

Efficacy of Doxycycline plus fixed-dose combination gel of Adapalene and Benzoyl Peroxide versus oral Isotretinoin for the treatment of severe and moderate acne

Dr. Roula Baddor*
Dr. Jamal Khaddam**
Mayyasa Habib***

(Received 20 / 6 / 2022. Accepted 20 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Acne afflicts up to 80% of adolescents and up to 54% of adults. Oral Isotretinoin (ISO) is the gold standard for severe nodular acne. However as some patients are unwilling, unable, or intolerant to ISO, other options are needed.

Aim: To compare efficacy and safety of doxycycline plus adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel (D+A/BPO) versus oral ISO in severe and moderate acne.

Materials and Methods: This study included 112 patients suffering from severe and moderate acne. Doxycycline 100mg/d plus adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel was applied to both severe and moderate acne patients for 12 weeks versus Isotretinoin (0.5mg/kg/d) for 20 weeks.

The outcomes of the study were assessed using Global Acne Grading System (GAGS) at different time intervals.

Results: Patients with moderate acne had significant reduction in acne lesions in both treatment methods (63.86% for (D+A/BPO) vs. 88% for ISO, all $p < 0.001$). Isotretinoin was superior in severe acne treatment (85.11% vs. 25.08% for (D+A/BPO), all $p < 0.0001$)

Conclusion: (D+A/BPO) showed significant reduction on GAGS in only moderate acne. Isotretinoin was superior in both severe and moderate acne treatment.

Keywords: acne vulgaris, doxycycline, adapalene, benzoyl peroxide, Isotretinoin

* Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

** Associate Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

مقارنة فعالية كل من الدوكسيسيكليين الفموي مشاركا بهلام (الأدبالين-بيروكسيد البنزويل)الموضعي مقابل الإيزوتريتينوين الفموي لعلاج العد الشائع الشديد ومتوسط الشدة

د. رولا بدور*

د. جمال خدام**

مياسه حبيب***

(تاريخ الإبداع 20 / 6 / 2022. قُبل للنشر في 20 / 7 / 2022)

□ ملخص □

المقدمة: العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الجريبية الزهمية. ينتشر بمعدل 80% لدى المراهقين و54% لدى البالغين. يعتبر الايزوتريتينوين العلاج الأكثر فعالية لعلاج العد الشديد. لكن بعض الحالات كرفض المريض لتناوله أو وجود سوابق لعدم تحمله تستلزم اتباع خيارات علاجية أخرى.

الهدف: تقييم الفعالية السريرية والآثار الجانبية للعلاج بالدوكسيسيكليين الفموي مشاركا بهلام الأدبالين-بيروكسيد البنزويل ومقارنتها مع العلاج بالإيزوتريتينوين الجهازى لدى مرضى العد الشائع الشديد ومتوسط الشدة

طرق البحث : شملت هذه الدراسة (112) مريضاً من مراجعي العيادة الجلدية بمشفى تشرين الجامعي خلال الفترة (2020-2021) والذين شخص لديهم عد شائع شديد أو متوسط الشدة. تم تطبيق العلاج بالدوكسيسيكليين 100مغ مشاركا بهلام الأدبالين 0.1%-بيروكسيد البنزويل 2.5% لمدة 12 أسبوع ومقارنتها مع العلاج بالإيزوتريتينوين الجهازى (0.5مغ/كغ) لمدة 20 أسبوع. تم قياس النتائج بواسطة نظام قياس العد العالمي GAGS بفواصل زمنية مختلفة.

النتائج: وجد انخفاض ملحوظ في درجات مقياس العد لدى مرضى العد المتوسط بنسبة 63.86% لدى مجموعة D+(BPO) مقابل 88% لدى مجموعة ISO مع $p < 0.001$ ، بينما لدى مرضى العد الشديد لوحظ انخفاض ملحوظ لدى مجموعة ISO بنسبة 85.11% مقابل 25.08% لدى مجموعة D+(BPO) مع $p < 0.0001$

الخلاصة: يعد العلاج بال D+(BPO/A) علاجاً فعالاً وجيد التحمل لدى مرضى العد متوسط الشدة في حين أظهر فعالية منخفضة لدى مرضى العد الشديد، بينما تفوق الايزوتريتينوين بفعالية واضحة لدى كلا نمطي العد.

الكلمات المفتاحية: العد الشائع، الدوكسيسيكليين، الأدبالين، بيروكسيد البنزويل، الإيزوتريتينوين

* أستاذة - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

العدّ الشائع هو مرض جلدي التهابي مزمن يصيب الوحدة الجريبية الزهمية، يتظاهر سريرياً بأفات لا التهابية (زؤانات مغلقة ومفتوحة) و/أو حطاطات، بثرات وأحياناً عقيدات متفاوتة العمق والالتهاب. يعدّ الوجه، الظهر والصدر من أكثر مناطق الإصابة شيوعاً وبشكل نادر قد يصيب الإلتيين. غالباً المرض محدّد لذاته سريرياً إلا أنه قد يؤدي لعقائيل طويلة الأمد كالتصبّغ عقب الالتهابي والندب العديّة. يصيب العدّ مختلف الفئات العمرية إلا أنه أكثر شيوعاً لدى المراهقين.⁽¹⁾ يعتبر العد الشائع من أشيع الأمراض لدى المراهقين وصغار البالغين حيث تبلغ نسبة انتشاره 80% بين عمر 11 و 30 سنة ويميل للتراجع عادة خلال العقد الثالث من العمر.⁽²⁾

يدخل في الآلية الامراضية لإحداث العدّ أربعة عوامل رئيسية وهي :

- زيادة إفراز الزهم
- استعمار القناة الجريبية الزهمية بالبريونيّة العديّة
- فرط التقرن الجريبي
- الالتهاب الناتج عن تفعيل الجهاز المناعي.⁽³⁾

يعد الإيزوترينينونين وهو مشتق فيتامين أ (حمض الريتينويك 13 المقرون) العلاج الجهازى الأنجح منذ أكثر من 30 عام إذ أنه الوحيد الذي يؤثر على مختلف آليات العد الرئيسية معاً وذلك عبر تحكمه بتكاثر الخلايا، تمايزها وعمليات الموت الخلوي المبرمج، كما يعمل على إنقاص إفراز الزهم والتأثير على البريونيّة العديّة إضافة لتأثيره المضاد للالتهاب⁽⁴⁾، لكن في كثير من الحالات هنالك عوائق لاستخدامه؛ مخبرية (كارتفاع الكوليسترول والشحوم الثلاثية وخمائر الكبد....) أو شخصية (ارتباط قريب، تجارب سابقة لعدم تحمل الدواء، رفض المريض....).⁽⁷⁾

هناك عدة دراسات عالمية حديثة تشير إلى فعالية العلاج بالدوكسيسيكليين الجهازى مع جل (الأدبالين-بيروكسيد البنزويل) الموضعي لحالات العد الشديد ومتوسط الشدة حيث يتمتع كل من الأدبالين وبيروكسيد البنزويل بخواص حالة للزؤان ومضاده لتشكله إضافة لخصائص مضادة للالتهاب وهذا مايزيد من فعالية العلاج عند المشاركة مع الصادات الحيوية.⁽⁸⁾

طرائق البحث ومواده

نمط الدراسة ومدتها : دراسة قبل وبعد (before & after study) أجريت خلال فترة زمنية مدتها سنة واحدة ترواحت بين شهري أيلول للعامين 2020 و 2021 في قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس في مشفى تشرين الجامعي. عينة البحث : ضمت الدراسة 112 مريضاً من مراجعي العيادة الجلدية في مشفى تشرين الجامعي ممن يعانون من عد شائع شديد أو متوسط الشدة وممن تجاوزت أعمارهم 12 عاماً.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الحوامل والمرضعات
 - الأشكال الخاصة للعدّ (العد الكيسي العد المكعب، العد الدوائي وغيرها)
 - سوابق علاجية موضعية خلال الأسبوعين السابقين أو سوابق علاجية جهازية خلال السنة أشهر السابقة
- تنظيم ومتابعة المرضى:

تم شرح بروتوكول العمل للمرضى وأخذ موافقتهم للدخول في الدراسة.
تم تقسيم كل من مرضى العد الشديد ومتوسط الشدة لمجموعتين تلقت الأولى علاجاً بالدوكسيسيكليين الفموي بجرعة 100مغ يومياً (عصراً) مع تطبيق جل الأديالين (0.1%) +بيروكسيد البنزويل (2.5%) الموضعي (مرة مساءً) لمدة 12 أسبوع

بينما تلقت المجموعة الثانية علاجاً جهازياً بالإيزوتريتينوين بجرعة (0.5ملغ/كغ) لمدة 20أسبوع
تم تقييم شدة العد حسب مقياس (GAGS) Global acne grading system وذلك قبل البدء بالعلاج (الأسبوع 0) وعند نهاية الأسابيع التالية: 4،12،20،
مقياس GAGS لقياس شدة العد:

0= no lesions
1>comedone
2>papule
3>pustule
4>nodule

Location:	Factor:
forehead	2
Right cheek	2
Left cheek	2
nose	1
chin	1
Chest& upper back	3
Local score	Grade(0-4)×Factor

تقييم شدة العد حسب مقياس (GAGS)

0 = لا يوجد

1-18 = خفيف

19-30 = متوسط

31-38 = شديد

<39 شديد جداً

كما تم تقييم الآثار الجانبية و تحمل العلاج

النتائج والمناقشة:

شملت عينة البحث 112 مريضاً توزع المرضى فيها حسب الجنس إلى 42 ذكر (37.5%) و 70 أنثى (62.5%) تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 14 إلى 30 سنة وبلغ متوسط العمر 21.84 ± 4.3 سنة. توزعت عينة المرضى حسب نمط العد إلى شديد بنسبة 42% ومتوسط الشدة بنسبة 58% أظهرت دراستنا فعالية واضحة للإيزوتريتينوين الجهازى في علاج كل من العد الشائع الشديد وذلك بتحسن ملحوظ بنسبة 85.11% بفرق هام احصائياً ($P=0.0001$) والعد متوسط الشدة وذلك بنسبة تحسن 88% بفرق هام احصائياً ($P=0.0001$) في حين أظهرت أن العلاج بالدوكسيسيكليين مشاركا بهلام A/BPO له فعالية منخفضة في علاج العد الشديد بنسبة 25.08% بفرق هام احصائياً ($P=0.0001$) وفعالية جيدة في علاج العد متوسط الشدة وذلك بنسبة تحسن بلغت 63.86% بفرق هام احصائياً ($P=0.0001$) كان للعلاج بالدوكسيسيكليين مشاركا بهلام A/BPO فعالية ابرك من الايزوتريتينوين عند الأسبوع 4 من العلاج بينما اظهر الايزوتريتينوين تفوقاً واضحاً على المدى الابدع. الاثار الجانبية كانت اكثر تواتراً لدى مجموعة العلاج بالاييزوتريتينوين عند مرضى العد الشائع الشديد ومتوسط الشدة على حد سواء. لم تلاحظ اية اثار جانبية خطيرة لدى كلتا طريقتي العلاج.

جدول (1) توزع عينة المرضى حسب الجنس ونمط العد:

النتيجة	المتغيرات
الجنس الذكور الاناث	37.5%(42) 62.5%(70)
نمط العد متوسط شديد	65(58%) 47(42%)

نلاحظ من الجدول السابق أن 62.5% من عينة البحث المدروسة كانت من الإناث مع Sex Ratio(F:M)=1.7:1 وهذا يمكن تفسيره كون الإناث أكثر اهتماماً بالناحية الجمالية. ونلاحظ أن 58% من عينة البحث المدروسة كانت درجة العد لديها متوسطة الشدة

جدول (2): فروقات التوزيع الديموغرافية لدى مرضى العد الشديد

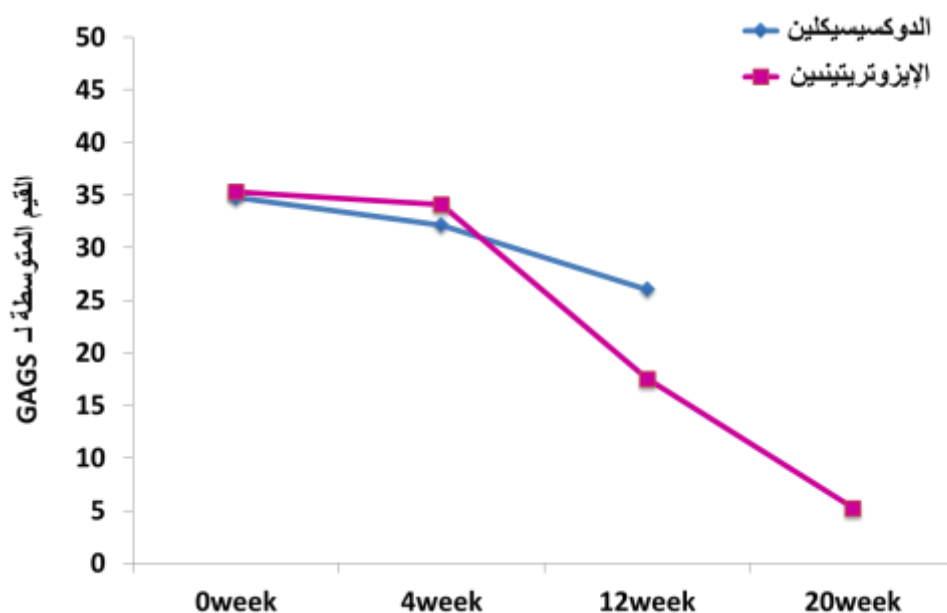
المتغيرات الديموغرافية	مجموعة العد الشديد		P-value
	الدوكسيسيكليين الفموي A/BPO+	الإيزوترينيتونين الفموي	
عدد المرضى	21	26	
الجنس			0.9
الذكور	12(57.1%)	15(57.7%)	
الإناث	9(42.9%)	11(42.3%)	
العمر (سنة)	21.19±3.1	22.69±4.2	0.06

نلاحظ من الجدول أن نسبة الذكور أعلى من الإناث لدى كلتا مجموعتي العلاج وهذا يمكن تفسيره بأن العد الشديد أكثر شيوعاً لدى الذكور وبلغ متوسط عمر مرضى العد الشديد المعالجين بالإيزوترينيتونين 22.69 ± 4.2 مقابل 3.1 ± 21.19 للمرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين A/BPO+ دون وجود أية فروقات هامة احصائياً.

جدول (3) فروقات القيم المتوسطة لمقياس GAGS بين مجموعتي مرضى العد الشديد

الأزمة	مجموعة العد الشديد				p. value
	الدوكسيسيكليين الفموي A/BPO+	الانخفاض	الإيزوترينيتونين الفموي	الانخفاض	
0week	34.76±2.2	Re	35.34±2.01	Re	
4week	32.14±2.1	7.5%	34.11±1.7	3.4%	0.001
12week	26.04±4.09	25.08%	17.57±2.1	50.3%	0.0001
20week	—	—	5.26±1.4	85.1%	—

نلاحظ من الجدول السابق أن نسبة الانخفاض الأعلى عند نهاية العلاج كان لدى مجموعة العلاج بالإيزوترينيتونين الفموي حيث بلغت نسبة الانخفاض 85.11% مقابل 25.08% لدى مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين الفموي + BPO/A



الشكل (1) القيم المتوسطة لمقياس GAGS بين مجموعتي مرضى العدّ الشديد

جدول (4) فروقات التّوزع الديموغرافية لدى المرضى العدّ المتوسط

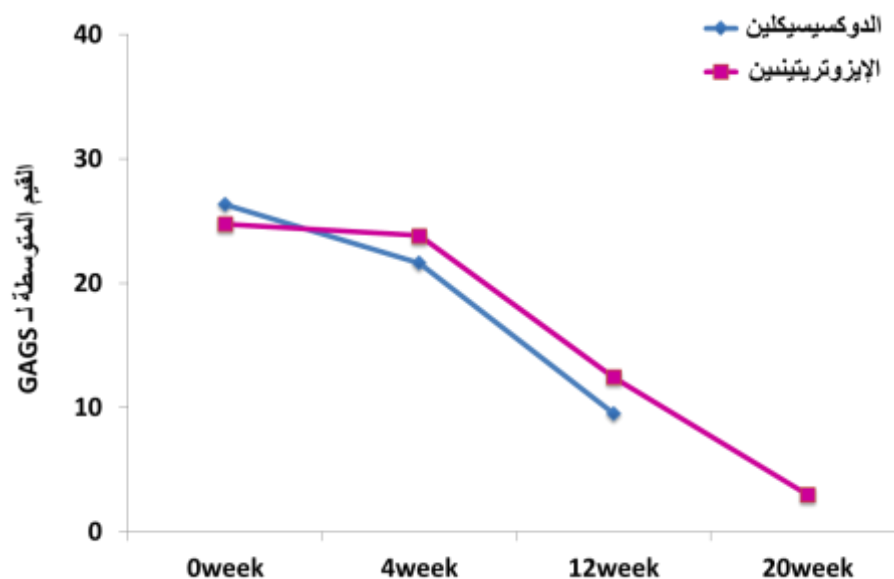
المتغيرات الديموغرافية	مجموعة العدّ المتوسط		P-value
	الدوكسيسيكليين الفموي A/BPO+	الإيزوتريتينوين الفموي	
عدد المرضى	31	34	
الجنس			0.6
الذكور	8(25.8%)	7(20.6%)	
الإناث	23(74.2%)	27(79.4%)	
العمر (سنة)	20.54±4.1	22.41±3.2	0.08

نلاحظ من الجدول أن نسبة الإناث أعلى من الذكور لدى كلتا مجموعتي العلاج وبلغ متوسط عمر مرضى العدّ الشديد المعالجين بالإيزوتريتينوين 3.2±22.41 مقابل 4.1±20.54 للمرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين A/BPO+ دون وجود فروقات هامة احصائياً

جدول (5) فروقات القيم المتوسطة لمقياس GAGS بين مجموعتي مرضى العد المتوسط تبعاً لزمان العلاج

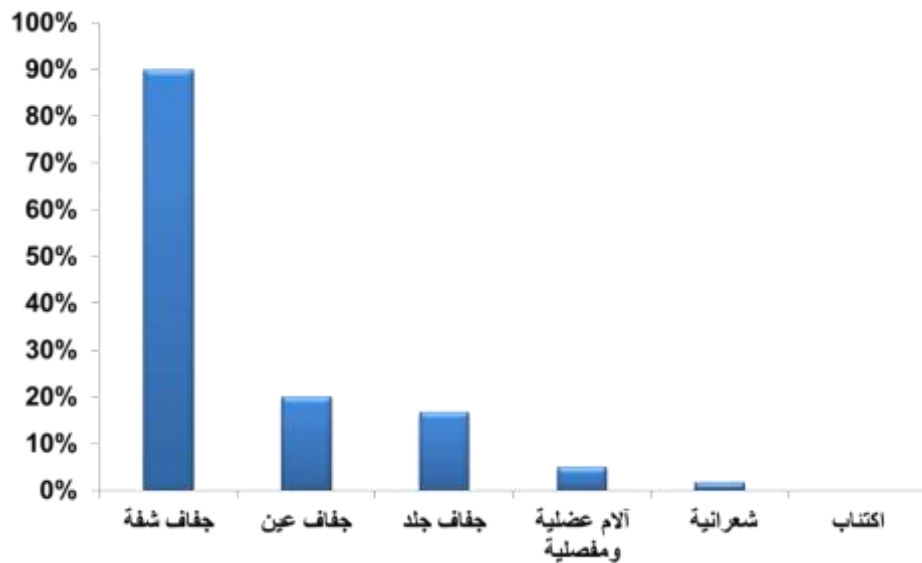
الأزمة	مجموعة العد المتوسط				P-value
	الدوكسيسيكليين الفموي A/BPO+	الانخفاض	الإيزوتريتينولين الفموي	الانخفاض	
0week	26.32±3.3	Re	24.76±3.6	Re	
4week	21.61±2.9	17.9%	23.82±2.7	3.8%	0.003
12week	9.51±4.8	63.8%	12.44±2.07	49.7%	0.002
20week	—	—	2.97±2.1	88%	—

نلاحظ أن نسبة الانخفاض الأعلى لدى مجموعة العلاج بالإيزوتريتينولين الفموي حيث بلغت نسبة الانخفاض 88% مقابل 63.86% لدى مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين الفموي (A/BPO+)



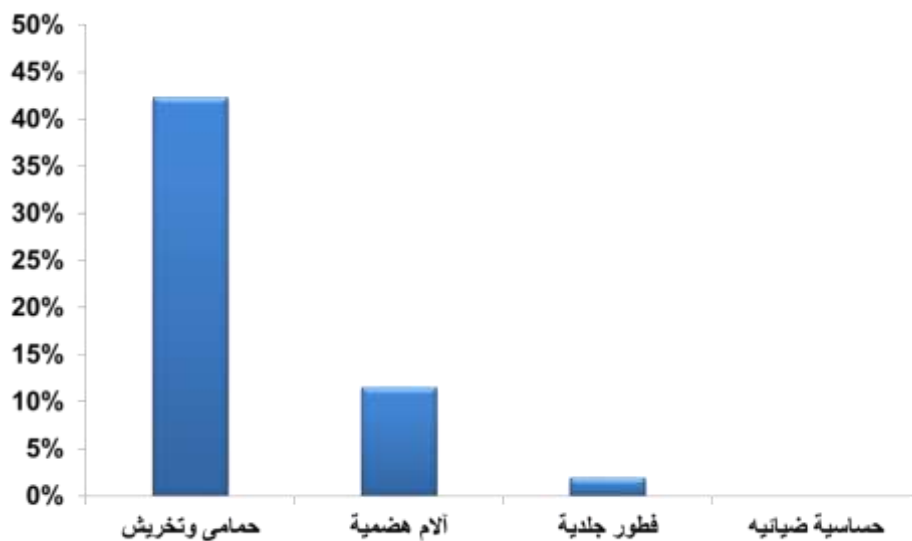
الشكل (2) القيم المتوسطة لمقياس GAGS بين مجموعتي المرضى العد المتوسط

الشكل (11) الآثار الجانبية المسجلة لدى مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوين الفموي



الشكل (3) الآثار الجانبية المسجلة لدى مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوين الفموي

نلاحظ من الشكل (3) أن 90% من عينة الإيزوتريتينوين الفموي قد حصل لديها جفاف شفة تلاها 20% جفاف عين و 16.7% جفاف جلد



الشكل (4) الآثار الجانبية المسجلة لدى مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين الفموي (A/BPO)

نلاحظ من الشكل (4) أن 42.3% من عينة الدوكسيسيكليين الفموي (A/BPO) قد حصل لديها حمى وتقرح تلاها 11.5% جفاف آلام هضمية

المقارنة مع الدراسات العالمية:

عند مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية والتي اقتصر على مرضى العد الشديد فقط وجدنا :

في دراسة Pete وزملائه في تكساس عام 2014 تمت المقارنة بين العلاج بالدوكسيسيسكلين بجرعة 100مغ مشاركاً بهلام الأديالين 0.1%/بيروكسيد البنزويل 2.5% لمدة 12 أسبوع مقابل العلاج بالايزوتريتونين لمدة 20 أسبوع. كانت نسبة التراجع بعدد الآفات بمقدار 72% عند العلاج بـ $D+(BPO/A)$ مقابل 80% عند العلاج بالايزوتريتونين، في حين في دراستنا بلغت نسبة الانخفاض 85.11% لمجموعة الايزوتريتونين مقابل 25.08% لمجموعة $D+(BPO/A)$.

في دراسة J.Tan وزملائه عام 2014 والتي ضمت 266 مريضاً تمت المقارنة بين العلاج بالدوكسيسيسكلين مشاركاً بهلام الأديالين 0.1%/بيروكسيد البنزويل 2.5% مقابل الايزوتريتونين لمدة 20 أسبوع لكلا العلاجين، في حين في دراستنا كانت مدة العلاج بالدوكسيسيسكلين 12 أسبوع. لوحظ فعالية باكرة للعلاج بـ $D+(BPO/A)$ في انقاص عدد الآفات عند الاسبوع 4 وهذا يتوافق مع دراستنا، وعند نهاية الدراسة سجل الايزوتريتونين تفوقاً واضحاً في انقاص عدد الآفات ونسبة 92.9% مقابل 78.2% لمجموعة العلاج بـ $D+(BPO/A)$ مع $P<0.001$ ، في حين في دراستنا بلغت نسبة الانخفاض 85.11% لمجموعة الايزوتريتونين مقابل 25.08% لمجموعة $D+(BPO/A)$.

اما في دراسة James وزملائه في كندا عام 2018 والتي شملت 186 مريضاً تم تطبيق العلاج بالدوكسيسيسكلين بجرعة 200مغ مشاركاً بهلام الأديالين 0.3%/بيروكسيد البنزويل 2.5% ولمدة 12 أسبوع. كان العلاج بـ $D+(BPO)$ جيد التحمل وبلغت نسبة الانخفاض 75.8% عند الاسبوع 12، في حين في دراستنا بلغت نسبة الانخفاض 85.11% لمجموعة الايزوتريتونين مقابل 25.08% لمجموعة $D+(BPO/A)$.

وفي دراسة Leon H وزملائه عام 2019 والتي ضمت 20 مريضاً تم تطبيق العلاج بالدوكسيسيسكلين بجرعة 40مغ مشاركاً بهلام الأديالين 0.3%/بيروكسيد البنزويل 2.5% ولمدة 12 أسبوع. أظهر العلاج بالـ $D+(BPO)$ فعالية باكرة عند الأسبوع 4 وهذا يتوافق مع دراستنا، واستمرت الفعالية بالاستمرار حتى الأسبوع 12 حيث بلغت نسبة الانخفاض 95%. لم تسجل أية آثار جانبية جادة.

الاستنتاجات والتوصيات :

- بينت دراستنا ان الايزوتريتونين يعد علاجاً ذا فعالية عالية لعلاج العد الشائع الشديد ومتوسط الشدة
- أظهر العلاج بـ $D+(BPO)$ فعالية جيدة ومبكرة خلال الأسابيع الأولى من العلاج لدى مرضى العد متوسط الشدة في حين انه لم يعط فعالية ملحوظة لدى مرضى العد الشديد وذلك قد يعزى للحاجة لفترة اطول من العلاج أو لعدم جودة المستحضرات الدوائية المستخدمة.
- كانت الآثار الجانبية عند المرضى المعالجين بالايزوتريتونين أكثر تواتراً منها عند المرضى المعالجين بالدوكسيسيسكلين مشاركا بهلام الأديالين-بيروكسيد البنزويل.

Reference

- 1) Christopher E. M. Griffiths et al. Rook -text Book-of dermatology -9th edition, Acne, chapter90.
- 2) Zohra FT. Evaluation of Severity in Patients of Acne Vulgaris by Global Acne Grading System in Bangladesh. Clin Pathol 2017, 1(1): 000105.
- 3) Gollnick, H.et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. J. Am. Acad. Dermatol.2003, 49, S1–S37.
- 4) Pfizer et al. Isotretinoin in acne: a single-centre experience. Clinical and Experimental Dermatology2016.
- 5) Pete Penna et al. Fixed-Dose Combination Gel of Adapalene and Benzoyl Peroxide plus Doxycycline 100 mg versus Oral Isotretinoin for the Treatment of Severe Acne:Efficacy and Cost Analysis. Am Health Drug Benefits. 2014.
- 6) Leon H et al. Anti-inflammtory dose Doxycycline plus Adapalene and Benzoyl peroxide gel for severe acne. J Drugs Dermatol.2019
- 7) James Q. Del Rosso, et al .Efficacy and safety of Adapalene/gel plus oral Doxycycline in subjects with severe inflatommatory acne who are candidates for oral Isotretinoin. J Drugs Dermatol.2018
- 8) J. Tan, S et al. A treatment for severe nodular acne: A randomised investigator-blinded, controlled,non-inferiority trial comparing fixed-dose adapalene/BPO plus doxycycline vs oral isotretinoin. 2014
- 9) Linda Stein Gold et al. Effective and Safe Combination Therapy for Severe Acne Vulgaris: A Randomized, Vehicle-Controlled, Double-blind Study of Adapalene 0.1%–Benzoyl Peroxide 2.5%Fixed-Dose Combination Gel With Doxycycline Hyclate 100 mg. Cutis. 2010; 85:94-104.