



# Cystic fibrosis en acne:

## Isotretinoïne weldaad of kwalijk effect op longfunctie?

L.C.J. van Delft<sup>1</sup>, F.S. van Leersum<sup>2</sup>, G.G.U. Rohde<sup>3</sup>, P.M. Steijlen<sup>4</sup>

Door verbeterd management van cystic fibrosis (CF) zullen adolescente patiënten vaker vragen om behandeling van onschuldiger aandoeningen zoals acne. Acne is een veelvoorkomende aandoening met mogelijk grote cosmetische, en daardoor psychische, impact op patiënten. Anti-inflammatoire therapie met antibiotica is meestal niet wenselijk bij CF-patiënten vanwege het mogelijk induceren van resistentie. Behandeling met isotretinoïne, een systemisch vitamine A-zuurderivaat, zou de volgende stap zijn. De bijwerkingen van isotretinoïne, waaronder huid- en slijmvliesuitdroging, zouden theoretisch gezien de reeds droge slijmvliesen van CF-patiënten nadelig kunnen beïnvloeden. We presenteren hier de behandeling van acne vulgaris bij een patiënt met CF en bespreken de literatuur over de positieve effecten van isotretinoïne op acne én CF.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 23-jarige man met CF consulteerde ons op verzoek van zijn longarts. Hij had een matig tot ernstige acne vulgaris bestaande uit comedonen en pustels op zijn bovenrug, wangen en voorhoofd met tevens atrofische – *ice-pick* – littekens. Eerdere behandeling bestond uit huidreiniging door huidtherapeuten. Zijn huisarts stelde systemische antibiotica (doxycycline) voor ter reductie van de ontstekingscomponent van zijn acne. Aangezien de patiënt reeds twee verschillende profylactische antibiotische middelen (azithromycine en tobramycine) gebruikte voor zijn CF, verwees de behandelend longarts hem naar de afdeling dermatologie voor andere behandelopties dan antibiotica. CF-patiënten zijn vatbaarder voor het ontwikkelen van een longontsteking. Gebruik van een derde antibioticum zou resistentie in de hand kunnen werken, wat mogelijk adequate antibiotische behandeling in de toekomst bemoeilijkt.

De patiënt wenste toch behandeling gezien de ernst van zijn acne met littekenvorming en de daarmee gepaard gaande cosmetische bezwaren. Er werd gezocht naar adequate therapie. Er werd gestart met isotretinoïne eenmaal daags 30 mg (0,40 mg/kg/dag), deze dosis bleef gedurende de gehele behandeling gelijk. De patiënt werd reeds gesuppleerd met vitamine A (AquADEKS<sup>®</sup>) zoals bij CF-patiënten vaak het geval is. De longarts was bij het gehele behandeltraject betrokken om onder andere de longfunctie en de serumwaarde vitamine A te controleren. Er werd gedurende acht maanden behandeld om een cumulatieve dosis van 7200 mg isotretinoïne te bereiken, hetgeen resulteerde in een complete langdurige remissie van de acne. De patiënt ervoer de gebruikelijke bijwerkingen zoals droge

lippen en huid. Symptomatische behandeling daarvan bestond uit emolliëns. De *Forced Expiratory Volume* in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) (88%) bleef stabiel, er werd geen hypovitaminose A gezien en we objectiverden geen systemische bijwerkingen zoals dyslipidemie of leverfunctieafwijkingen. Ook na stoppen van de behandeling bleef de patiënt langdurig klachtenvrij.

### BESPREKING

Acne is een veelvoorkomend huidprobleem dat door cosmetische bezwaren en een grote psychische impact de kwaliteit van leven van patiënten kan verminderen. [1] Reguliere behandeling met antibiotica is bij CF-patiënten niet wenselijk doordat resistentie geïnduceerd kan worden. [2-4] Er worden in de literatuur echter positieve effecten van isotretinoïne op acne én CF beschreven.

CF is een zeldzame, doch de meest voorkomende, autosomaal recessieve aandoening (1 op 2.500 pasgeborenen) waaraan op dit moment in Nederland 1.530 patiënten lijden. [3] Een mutatie in het *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR)-gen – die codeert voor het gelijknamig eiwit – leidt tot een afwijkend transport van chloride in slijmproducerende cellen. Dit resulteert in secretie van dik taai slijm in de longen, afwijkingen in onder andere de pancreas en verhoogde zoutconcentratie van zweetkliersecretie. Patiënten kunnen afwijkingen hebben in meerdere orgaansystemen. [5] De behandeling van een matig-ernstig acne met een duidelijke inflammatoire component bestaat uit de toepassing van orale antibiotica. Indien het acnebeeld ernstig is, het veel littekens veroorzaakt, eerdere behandelingen onvoldoende effectief zijn of antibiotica geen optie is, wordt isotretinoïne met succes ingezet. [5]

<sup>1</sup> Anios dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>2</sup> Aios dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>3</sup> Longarts, afdeling longgeneeskunde, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>4</sup> Dermatoloog, Maastricht UMC+; GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht

Isotretinoïne, ook wel *13-cis-retinoic acid*, is een synthetisch vitamine A-zuurderivaat. Behandeling met isotretinoïne resulteert in apoptose en celcyclusarrest van talgproducerende cellen in talgklieren. [6] Dit resulteert in reductie van talgklier-grootte en verminderde talgproductie. Een gevolg hiervan is verminderde folliculaire keratinisatie en hiermee verminderde vorming van microcomedonen. Tevens werkt het anti-inflammatoir door *Propionibacterium acnes*-suppressie. [6] Bekende bijwerkingen van dit medicijn zijn vergelijkbaar met symptomen van hypervitaminose A zoals uitdroging van de huid, ogen en slijmvliezen. Het effect van isotretinoïne is 'peelend'; het stratum corneum wordt dunner en de barrière-functie vermindert wat droogheid van huid en slijmvliezen, schilfering en bijbehorende jeuk veroorzaakt. Verder kunnen ook spier- en gewrichtspijn optreden. [6] Mogelijk leidt een verminderde activiteit van apolipoproteïne E tot een stijging van serumwaarden triglyceriden door verminderde klaring hiervan. Ook worden bij een deel van de patiënten (reversibele) verhoogde levertransaminasen gevonden; de etiologie hiervan is nog onbekend. [7,8]

Tijdens het opstellen van het behandelplan werden zorgen geuit over de mogelijk nadelige gevolgen van de slijmvliesuitdroging op de pulmonale conditie en het vitamine A-level van bovengenoemde patiënt. Er wordt in recente literatuur invloed van isotretinoïne op mucociliair transport beschreven waaronder verlenging van de nasale mucociliaire klaring, vermindering van aantal plaveiselcellen in het nasale slijm en verhoging van het neutrofielenaantal en reactieve veranderingen in respiratoire mucosa na drie maanden isotretinoïne-behandeling. In deze studies werd echter geen effect op *Forced Vital Capacity* (FVC) en FEV<sub>1</sub> gevonden. [9,10]

Literatuuronderzoek naar het gebruik van isotretinoïne bij CF-patiënten liet echter positieve effecten op CF-gerelateerde klachten zien. Buckley et al. beschrijven een 15-jarige CF-patiënt met een voorgeschiedenis van multipale longontstekingen. Tijdens zijn acnebehandeling met isotretinoïne bleek hij geen longinfecties doorgemaakt te hebben. Zijn acne ging in remissie, maar recidiveerde later. Tijdens de tweede isotretinoïnekuur kreeg hij wederom geen nieuwe longontstekingen en verminderde zijn bronchopulmonale secretie. [11] Onze patiënt verkeerde in een stabiele pulmonale conditie in tegenstelling tot de patiënt uit voornoemd casereport en er werd geen achteruitgang of verbetering geobserveerd. Het hypothetische positieve effect van isotretinoïne op CF werd met behulp van een prospectieve studie met negen CF-patiënten ook niet bevestigd. [12] Isotretinoïne is zoals eerder beschreven een vitamine A-zuurderivaat. Door CF-gerelateerde exocriene disfunctie van de pancreas kan een vitamine A-deficiëntie ontstaan als gevolg van malabsorptie. Deze kan leiden tot nachtblindheid. Hypovitaminose A zou ook bij gebruik van een vitamine A-derivaat in gezonde patiënten kunnen optreden door inhibitie van lichaamseigen vitamine A-productie in de retina. [13] Onze patiënt werd echter reeds profylactisch gesuppleerd en liet geen veranderingen in vitamine A-level zien gedurende de behandeling met isotretinoïne.

## TOT SLOT

We hebben bij onze patiënt een mogelijk nadelig gebruik van een derde antibioticum voorkomen en behandeling met isotretinoïne – in nauwe samenwerking met de longarts – heeft geleid tot een complete langdurige remissie van acne. Onze patiënt was zeer tevreden met het (cosmetisch) resultaat en hij heeft geen ernstige bijwerkingen of veranderingen in zijn pulmonale klachten ervaren. De positieve effecten van isotretinoïne op pulmonale CF-klachten zoals teruggevonden in de literatuur zijn in deze casus niet geobserveerd. Ten slotte is deze patiënt dus effectief behandeld voor zijn acne vulgaris zonder verergering van CF-gerelateerde klachten.

## LITERATUUR

1. Hazarika N, Archana M. *The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris*. *Indian J Dermatol* 2016; 61:515-20.
2. Lau JSY, et al. *Surveillance of life-long antibiotics: a review of antibiotic prescribing practices in an Australian Healthcare Network*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:3.
3. *Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis, 2007*. p.6, 63, 96, [https://www.ncfs.nl/bestanden/richtlijn\\_cf\\_14\\_februari\\_2008.pdf](https://www.ncfs.nl/bestanden/richtlijn_cf_14_februari_2008.pdf) Bekeken op 28-01-2017.
4. Erasmus MC. *Patiëntenzorg: antibiotica*. <http://www.erasmusmc.nl/cysticfibrosis/patientenzorg/behandeling1/antibiotica/>. Bekeken op 28-01-2017.
5. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. *Cystic Fibrosis*. *N Engl J Med* 2005;352:1992.
6. *Richtlijn Acneïforme Dermatosen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie; 2010.
7. Costa, et al. *Oral isotretinoin for acne (Protocol)*. Issue 11. Art. No.: CD009435. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2011.
8. Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC. *The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases*. *An Bras Dermatol* 2012;87:382-7.
9. Takci Z, Simsek GG, Karabulut H, Buran Y, Karadag AS. *Effect of systemic isotretinoin therapy on mucociliary clearance and nasal surface mucosa in acne patients*. *J Drugs Dermatol* 2013;12:e124-8.
10. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. *Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris*. *Int J Dermatol* 2010;49:87-90.
11. Buckley JL, Chastain MA, Rietschel RL. *Improvement of cystic fibrosis during treatment with isotretinoin*. *Skinmed* 2006;5:252-5.
12. Perera E, Massie J, Phillips RJ. *Treatment of acne with isotretinoin in patients with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 2009;94:583-6.
13. Welsh BM, Smith AL, Elder JE, Varigos GA. *Night blindness precipitated by isotretinoin in the setting of hypovitaminosis A*. *Australas J Dermatol* 1999;40:208-10.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Lieke C.J. van Delft

E-mail: [lieke.van.delft@mumc.nl](mailto:lieke.van.delft@mumc.nl)

### **SAMENVATTING**

Door verbeterd management van cystic fibrosis (CF) zullen patiënten vaker vragen om behandeling van benigne aandoeningen zoals acne. Anti-inflammatoire therapie is bij hen niet wenselijk vanwege het mogelijk induceren van resistentie. Een 23-jarige mannelijke CF-patiënt met acne met littekenvorming werd effectief behandeld met isotretinoïne. Er werden geen ernstige bijwerkingen of kwalijke effecten op longfunctie geobserveerd. Verder wordt in de literatuur zelfs een gunstig effect van isotretinoïne op longfunctie bij CF-patiënten beschreven.

### **TREFWOORDEN**

acne vulgaris – isotretinoïne – cystische fibrose – antibioticaresistentie

### **SUMMARY**

Management of cystic fibrosis (CF) has improved. This leads to adolescents asking for treatment of benign disorders like acne. Anti-inflammatory therapy is not recommended due to possible induction of resistance to antibiotics. A 23-year old male CF patient with extensive acne and scarring was effectively treated with isotretinoin, leading to longterm remission. No severe side effects or setback of pulmonary symptoms were observed. Interestingly, a positive effect of isotretinoin on pulmonary function in CF patients has been described.

### **KEYWORDS**

acne vulgaris – isotretinoin – cystic fibrosis – antibiotic resistance