

DDS guideline Isotretinoin

”Lægemiddel”

Isotretinoin

Målgrupper

Speciallæger i dermatologi og læger ansat ved dermatologiske afdelinger.

Beskrivelse

Isotretinoin tilhører 1. generations (non-aromatiske) retinoider (syntetisk A-vitamin derivat). Administreres i bløde kapsler á 10 eller 20 mg.

Indikationer

Svær cystisk eller ardannende acne. Acne, som ikke responderer på anden behandling.

Off-label indikationer kan omfatte:

- Rosacea, der ikke responderer på standardbehandling
- Follikulære sygdomme (folliculitis, hidrosadenitis)
- Genodermatoser: ichthyosis, dyskeratosis follicularis, keratoderma palmo-plantaris
- Lichen planus, discoid LE.

Dosering

Initialt behandles med 0,3- 0,5 mg/kg legemsvægt dagligt fordelt på 1 eller 2 doser. Døgndosis bør ikke overstige 1 mg/kg legemsvægt. Normalt behandles i cirka 6 måneder eller til 1-2 måneder efter, at huden er afglattet, da udvalgte patienter kræver længere behandlingstid. Man kan vælge at stile mod en total dosis på 120-150 mg/kg.

Da isotretinoin initialt, hos nogle, kan provokere en forværring af acne med risiko for øget ardannelse, kan behandlingen ofte initieres med 20 mg dagligt de første 2 uger. Dosis kan herefter langsomt øges.

Ved moderat acne, synes lavdosis-behandling med 20-40 mg dagligt ofte at have ligeså god effekt og remissionsvarighed som højere doser og betydeligt færre bivirkninger. Kumuleret dosis synes ikke så vigtig, men behandlingen bør opretholdes i cirka 6 måneder.

Ved rosacea anvendes ofte meget lave doser med god respons, fx 10 mg hver 2. dag til 20 mg dagligt. Hos nogen patienter ses recidiv ved ophør, og det kan være nødvendigt med langvarig lavdosisbehandling på lavest mulige dosis. Man skal være opmærksom på, at isotretinoin kan forværre okular rosacea.

Virkning

Isotretinoin hæmmer sebumproduktionen og har samtidig komedolytisk og antiinflammatorisk effekt. Retinoiderne binder sig til nukleære retinoidreceptorer (steroid receptorer) med vækstregulerende effekt på celledifferentiering og proliferation.

Biotilgængelighed øges ved peroral indtagelse sammen med lipidholdige fødeemner.

Isotretinoin metaboliseres i leveren og blodet til farmakologisk aktiv 4-oxo-isotretinoin og udskilles med galden.

Bivirkninger

Almindelige: Forværring af acne når behandlingen påbegyndes. Generel udtørring af hud og slimhinder med cheilitis, conjunctivitis, keratitis, hårtab, pruritus, paronychia, epistaxis og muskel-ledsmerter.

Sjældne: Leverpåvirkning og hypertriglyceridæmi. Hyperostoser (ved længerevarende behandling). Forhøjet intrakranielt tryk. Depression.

Symptomer på hypervitaminosis A. Symptomer på akut vitamin A-toksicitet omfatter hovedpine, kvalme, opkastning, omtågethed, irritabilitet, papilødem, dobbeltsyn, døsigthed, øget intrakranielt tryk, hypercalcæmi, hypertriglyceridæmi og pruritus.

Kontraindikationer

Absolutte: Graviditet og amning. Dårlig compliance. Hypervitaminosis A.

Relative: Er ikke registreret til børn < 12 år, men der er i litteraturen mange rapporter om børn under 12 år, som er behandlet med isotretinoin. Andre relative kontraindikationer er diabetes mellitus, hjertekarsygdomme, lever- og nyre-sygdomme, hyperlipidæmi, depression.

Forholdsregler/Patientinformation

- Fertile, seksuelt aktive kvinder skal informeres om sikker antikonception (p-piller eller spiral) og anbefales at anvende dette under og 1 måned efter behandling.
- Kvinden skal informeres om, at der er indikation for abort i tilfælde af graviditet under behandling med isotretinoin. Recept til fertile kvinder udstedes så vidt muligt en gang pr måned. Recepten skal indløses inden 7 dage.
- Patienten og eventuelle pårørende skal informeres om mulighed for psykiske bivirkninger. Tidligere depression kan eventuelt konfereres med psykiater.
- Patienten må ikke være blod/sæd- eller ægdonor under og 2 måneder efter behandling med isotretinoin.
- Patienten anbefales solbeskyttelse under hele behandlingen.
- Kreatininkinase er forhøjet hos op til 15-50% af patienter med isotretinoin-inducerede muskelsmerter. Kreatininkinase skal ikke måles ved asymptomatiske patienter, kun ved svære muskelsmerter, der er funktionshæmmende for almindelige daglige gøremål.
- Non-ablative laser-behandling kan gives under isotretinoin behandling. Ablativ laser-behandling bør ikke gives under isotretinoin behandling, først 3-6 måneder efter afsluttet behandling.
- Patienten informeres om vigtigheden af hyppig brug af læbepomade og fugtighedscreme ved tørhed af huden. Det er ofte en fordel at bruge briller i stedet for kontaktlinser. Ved tendens til næseblødning kan smøres dagligt med vaseline i forreste del af næseborene.

Interaktioner

Samtidig behandling med tetracykliner giver øget risiko for forhøjet intrakranielt tryk. Samtidig behandling med MTX øger risiko for leverpåvirkning.

Kontrolbehov

Før påbegyndelse af behandlingen: Basisk fosfatase, ALAT, lipidfraktion (total kolesterol, HDL/LDL-kolesterol og triglycerid), kreatinin, HCG (fertile kvinder).

Under behandlingen: Kontrol af kvinder og mænd efter 4-6 uger og herefter hver 3. måned ved normale fund. Intensiveret kontrol kan eventuelt inkludere rødt og hvidt blodbillede ved comorbiditet. Desuden kontrolleres HCG månedligt hos fertile kvinder indtil en måned efter afsluttet behandling.

Specielle forhold under behandlingen

Samtidig lokalbehandling med andre retinoidholdige præparater bør undgås. Tilsvarende skal der afstås fra supplerende A-vitamin-indtag udover evt. en normal multivitamin pille. Der er en teoretisk risiko for anafylaksi ved indtag af isotretinoin hos personer med allergi overfor peanuts. I sådanne tilfælde kan første dosis indtages under observation i klinikken.

Referencer

Goodfield MJ, Cox NH, Bowser A, McMillan JC, Millard LG, Simpson NB, Ormerod AD. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010

British Journal of Dermatology 2010 162 (6): 1172–9.

Forbat E¹, Ali FR², Al-Niimi F². Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat.* 2018 Nov; 29(7):698-705. J

Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2018, Jan;178(1):76-85.;

Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3):197–206.

Park H , Del Rosso J.Q. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011, 4(9):54-61.

Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014 7(4):22-34.

Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment af acne – update 2016-full version. *JEADV* 2016 30:1261-1268.

Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ at al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016 74:945-973.

Spring LK, Krakowski AC, Alam M et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions: A Systematic Review With Consensus Recommendations. *JAMA Dermatol.* 2017 Aug 1;153(8):802-809.