. De zekerheid van bewijs werd door de onderzoekers van de umbrella review vaak gedowngraded wegens onnauwkeurige resultaten (met brede betrouwbaarheidsintervallen) van de betrokken RCT's, wat op zich dan weer het gevolg was van beperkte steekproefgroottes. Voor heel wat RCT's bestond er ook veel onduidelijkheid over het risico van selectiebias omdat het randomisatieproces en de blinding van de toewijzing onvoldoende beschreven werden. Ook performance- en detectiebias was voor veel RCT's onduidelijk tot zelfs hoog wegens onvoldoende blinding van respectievelijk deelnemers en effectbeoordelaars.

Bespreking van de resultaten

De overvloed aan resultaten maakt het moeilijk om de balans tussen voordelen en nadelen van de verschillende mono- en combinatiepreparaten tegenover elkaar af te wegen. Alle resultaten worden in de oorspronkelijke umbrella review beschreven, maar de reviewers leggen toch vooral de nadruk op de resultaten van topisch benzoylperoxide, mogelijk omdat dit product als eerste keuze door NICE aanbevolen wordt (7). Wij hebben ervoor gekozen om deze selectie uit te breiden naar alle preparaten en combinatiepreparaten die volgens BCFI beschikbaar zijn in België (8).

Wat weten we over monopreparaten?

In vergelijking met placebo of geen behandeling doen zowel topisch benzoylperoxide als azelaïnezuur het aantal niet-inflammatoire en inflammatoire letsels dalen. Voor beide preparaten werd ook een globale verbetering van acne ten opzichte van placebo of geen behandeling ingeschat door de onderzoekers. Door een lage tot zeer lage zekerheid van het bewijs blijft het effect van benzoylperoxide en azelaïnezuur ten opzichte van placebo of geen behandeling echter onduidelijk. Het is bovendien onduidelijk in hoeverre er een klinisch relevant verschil in effectiviteit bestaat tussen beide preparaten onderling en in vergelijking met topische retinoïden of topische antibiotica. Door een gebrek aan studiegegevens weten we niet of topische antibiotica en topische retinoïden beter zijn dan placebo of geen behandeling. Ook weten we niet of er een verschil bestaat in effectiviteit tussen topische retinoïden en topische antibiotica.

Wat weten we over de combinatiepreparaten?

Uit de gegevens kunnen we afleiden dat de combinatiepreparaten over het algemeen effectiever waren dan de monopreparaten. Zo gaf benzoylperoxide en adapaleen (een topisch retinoïd) na 12 weken meer subjectieve verbetering dan adapaleen alleen. Hetzelfde stelde men vast voor de combinatie van benzoylperoxide en clindamycine ten opzichte van clindamycine alleen. Hoewel niet verkrijgbaar in België geven we dit resultaat toch omdat we reeds vroeger een studie duidden die aantoonde dat de associatie van clindamycine 1,2% met benzoylperoxide 2,5% een gunstig effect had bij de behandeling van acne (9,10).

Behalve het feit dat we op basis van deze umbrella review niet kunnen bepalen welke topische behandeling nu het meest effectief en veilig is, moeten we ook benadrukken dat een aantal belangrijke elementen wat betreft de behandeling van acne ontbreken. Zo houdt men nergens rekening met de ernstgraad van acne. Nochtans wordt aanbevolen om de behandelstrategie af te stemmen op deze parameter (GRADE 1A-aanbeveling) (1). Ook kunnen we de klinische relevantie van de resultaten zelf in vraag stellen. Men keek immers vooral naar 'aantal letsels' en 'verbetering' in plaats van 'volledige opklaring van acne'. En is dat laatste nu net niet wat de patiënt het meest interesseert? In dat verband is het evenmin duidelijk in welke mate de effecten op langere termijn zullen aanhouden, eventueel na het stoppen van de therapie: hoe snel treedt er herstel op?; hoe lang

moet de therapie worden verdergezet om herval te voorkomen? Op alle deze vragen krijgen we geen antwoord.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de behandeling van comedonale acne wordt als eerste keuze topisch benzoylperoxide, topisch retinoïd (adapaleen) of azelaïnezuur in monotherapie aanbevolen (GRADE 1A). Bij onvoldoende werkzaamheid wordt als tweede keuze een topisch combinatieproduct (van bovenstaande producten) aanbevolen (GRADE 1A). Voor de behandeling van milde tot matige papulopustuleuze acne wordt een topisch combinatieproduct (van bovenstaande producten) aanbevolen (GRADE 1A). Bij ernstige papulopustuleuze acne kunnen orale antibiotica (doxycycline, lymecycline, minocycline), steeds in combinatie met een topisch niet-antibiotisch product (van bovenstaande producten) (GRADE 1A) worden aanbevolen of kan men oraal isotretinoïne opstarten (GRADE 1A). Na een succesvolle inductietherapie wordt best gestart met een onderhoudsbehandeling om de kans op recidief te verminderen (GRADE 1A). Hiervoor kan adapaleen in monotherapie bij milde tot matige acne (GRADE 1A) of de combinatie van adapaleen en benzoylperoxide bij ernstige vormen van acne (GRADE 1A) gebruikt worden (1).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde Cochrane systematische review van vijf originele Cochrane systematische reviews en een andere systematische review vond voor geen enkele topische behandeling bewijs van hoge kwaliteit over de werkzaamheid voor de behandeling van acne. Op basis van deze umbrella review is het dan ook niet mogelijk om de voor- en nadelen van de verschillende mono- en combinatiepreparaten tegenover elkaar af te wegen.

Referenties

1. Koeck P, Gérmonpré S, Dewachter J, Lambert J. Acne. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, gevalideerd: 1/03/2017. Ebpracticenet: bijgewerkt door producent: 25/04/2017.
2. Chevalier P. Antibacteriële behandeling van acne. *Minerva* 2005;4(8):133-5.
3. Ozolins M, Eady E, Avery A, 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;364:2188-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17591-0
4. Coussens E. Wat is de plaats van oraal isotretinoïne in de behandeling van acne vulgaris? *Minerva* 2019;18(10):113-7.
5. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
6. Yuan Y, Wang Y, Xia J, et al. Topical, light-based, and complementary interventions for acne: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD014918
7. National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management. NICE Guideline. [NG198] Published: 25 June 2021. Last updated: 07 December 2023.
8. Acne. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, juli 2025.
9. Chevalier P. Acne: benzoylperoxide, clindamycine of beide? *Minerva* 2009;8(5):70.
10. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:792-800. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.06.040