



2. BÖLÜM: TEDAVİ

Topikal Tedaviler

Prof. Dr. Hatice Şanlı, Dr. Öğr. Gör. İncilay Kalay Yıldızhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Topikal tedaviler aknenin patogenezinin sorumlu foliküler hiperkeratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon ve enflamasyon gibi basamakların gelişimini önleyerek hafif-orta ya da şiddetli olmak üzere tüm akne lezyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Monoterapi, kombinasyon rejimleri ya da sistemik antibiyotiklerle birlikte sıkça kullanılmaktadırlar. Topikal retinoidler, hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar akne lezyonlarının tedavisinde etkin olması nedeni ile birçok akne hastası için birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Topikal antibiyotiklerin bakteriyel direnç gelişim riski nedeni ile monoterapi olarak kullanımlarından kaçınılmalı, kombinasyon tedavilerinde tercih edilmelidir. Benzoil peroksit (BPO), bakteriyel direnci önlemek için hem sistemik hem de topikal antibiyotiklerle kombine olarak sıkça kullanılan, enflamatuvar ve non-enflamatuvar akne lezyonlarında etkili bir ajandır. Akne lezyonların tedavisinin yanı sıra elde edilen remisyonun devamı için özellikle topikal retinoidler, BPO ve azelaik asit idame tedavide önemli bir yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Akne, azelaik asit, BPO, topikal retinoidler

Abstract

Topical therapies have an important place in the treatment of all acne lesions, whether mild to moderate or severe, by way of preventing development of the steps such as follicular hyperkeratinization, bacterial colonisation, and inflammation that are responsible for the pathogenesis of acne. They are frequently used as a monotherapy, part of combination regimens or with systemic antibiotics. Being effective in the treatment of both inflammatory and non-inflammatory acne lesions, topical retinoids are recommended as a first line treatment option for many acne patients. Topical antibiotics should be avoided as monotherapies due to the risk of developing bacterial resistance and should instead be used in combination therapies. Benzoyl peroxide (BPO) is an agent that is effective in inflammatory and noninflammatory acne lesions and is frequently used in combination with both systemic and topical antibiotics to prevent bacterial resistance. Besides in the treatment of acne lesions, topical retinoids, BPO, and azelaic acid in particular have a major role in the maintenance treatment to sustain the remission achieved.

Keywords: Acne, azelaic acid, BPO, topical retinoids

Giriş

Topikal tedaviler, aknenin patogenezinin sorumlu foliküler hiperkeratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon ve enflamasyon gibi basamakların gelişimini önleyerek etki gösterirler. Aknenin hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar lezyonlarında etkilidirler. Uygun topikal tedavi seçimi, lezyonların morfolojisi

ve şiddeti göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Komedonal akne gibi non-enflamatuvar lezyonlarda ve hafif-orta şiddetli papülopüstüler lezyonların tedavisinde monoterapi olarak kullanılabileceği gibi kendi aralarında kombine preparatlar olarak ya da sistemik antibiyotiklerle kombine edilerek; şiddetli papülopüstüler lezyonlar ya da nodüler akne ise sistemik antibiyotiklerle birlikte oral izotretinoine alternatif

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Gör. İncilay Kalay Yıldızhan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: incilaykalay@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5289-4857

olarak tercih edilebilmektedirler. Topikal tedaviler, özellikle retinoidler akne lezyonlarında klinik düzelme sağlandıktan sonra idame tedavide de önemli bir yere sahiptir. Bu bölümde topikal retinoidler, benzoil peroksit (BPO), topikal antibakteriyel ajanlar ve diğer topikal tedavilerin (azaleik asit, salisilik asit ve sülfür) etki mekanizmaları, özellikleri ve kanıt düzeyine göre klinik kullanımlarına yer verilecektir.

a. Topikal retinoidler

Akne tedavisinde kullanımı onaylanan topikal retinoidler; tretinoin (retinoid asit, retin-A), adapalen ve tazaroten'dir¹. Trifaroten ise akne tedavisinde yeni bir topikal retinoid olup henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Gıda ve ilaç idaresi onaylı topikal retinoidlerin yanında ülkemizde akne tedavisinde kullanılan bir diğer topikal retinoid de izotretinoin'dir. Tablo 1'de ülkemizde bulunan topikal retinoidlerin özellikleri belirtilmiştir.

maruziyetinde daha stabil oldukları bildirilmiştir⁶.

- Adapalen %0,1 jelin, tretinoin %0,025 jelden çok daha fazla fotostabil olduğu ve UV ile maruziyette stabilitesinin bozulmadığı gösterilmiştir⁷.

- Antimikrobiyal ajanlar ve BPO ile kombinasyonları monoterapiye üstündür ve sinerjistik etki gösterirler⁸. BPO'nun oksidasyon etkisi ile tretinoini moleküler yıkıma uğratma riski olduğu gösterilmiştir, ancak bu risk adapalen için söz konusu değildir. BPO ve tretinoin birlikte reçete edilecekse sabahları BPO ve akşamları tretinoin uygulanması uygundur. BPO ile kombinasyonu bulunan tek retinoid adapalendir⁹. Tretinoinin aksine adapalenin komedolitik ve anti-komedojenik etkilerinin BPO'nun antibakteriyel etkisi ile sinerjistik etki gösterdikleri ve monoterapiye üstün olduğunu gösterilmiştir¹⁰. Ülkemizde akne tedavisinde kullanılan topikal fiks doz kombinasyonlar ve uygulanım sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir. Topikal retinoidler, birçok akne hastası için birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir¹⁰. Hem enflamatuvar hem de non-

Tablo 1. Akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidler ve özellikleri

	Adapalen	Tretinoin	Tazaroten	İzotretinoin
Formülasyonlar	Krem: %0,1 Jel: %0,1*, %0,3 Losyon: %0,1	Krem: %0,025*, %0,0375, %0,05* %0,1* Jel: %0,01 %0,025* Losyon: %0,05	Krem: %0,05 %0,1* Jel: %0,05 %0,1* Köpük: %0,1	Jel: %0,05*, %0,1
Etki mekanizması ²⁻⁴	Mikrokomedon oluşumunu önler, Komedolitik, anti-komedojenik TLR-inhibisyonu/anti-enflamatuvar etki PMN hücre kemotaksisini inhibe eder. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler	Mikrokomedon oluşumu önler. Komedolitik, anti-komedojenik TLR-2 inhibisyonu/ anti-enflamatuvar etki, Gen transkripsiyonunu etkileyerek hücre gelişimi ve farklılaşmayı düzenler. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.	Mikrokomedon oluşumunu önler. Komedolitik, antikomedojenik TLR-2 inhibisyonu/ anti-enflamatuvar etki, Ornitin dekarboksilaz aktivitesini bloke eder. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.	Mikrokomedon oluşumunu önler. Komedolitik, anti-komedojenik TLR-inhibisyonu/ anti-enflamatuvar etki, Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.
Kullanım şekli	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde,	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde,	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde,	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde,
Kontrendikasyonlar	Adapalen veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik (rölatif),	Tretinoin veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik (rölatif),	Tazaroten veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik,	Tazaroten veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik,
Yan etkiler	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite,	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite, BPO ile aynı anda kullanılmamalıdır**.	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite,	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite,
Gebelik kategorisi	C	C	X	X
Emzirme	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.
Pediyatrik kullanım	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<10 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.
BPO: Benzoil peroksit, TLR: Toll benzeri reseptörler, PMN: Polimorf nüveli nötrofiller, *Topikal retinoidlerin ülkemizde bulunan formülasyonları, **BPO'nun oksidasyon etkisi tretinoini moleküler yıkıma uğratabilir				

Klinik kullanımı

- Topikal retinoidler, monoterapi olarak kullanılabilirler ve etkinlikleri doz bağımlı olarak artar⁵. Topikal retinoidler tretinoin ile bildirilen fotolabilite nedeniyle günde bir kez ve gece uygulanmaktadır. Tretinoinin yeni formülasyonları olan mikrokürecik formları ve hidrojel taşıyıcılar içindeki mikronize formlarının, prekürsörlerine göre ultraviyole (UV)

enflamatuvar akne lezyonlarının tedavisinde etkindir. Komedonal akne, hafif-orta şiddetli papülopüstüler lezyonların tedavisinde, aknenin idame tedavisinde monoterapi ya da kombine preparatlar olarak önerilmektedirler^{11,12}. Şiddetli papülopüstüler akne ve nodular ve/veya konglobata akne oral antibiyotiklerle birlikte topikal kombinasyonların içinde kullanılabilirler¹¹.

- Topikal retinoidler, aknenin primer lezyonlarının yanısıra sekonder lezyonları olan skarlar ve post-enflamatuvar hiperpigmentasyonda (PIH) da etkilidirler. Yüksek konsantrasyonlu topikal retinoid ve BPO kombinasyonlarının skar gelişme riski olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Orta derecede şiddetli enflamatuvar aknesi olan ve 6 ay boyunca adapalen/BPO %0,1 kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda skar sayılarının sabit kaldığı ancak plasebo grubunda %25 arttığı gösterilmiştir¹². Yüksek skar riski olan hastalar için BPO ile yüksek konsantrasyonda bir topikal retinoidin yararlı olabileceği, var olan lezyonların iyileşmesinin yanında skar gelişimini de azaltabileceği vurgulanmıştır¹².

- Topikal retinoidler ile erken dönemde tedavi, akne ilişkili post-enflamatuvar PIH gelişimini azaltmaktadır¹². Tazaroten %0,1 krem ile adapalen %0,3 jeli karşılaştıran bir çalışmada 16 haftalık tedavi sonrasında tazarotenin akne hastalarında PIH gelişimini önemli ölçüde azalttığı; adapalenin ise PIH'yi azalttığı ancak başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark elde edilemediği bildirilmiştir¹³. Öneri düzeyine göre topikal retinoidlerin akne tedavisindeki yeri Tablo 3'te gösterilmiştir¹⁴.

Tablo 2. Ülkemizde kullanılan fiks doz kombinasyonların içeriği ve uygulama sıklığı

Topikal retinoid ve topikal antimikrobiyal	
Tretinoin %0,025 ve klindamisin %1,2 jel	Günde 1 kez, yatmadan önce
Tretinoin % 0,025 ve eritromisin %4 jel	Günde 1 kez, yatmadan önce
İzotretinoin %0,05 ve eritromisin %2 jel	Günde 1 veya 2 kez
BPO ve topikal antimikrobiyal	
BPO %5 ve klindamisin %1 jel	Günde 2 kez
BPO %5 ve eritromisin %3 jel	Günde 2 kez
BPO: Benzoil peroksit	

- Aknenin non-enflamatuvar lezyonlarında adapalen ve tretinoinin etkinlikleri birbirine benzer bulunmuştur¹⁵. Komedonal akne; adapalen, BPO ile benzer etkinlik gösterirken; tretinoin, BPO'ya eşit veya üstün bir etkinlik göstermektedir¹⁶⁻¹⁸. BPO ve adapalenin fiks doz kombinasyonunun etkinliği ise monoterapiye göre üstündür¹⁶⁻¹⁸. Ancak tolerans profilleri monoterapiye göre benzer veya düşük bulunmuştur. Topikal retinoid ve BPO içeren kombinasyonlar komedonal akne ve enflamatuvar lezyonu olan hastaların birçoğunda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir¹².

- Enflamatuvar akne lezyonlarının tedavisinde ise, adapalenin etkinliği tretinoine benzer bulunmuştur (kanıt düzeyi 2)^{15,19}. BPO ve adapalenin fiks doz kombinasyonu ise adapalen monoterapisine göre üstündür¹⁶⁻¹⁸. Eritromisin-izotretinoin kombinasyonu ise izotretinoin ve eritromisin monoterapisine göre etkin bulunmuştur.

- Topikal retinoidlerin sistemik tedaviler ile etkinliğini karşılaştıran çalışmalar bulunmamakla birlikte enflamatuvar akne lezyonlarında sistemik tedavilerin topikal retinoidlerle kombinasyonunun, sistemik monoterapiye göre etkin olduğu gösterilmiştir²⁰. Örneğin adapalen-BPO kombinasyonu ve sistemik antibiyotik tedavisi sistemik doksisisiklin monoterapisine göre etkin bulunmuştur²¹. Ayrıca sistemik antibiyotik ve adapalen-BPO kombinasyonlarının şiddetli aknesi olan hastalarda oral izotretinoinle karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenlik açısından avantajlı bir alternatif olabileceği düşünülmektedir¹².

- Tazaroten %0,1 krem hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar lezyonlarda etkili bir diğer topikal retinoiddir²². Çok merkezli randomize bir çalışmada, tazaroten %0,1 jel ile non-enflamatuvar lezyonlardaki azalmanın tretinoin %0,025 jelden daha yüksek olduğu (%55/ %42 azalma) ancak tazarotenin daha fazla iritan yan etkiyle yol açtığı gösterilmiştir²³. Tazaroten (%0,1) krem ve jelin; aynı konsantrasyonlardaki adapalen krem ve jelden daha etkili olduğu; krem formülasyonlarının benzer tolere edilebilirliğe sahip olmasına rağmen tedavinin ilk birkaç haftasında adapalen jelin tazaroten jelden daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir^{22,24}. Gece boyunca tazaroten uygulayan

Tablo 3. Topikal tedavilerin akne lezyonlarının klinik şiddetine göre tedavideki öneri düzeyleri

	Komedonal akne	Hafif-orta şiddetteki papülopüstüler akne	Şiddetli papülopüstüler akne/ orta şiddetli nodüler akne	Şiddetli nodüler/ konglobat akne
Yüksek öneri düzeyi	-	- Adapalen + BPO kombinasyonu (f.k) ya da BPO + klindamisin (f.k) ²	-	-
Orta öneri düzeyi	Topikal retinoidler ¹	- Azelaik asit ya da, - BPO ya da, - Topikal retinoid ¹ ya da, - Topikal klindamisin + tretinoin ^{2,3} ya da, - Sistemik antibiyotik + adapalen ⁴ .	- Sistemik antibiyotik + adapalen ⁴ ya da, - Sistemik antibiyotik + azelaik asit ya da, - Sistemik antibiyotik + adapalen-BPO kombinasyonu (f.k).	- Sistemik antibiyotik + azelaik asit ya da, - Sistemik antibiyotik + adapalen-BPO kombinasyonu (f.k).
Düşük öneri düzeyi	Azelaik asit ya da BPO	- Sistemik antibiyotik + azelaik asit, - Sistemik antibiyotik + adapalen-BPO kombinasyonu (f.k), - Sistemik antibiyotik + BPO, - Topikal eritromisin + tretinoin ² , - Topikal eritromisin + izotretinoin ² .	- Sistemik antibiyotik + BPO.	- Sistemik antibiyotik + adapalen ⁴ ya da, - Sistemik antibiyotik + BPO.

§: Bu tablo Avrupa Kanıt Dayalı Akne Kılavuzu (S3) önerilerine göre düzenlenmiştir ¹Adapalen, diğer topikal retinoidlere (tretinoin/izotretinoin) göre öncelikli tercih edilebilir, ²Antibiyotikler reçete edilirken antibiyotik direnci gelişimine ait potansiyel risklerin farkında olunmalıdır, ³Klindamisin/ tretinoin ve klindamisin/BPO fiks doz kombinasyonları benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir. ⁴Sadece sistemik antibiyotik ve adapalen kombinasyonu ile çalışmalar bulunmakla birlikte, uzman görüşüne göre diğer topikal retinoidler de kombinasyon tedavisinde göz önünde bulundurulabilir, f.k: fiks kombinasyon, ülkemizde bulunmamaktadır, BPO: Benzoil peroksit

446 hastanın 39'unun (%9) tedaviye bağlı lokal iritan yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir²⁵. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise günde beş dakikaya kadar tazaroten uygulanıp ardından yıkanmasının, iritan yan etkileri azaltabileceği ve gece sürüp sabah yıkama uygulamasına benzer etkinlik profiline sahip olduğunu göstermiş ve hastaların hiçbirinin ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadığı belirtilmiştir²⁶. Tazoreten tedavisinin diğer retinoidlere göre belirgin lokal iritan yan etkileri nedeni ile kısa süreli uygulanması ve ardından yıkanması iyi bir seçenektir.

- Aknenin idame tedavisinde topikal retinoidlerin önemi gösteren birçok çalışma mevcuttur^{27,28}. Topikal retinoidler, komedolitik ve anti-enflamatuvar özellikleri ile öncü lezyon olan mikrokomedonların oluşumunu önleyerek idame tedavide önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda sıklıkla adapalen içeren rejimler değerlendirilmiştir. Orta ile şiddetli aknesi olan 241 hastayı içeren 12 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada, 24. haftada %0,1 adapalen jel ile tedaviye devam eden hastaların toplam lezyon sayısında %41,6 azalma, tedaviyi bırakan hastalarda ise toplam lezyon sayısında %92 artış olduğu gösterilmiştir²⁹. Bir diğer randomize kontrollü çalışmada, tedavi ile en az orta düzeyde iyileşme sağlayan 253 şiddetli akne hastasının adapalen ile idame tedavisinde 16. haftada lezyon sayısında azalmanın plasebo grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir²⁷. Tedavi sonrası remisyonun devam ettirebilmesi için idame tedavinin önemi vurgulanmakla birlikte süresi ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Hastalarda tedavi yanıtı alındıktan sonra topikal retinoidler ile en az 6 ay süreyle idame tedavinin yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Yan etkiler

-Klinik olarak, retinoide bağlı iritasyon hafif ila orta şiddette ve epidermis ile sınırlıdır. Topikal retinoidler ile korneosit düzenlenmesi kohezyon kaybı ile bozulabilir. Birkaç hafta sonra korneositler yeniden düzenlenir, deskuamasyon normalleşir ve iritan etkiler düzelir. Klinik çalışmalarda, topikal retinoidler ile ilişkili kutanöz iritasyonun tipik olarak ilk 1-2 hafta içinde ortaya çıktığı ve daha sonra azaldığı, anti-enflamatuvar ve komedolitik etkilerinin ise daha sonra belirginleştiği gösterilmiştir³⁰. Topikal retinoidler içinde en iyi tolerans/güvenlik profiline sahip retinoid adapalendir¹². Eğer topikal retinoid uygulaması sonrası kutanöz iritasyon gelişirse, uygulama sıklığı veya doz ayarlaması yapılarak tedavi yeniden düzenlenebilir³¹. Topikal retinoidlere ait yan etkileri yönetme önerileri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Topikal retinoid tedavileri ile ilişkili tolerans problemlerini minimize etme önerileri

- Tedavi öncesi hastanın daha önce topikal retinoidleri kullanıp kullanmadığı ve tolere edip edemediği sorgulanmalıdır.
- İlk 2-4 hafta gün aşırı uygulama (klinik çalışmalara göre iritasyonun en sık geliştiği zaman) ya da kısa temas yöntemi (retinoidi 30-60 dakika boyunca tam yüze uygulama, sonra yıkama) ile tedaviye başlanabilir.
- Küçük dozlarda retinoidler (parmak ucu ya da bezelye büyüklüğü kadar) ince bir tabaka halinde etkilenen alana geceleri uygulanmalıdır.
- Hafif bir iritasyonun tedavi sürecinin bir parçası olduğu ve genellikle 1-2 hafta içinde gerileyeceği hastaya anlatılmalıdır.
- Hasta yumuşak temizleme ürünleri ve uygun non-komedojen nemlendiriciler kullanmalı ve deriyi aşırı temizlemenin iritan yan etkileri arttıracağı konusunda bilgilendirilmelidir.

Bir diğer önemli yan etki ise teratojenitedir. Tretinoinin ve izotretinoinin gebelik kategorisi X, diğer topikal retinoidlerin ise C'dir. Sistemik bir derleme ve meta-analizde ilk trimesterde topikal retinoid maruziyeti olan 654 gebe kadından doğan bebeklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında majör konjenital anomali gelişim riskinde önemli bir artış olmadığı gösterilmiştir, bununla birlikte, topikal retinoid kullanımının hamilelikte güvenli olduğu sonucuna varmanın güç olduğu vurgulanmıştır³².

b. Topikal benzoil peroksit

BPO, lipofilik özelliği ile pilosebase üniteye kolaylıkla penetre olabilen, güçlü oksidasyon özelliği gösteren, geniş spektrumlu bakterisidal, anti-enflamatuvar ve komedolitik bir ajandır³³. Akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler genellikle bakterisidal olup bakterisitik etkisiyle BPO, antibiyotik direncini engelleyen önemli bir ajandır. Antibiyotik olmamakla beraber oldukça güçlü antibakteriyel etkisi olan bir moleküldür. Konsantrasyonu %2,5 ile %10 arasında değişen yıkama jelleri, losyon, krem ve jel formülasyonları bulunmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıklıkla günde bir kere ince bir tabaka halinde uygulanır. Kullanım sıklığı hastaya göre arttırılabilir. Lezyonlarda düzelleme tedavinin üçüncü haftasında başlar ve maksimum sonuçlar 8-12 hafta arasında ortaya çıkar³⁴. Etkinlik açısından %2,5 konsantrasyonunun %10'luga benzer olduğu, farklı konsantrasyonlarda bile etkinlik başlangıcına kadar geçen sürenin benzer olduğu gösterilmiştir³⁵. En sık görülen yan etkiler konsantrasyona bağlı eritem, deskuamasyon, yanma ve batma hissi, nadir de olsa gelişen kontakt alerjidir³⁶. Az sayıda aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgu bildirilmiştir³⁷. Hastalar ilaç ile ilişkili saç ve kıyafetlerde beyazlama olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Klinik kullanımı

- BPO, hem enflamatuvar hem de non-enflamatuvar akne lezyonlarında etkilidir. Henüz *P. acnes* suşlarının BPO'ya karşı direnç geliştirdiği gösterilmemiştir. Bu nedenle bakteriyel direnci önlemek için hem sistemik hem de topikal antibiyotiklerle kombine olarak sıkça kullanılmaktadır. BPO içeren fiks doz kombinasyon preparatları Tablo 2'de belirtilmiştir.

- Non-enflamatuvar akne lezyonlarının monoterapisinde adapalen ile BPO benzer etki gösterirken tretinoin ise BPO'ya benzer veya üstün etki göstermektedir^{16-18,38,39}. Tolerans profili açısından BPO ve topikal retinoid monoterapileri birbirine benzerdir. Klindamisin-BPO kombinasyonu, BPO monoterapisi ile benzer (kanıt düzeyi 1), klindamisin monoterapisine göre ise daha etkindir (kanıt düzeyi 1)^{40,41}. Adapalen-BPO kombinasyonu etkinlik açısından adapalen ve BPO monoterapisine göre kıyaslanabilir-üstün bulunmuştur (kanıt düzeyi 3)^{16-18,39}. Adapalen-BPO ve klindamisin-BPO kombinasyonları karşılaştırıldığında ise non-enflamatuvar lezyonlarda benzer etkinliklere sahip oldukları gösterilmiştir (kanıt düzeyi 4)⁴².

- Enflamatuvar lezyonların monoterapisinde BPO, azelaik asit ve adapalen benzer etki profiline sahiptir (kanıt düzeyi 2)^{16,17,38}. Bununla birlikte adapalen-BPO ve klindamisin-BPO kombinasyonlarının etkinliği monoterapiye göre (adapalen için kanıt düzeyi 1, BPO için kanıt düzeyi 3, klindamisin için kanıt düzeyi 1) üstün bulunmuştur^{16-18,39}. Adapalen-BPO ve klindamisin-BPO kombinasyonları karşılaştırıldığında ise enflamatuvar lezyonlarda etkinlikleri benzerdir⁴². Öneri düzeyine göre BPO'nun akne tedavisindeki yeri Tablo 3'de verilmiştir.

- Topikal retinoid ve BPO içeren kombinasyonların skar gelişimini önlemede ve aknenin idame tedavisinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹².

c. Topikal antibiyotikler

Etki mekanizması: Topikal antibiyotikler, folikül içinde birikerek sebace folikülde bulunan *P. acnes* kolonizasyonunu azaltır ve böylece enflamasyonu baskılar. Eritromisin ve klindamisin en sık kullanılan ajanlar olmakla birlikte topikal tetrasiklin, sulfasetamid, nalidiksik asit ve dapson da akne tedavisinde kullanılan diğer topikal antibiyotiklerdir. Topikal antibiyotiklerin öneri düzeyine göre tedavideki yeri Tablo 3'te, ajanların özellikleri ise Tablo 5'te verilmiştir.

Klinik kullanımı

- Akne tedavisinde topikal antibiyotik monoterapisinden kaçınılmalı ve sadece orta-şiddetli akne tedavisinde kombine tedavilerle tercih edilmelidir. Süre en az 6-8 hafta, en fazla 12-18 hafta olmalıdır. Topikal antibiyotikler iki aydan uzun süreli kullanılacaksa BPO ile kombine edilmelidir, böylece bakteriyel direncin daha az gelişmesi hedeflenmektedir⁴³. Nüks durumunda topikal antibiyotik tedavisi tekrar başlanacaksa, bir önceki antibiyotik etkili olmuşsa aynı antibiyotik kullanılmalı, etkisiz kalmışsa farklı bir antibiyotik kullanılmalıdır¹⁰. Antibiyotik kürleri arasında en az 5-7 gün BPO kullanarak dirençli organizmalar deriden temizlenmelidir. Kimyasal yapıları benzemeyen antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

- **Komedonal akne:** Komedonal akne tedavisinde topikal antibiyotiklerin monoterapi olarak kullanımı önerilmemektedir¹⁰.

- Hafif-orta şiddetli papülopüstüler akne: Topikal antibiyotikler etkin olmakla birlikte bakteriyel rezistans gelişimi nedeni ile monoterapi olarak kullanımları önerilmemektedir. Reçete edilecekse topikal retinoid ya da BPO tedaviye eklenmelidir¹⁴. Klindamisin-BPO kombinasyonunun, BPO veya klindamisin monoterapisine göre etkin olduğu gösterilmiştir (kanıt düzeyi 1)^{40,41}. Retinoid/antimikrobiyal kombinasyonları ise akne patogenezinin sorumlu birden fazla faktörü hedeflediği için monoterapilere göre daha hızlı ve iyi yanıt sağlar. Eritromisin-izotretinoin kombinasyonunun izotretinoin ve eritromisin monoterapisine göre etkin olduğu gösterilmiştir (kanıt düzeyi 3)⁴⁴. Topikal antibiyotiklerin öneri düzeyine göre akne tedavisindeki yeri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Topikal dapson jel: (%5 ve %7,5) antimikrobiyal ve anti-enflamatuvar etkinliğe sahip bir ajandır. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Anti-enflamatuvar aktivitesini, nötrofil miyeloperoksidaz, eozinofil peroksidaz ve kemoatraktan ile indüklenen sinyal iletimini inhibe ederek gösterirken *P. acnes*'e karşı antimikrobiyal etkinliği henüz tam anlaşılabilir. Topikal dapsonun %5 konsantrasyonunun günde 2 kez, %7,5 konsantrasyonun ise günde bir kez kullanımı önerilmektedir. Topikal %5 dapson jelin, günde 2 kez hafif ve orta şiddetli akneli ergenler ve genç erişkinlerde tek başına ya da komedonal akne tedavisinde topikal retinoidler ile birlikte kullanılması önerilmektedir³⁴. Yapılan iki faz 3 çalışmada dapson %7,5 jelin günde bir kez orta-şiddetli akne lezyonları olan 12 yaşından büyük hastalarda 12 haftalık tedavi sonucunda lezyon sayısında azalma ve akne şiddetinde düzelme sağladığı gösterilmiştir^{45,46}. Eritem, hassasiyet, kuruluk, kaşıntı ve soyulma gibi yan etkiler görülebilir^{45,46}.

Topikal tetrasiklin: Aminoasil-taşıyıcı RNA (tRNA)'ya bağlanarak, prokaryotik 30S ribozomunun inhibisyonu yoluyla bakteriyel protein sentezini önleyerek gram pozitif ve negatif bakterilere karşı bakteriyostatik etkiye sahiptir. Ülkemizde %3'lük merhem formu bulunmaktadır. İyi tolere edilen topikal bir ajandır, ancak hamilelerde, emzirenlerde ve sekiz yaş altında kullanılmamalıdır. Aknenin özellikle enflamatuvar lezyonlarında tercih edilmektedir. Hidrofobik baz ile formüle edilip uygulandığında, foliküllerde gerekli terapötik konsantrasyonlara ulaştığı ve akne tedavisinde yararlı olduğu düşünülmektedir⁴⁷. Akne tedavisinde etkinliği diğer topikal antibiyotiklere göre düşüktür.

Sülfasetamid: *P. acnes*'i inhibe eden bir antibakteriyel ajandır. Sıklıkla sülfür ile kombine edilir. Akne tedavisindeki etkinliği ile ilgili veriler sınırlı olduğu için akne tedavisinde öncelikle diğer antibiyotiklerin tercih edilmesi uygundur. Sülfonamid grubu antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda tercih edilmemelidir.

Topikal nadifloksasin: Bir florokinolon olup antimikrobiyal ve anti-enflamatuvar etkinliğe sahiptir. Ülkemizde %1 krem formülasyonu mevcuttur. Günde iki kez, 12 yaşından büyükler için kullanımı uygundur. Diğer topikal antibiyotikler gibi monoterapide kullanımı yerine kombinasyon tedavilerinde tercih edilebilir. Enflamatuvar lezyonlarda

Tablo 5. Topikal antibiyotiklerin özellikleri

	Klindamisin	Eritromisin	Dapson
Formülasyonlar	%1 alkol bazlı solüsyon*, jel ve losyon,	%2-4 jel* ve solüsyon,	%5, %7,5 jel, ülkemizde bulunmamaktadır.
Etki mekanizması	Ribozomal RNA'nın 50s subünitine reversibl bağlanma ve protein sentezi inhibisyonu,	Ribozomal RNA'nın 50s subünitine reversibl bağlanma ve protein sentezi inhibisyonu,	Dihidropteroat sentetaz ve nükleik asit sentezi inhibisyonu,
Kullanım şekli	Günde bir veya iki kere ince bir tabaka halinde ,	Günde bir veya iki kere ince bir tabaka halinde,	Günde iki kere ince bir tabaka halinde,
Yan etkiler	Fotosensivite reaksiyonları, pruritus, eritem, kserozis, soyulma,	Eritem, soyulma, yanma, iritasyon, yağlı deri hissi, kuruluk,	Kuruluk, eritem, yanma, soyulma, kıyafetlerde/deride geçici sarı renk değişikliği,
Gebelik kategorisi	B	B	C
Emzirme	Topikal uygulamalarda süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Topikal uygulamalarda süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Dapsonun süte geçtiği bilinmektedir. İlacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.
Pediyatrik kullanım	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	Çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.
Önemli noktalar	Çok nadiren ilaca bağlı psödomembranöz kolit gelişimi.	Monoterapide <i>P. acnes</i> suşlarına direnç gelişimi riski yüksek.	Tedavi öncesinde G6PDH taramasına veya hematolojik parametrelerin takibine gerek yok.

*Topikal antibiyotiklerin ülkemizde bulunan formülasyonları, G6PDH: Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz

monoterapide etkin olmakla birlikte, BPO ile kombinasyonunun klindamis-BPO kombinasyonuna benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir^{48,49}.

d. Diğer topikal ajanlar

Azelaik asit: Antimikrobiyal, komedolitik ve anti-enflamatuvar etkinliğe sahip bir dikarboksilik asittir. Ayrıca tirozinaz üzerinde inhibitör etkileri nedeni ile akne sonrası gelişen PIH'de de etkilidir. Ülkemizde %20 krem formu bulunmaktadır. Günde bir veya iki kez ince bir tabaka halinde uygulanır. Kuruluk, eritem, yanma ve soyulma gibi yan etkiler yapabilir. Gebelik kategorisi B'dir, emzirenlerde dikkatli kullanılmalıdır. Çocuklarda 12 yaş altında etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır. Komedonal akne tretinoin ve BPO azelaik aside göre daha etkindir^{14,38,50}. Bununla birlikte enflamatuvar lezyonlarda etkinliği BPO ve adapalen ile kıyaslanabilir^{38,50}. Enflamatuvar lezyonlarda sistemik minosiklin ve azelaik asit kombinasyonunun sistemik izotretinoin ile kıyaslanabilir bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir⁵¹. Tolerans profili açısından bakıldığında BPO, adapalen ve tretinoine göre daha kolay tolere edilebilir ve güvenlidir. Aknenin idame tedavisinde azelaik asit etkinlik ve güvenlik profili nedeni ile uzun dönem tedavilerde topikal retinoidlere bir alternatif olarak önerilmektedir⁵². Azelaik asitin, öneri düzeyine göre tedavideki yeri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Salisilik asit: (%0,5-%2) jel, losyon, çözelti, temizleyici ve maskede bulunan bir beta hidroksi asittir. Lipofilik özelliğinden dolayı kolayca pilosebace üniteye penetre olabilen komedolitik ve soyucu bir ajandır³⁶. Asetilsalisilik asite benzer şekilde prostaglandinleri inhibe ederek anti-enflamatuvar etkilere aracılık eder. Günde bir kez uygulanır, gerekirse günde iki ya da üç uygulamaya çıkarılabilir, kuruluk soyulma gibi yan etkiler gelişirse uygulama sıklığı azaltılabilir³⁴. Akne tedavisindeki etkinliğine yönelik az sayıda çalışma vardır⁵³. Komedonal akne tedavisinde ya da komedonal aknenin idame tedavisinde önerilmektedir; idame tedavide %5 konsantrasyonun 10 haftadan, %10 konsantrasyonunun ise altı haftadan uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır¹¹. Topikal retinoidleri ya da BPO'yu tolere edemeyen hastalarda bir tedavi alternatifi olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda akne skarlarının tedavisinde etkilidir.

Sülfür: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte uzun yıllardır akne tedavisinde kullanılmaktadır. Reçete edilmeyen ürünlerin içinde genellikle salisilik asit ile kombine olarak bulunur, komedolitik etkilere aracılık ederek akne tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Sülfürün, BPO ve sulfasetamid ile kombinasyonlarının akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁴.

Ülkemizde bulunan tüm topikal ürünlerin listesi Tablo 6'da verilmiştir. Sonuç olarak topikal tedaviler monoterapi, kombinasyon rejimleri ya da sistemik antibiyotiklerle birlikte sıkça kullanılmaktadırlar. Hafif-orta ya da şiddetli olmak üzere tüm akne lezyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Topikal retinoidler hemen hemen her hastada temel tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Enflamatuvar lezyonların varlığında ise sinerjistik etki ve hızlı yanıt için kombinasyon tedavilerin tercih edilmesi, BPO ve antimikrobiyal ajanların tedaviye eklenmesi uygundur. Topikal antibiyotiklerin bakteriyel direnç gelişim riski nedeni ile monoterapi olarak kullanımlarından kaçınılmalıdır. Topikal tedavilere bağlı yan etkiler genellikle irritasyonla ilişkili hafif ve geçici etkilerdir. Uygulama sıklığı değiştirilerek ya da daha az irritasyon yapan ajanlar tercih edilerek tedavi yeniden düzenlenebilir. Akne lezyonların tedavisinin yanı sıra elde edilen remisyonun devamı için idame tedavide özellikle topikal retinoidler, BPO ve azelaik asit önemli bir yere sahiptir.

Tablo 6. Ülkemizde akne tedavisinde kullanılan topikal ajanlar ve içerikleri

Topikal retinoidler	
Tretinoin	%0,025, %0,05, %0,1 krem
Adapalen	%0,1 jel
Tazoreten	%0,1 jel, %0,1 krem
BPO	%2,5, %5 ve %10 jel, %5 ve %10 krem, %5 ve %10 losyon
Topikal antibiyotikler	
Klindamisin	%0,1 çözelti, %0,1 losyon
Eritromisin	%2, %4 jel
Tetrasiklin	%3 pomad
Nadifloksasin	%1 krem
Sülfasetamid	%10 losyon
Azelaik asit	%20 krem
Fiks doz kombinasyonlar	
Topikal retinoid ve topikal antimikrobiyal içeren	Tretinoin %0,025 ve klindamisin %1,2 jel
	Tretinoin %0,025 ve eritromisin %4 jel
	İzotretinoin %0,05 ve eritromisin %2 jel
BPO ve topikal antimikrobiyal	BPO %5 ve klindamisin %1 jel
	BPO %5 ve eritromisin %3 jel
BPO: Benzoil peroksit	

Kaynaklar

- Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR: Topical Retinoids in Acne Vulgaris. A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:345-65.
- Thielitz A, Sidou F, Gollnick H: Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:747-53.
- Schmidt N, Gans EH: Tretinoin: A Review of Its Anti-inflammatory Properties in the Treatment of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:22-9.
- Gollnick H, Abanmi AA, Al-Enezi M, et al: Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:4-35.
- Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, et al: Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:242-50.
- Weiss JS, Shavin JS, Nighland M, Grossman R: Tretinoin microsphere gel 0.1% for photodamaged facial skin: a placebo-controlled trial. *Cutis* 2006;78:426-32.
- Phillips TJ: An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis* 2005;75:14-22.
- Tan J, Gollnick H, Loesche C, Ma YM, Gold LS: Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat* 2011;22:197-205.
- Alexis AF: Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *J Dermatolog Treat* 2008;19:199-209.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5 Suppl):S1-50.
- Gollnick H, Bettoli V, Lambert J, et al: A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1480-90.
- Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al: Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(Suppl 1):S1-S23.
- Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al: Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in

- the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010;9:549-58.
14. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1-29.
 15. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, et al: Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;68:(Suppl 4)10-9.
 16. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:791-9.
 17. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, et al: A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009;84:110-6.
 18. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al: Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009;161:1180-9.
 19. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A: Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002;12:350-4.
 20. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al: Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005;4:138-46.
 21. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, 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.
 22. Shalita AR, Berson DS, Thiboutot DM, et al: Effects of tazarotene 0.1 % cream in the treatment of facial acne vulgaris: pooled results from two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled, parallel-group trials. *Clin Ther* 2004;26:1865-73.
 23. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M: Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis* 2001;67(Suppl 6):4-9.
 24. Webster GF, Guenther L, Poulin YP, Solomon BA, Loven K, Lee J: A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. *Cutis* 2002;69(Suppl 2):4-11.
 25. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al: Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999;63:349-54.
 26. Bershady S, Kranjac Singer G, Parente JE, et al: Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002;138:481-9.
 27. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, et al: Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597-602.
 28. Alirezai M, George SA, Coutts I, et al: Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007;17:45-51.
 29. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J: A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004;15:372-8.
 30. Callender VD, Preston N, Osborn C, Johnson L, Gottschalk RW: A Meta-analysis to Investigate the Relation Between Fitzpatrick Skin Types and Tolerability of Adapalene-Benzoyl Peroxide Topical Gel in Subjects with Mild or Moderate Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:15-9.
 31. Thielitz A, Gollnick H: Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:369-81.
 32. Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G: Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015;173:1132-41.
 33. Del Rosso JQ, Leyden JJ, Thiboutot D, Webster GF: Antibiotic use in acne vulgaris and rosacea: clinical considerations and resistance issues of significance to dermatologists. *Cutis* 2008;82:5-12.
 34. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-73.
 35. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A: Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2014;170:557-64.
 36. Bowe WP, Shalita AR: Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:170-6.
 37. Minciullo PL, Patafi M, Giannetto L, et al: Allergic contact angioedema to benzoyl peroxide. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:385-7.
 38. Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P: Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:320-5.
 39. Korkut C, Piskin S: Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2005;32:169-73.
 40. Webster G, Rich P, Gold MH, Mraz S, Calvarese B, Chen D: Efficacy and tolerability of a fixed combination of clindamycin phosphate (1.2%) and low concentration benzoyl peroxide (2.5%) aqueous gel in moderate or severe acne subpopulations. *J Drugs Dermatol* 2009;8:736-43.
 41. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC: New therapy update—A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003;72:16-9.
 42. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohrlab J, Barnard J, Alió AB: Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis* 2009;84:223-9.
 43. Eady EA, Farmery MR, Ross JJ, et al: Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;131:331-6.
 44. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K: A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999;199:242-7.
 45. Stein Gold LF, Jarratt MT, Bucko AD, et al: Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: First of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-controlled Trials. *J Drugs Dermatol* 2016;15:553-61.
 46. Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al: Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: Second of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-Controlled Trials. *J Drugs Dermatol* 2016;15:962-9.
 47. Adisen E, Kaymak Y, Gurer MA, Durukan E: Topical tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7:953-5.
 48. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H: Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol* 2010;49:1440-4.
 49. Choudhury S, Chatterjee S, Sarkar DK, Dutta RN: Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2011;43:628-31.
 50. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP: [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:841-7.
 51. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP: Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001;11:538-44.
 52. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP: Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57:20-35.
 53. Zander E, Weisman S: Treatment of acne vulgaris with salicylic acid pads. *Clin Ther* 1992;14:247-53.
 54. Tarimci N, Sener S, Kilinc T: Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther* 1997;22:301.