

Orales Isotretinoin zur Behandlung schwerer Akne vulgaris

Information und Empfehlungen

Martin K. Kägi^a, Margaretha Bindschedler^b, Peter Itin^c sowie Mitglieder des Akneboard Schweiz der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV) und der Swissmedic

^a Privatpraxis, 8050 Zürich

^b Swissmedic, Bern

^c Dermatologie, Universitätsspital Basel

1983 wurde in der Schweiz mit Roaccutan[®] das erste orale Isotretinoinpräparat zugelassen. Weiterhin sind folgende orale Isotretinoinpräparate als Generika zu Roaccutan[®] zugelassen: Curakne[®], Isotretinoin Sandoz[®], Isotretinoin-Mepha[®], Liderma[®], Trethinac[®].

Orale Isotretinoinpräparate sind äusserst wirksam zur Behandlung der Akne, bergen aber auch erhebliche Risiken. Letztere sind zur Zeit auch Gegenstand von Mediendiskussionen, und die Fachpersonen werden vermehrt mit entsprechenden Fragen konfrontiert. Wir möchten deshalb eine Übersicht über die wichtigsten Fakten geben und die Sicherheitsmassnahmen bei der Behandlung mit Isotretinoin in Erinnerung rufen.

Orale Isotretinoine werden für die Behandlung schwerer Akne eingesetzt, namentlich Akne mit dem Risiko einer bleibenden Narbenbildung. Sie dürfen nur dann eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten, beispielsweise mit Antibiotika oder Topica, nicht genügend wirksam waren. Obwohl das erste oral verabreichte Isotretinoin vor über 20 Jahren zugelassen wurde, werden diese Arzneimittel in der Schweiz immer noch gleich überwacht wie neuzugelassene Medikamente. Um eine allfällige Zunahme der Risiken frühzeitig zu erkennen, müssen die Pharmafirmen Swissmedic jährlich einen Bericht über die weltweit gemeldeten Nebenwirkungen einreichen. Swissmedic evaluiert die Sicherheit von Isotretinoin zudem regelmässig anhand nationaler Spontanmeldungen, Meldungen anderer Behörden und/oder neuer Studienergebnisse. Nach entsprechenden Überprüfungen wurden in den letzten Jahren wiederholt Anpassungen der Arzneimittelinformation vorgenommen und sicherheitsrelevante Informationen publiziert.

Teratogenes Risiko

Orales Isotretinoin ist teratogen und kann zu schweren Schädigungen des ungeborenen Kindes führen. Verschreibung und Anwendung unterstehen deshalb weltweit, so auch in der Schweiz (siehe unten), sehr strengen Sicherheitsanforderungen, um die Anwendung dieses Medikamentes durch schwangere Frauen zu verhindern.

Für orale Isotretinoine gilt die verschärfte Rezeptpflicht. Ein Rezept eines Arztes bzw. einer Ärztin darf also nur einmal eingelöst werden. Alle Patien-

tinnen und Patienten müssen vom Arzt bzw. von der Ärztin in vollem Umfang über das Risiko für ein ungeborenes Kind und über die strengen Verhütungsmassnahmen aufgeklärt werden. Das Präparat darf nur von Ärztinnen bzw. Ärzten verschrieben werden, die mit der Behandlung der schweren Akne vertraut sind und die Risiken einer solchen Therapie und die notwendigen Kontrollen kennen.

Folgende Sicherheitsmassnahmen müssen unbedingt eingehalten werden:

- Vor Beginn der Behandlung muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.
- Während der ganzen Dauer der Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung müssen mindestens eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung und regelmässige medizinisch überwachte Schwangerschaftstests je nach Anamnese, Compliance und individuellem Schwangerschaftsrisiko durchgeführt werden.
- Patientinnen müssen umfassende Informationen zum Risiko und zur Empfängnisverhütung erhalten. Dies erfolgt mündlich durch den Arzt bzw. die Ärztin und durch Informationsbroschüren für Patientinnen.
- Vor Beginn der Behandlung müssen die Patientinnen unterschreiben, dass sie die Risiken kennen und die Sicherheitsmassnahmen einhalten werden.
- Die Verschreibung bei Frauen im gebärfähigen Alter muss initial auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen begrenzt sein. Eine Fortsetzung erfordert eine neue ärztliche Verschreibung und regelmässige ärztliche Kontrollen alle vier bis zwölf Wochen.
- Die Abgabe in der Apotheke muss innerhalb von maximal sieben Tagen nach der Ausstellung des Rezepts erfolgen.
- Patientinnen und Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie das Präparat auf keinen Fall an andere Personen weitergeben dürfen.

Unerwünschte Wirkungen auf die Psyche

Nationale und internationale Pharmacovigilance-Daten weisen darauf hin, dass orales Isotretinoin zu unerwünschten psychiatrischen Wirkungen führen kann. Seit der Gründung des Pharmacovigilance-

Zentrums vor 17 Jahren hat Swissmedic insgesamt 357 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen (UAWs) in Verbindung mit Isotretinoinen erhalten. Davon betreffen 63 (18%) vermutete unerwünschte Wirkungen auf die Psyche. Mit Ausnahme eines Berichtes, welcher ein topisches Isotretinoinpräparat betrifft, traten alle diese Fälle im Zusammenhang mit oraler Isotretinointherapie auf. Zusätzlich wurden seit 1990 insgesamt sechs Suizide während oder nach Behandlung mit Isotretinoin gemeldet. Sie betreffen zum Teil lange zurückliegende Ereignisse, das erste aus dem Jahr 1987. Trotz möglicher anderer Ursachen ist ein Zusammenhang mit dem Medikament nicht ausgeschlossen.

Insgesamt 32 Meldungen (maximal 7 pro Jahr) betreffen depressive Symptome, 3 mit Suizidversuch. Bei mehreren Berichten über unerwünschte Wirkungen auf die Psyche spricht der zeitliche Zusammenhang mit der Gabe des Medikaments und die Besserung nach Absetzen für eine ursächliche Rolle. In der Schweiz verlangte die damalige IKS bereits 1998 einen entsprechenden Warnhinweis in der Arzneimittelinformation und ein Rundschreiben der Firma an die Fachpersonen. Bei Erkrankungen, die auch unabhängig von einer Behandlung häufig auftreten, wie das bei psychischen Problemen im Adoleszentenalter der Fall ist, können Spontanmeldungen allein den Zusammenhang mit dem Medikament aber nicht beweisen.

Kürzlich wurde von der Universität Bath eine Tierstudie publiziert, welche bei mit Isotretinoin behandelten Mäusen in bestimmten Tests ein depressionsähnliches Verhalten zeigte und in der Öffentlichkeit zu Diskussionen Anlass gab. Hierzu gilt es zu beachten, dass Resultate von Tierversuchen zwar gewisse Hinweise geben können, aber nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind.

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist ein Zusammenhang von psychischen Symptomen mit der Einnahme von Isotretinoin zwar nicht bewiesen, es kann aber keinesfalls ausgeschlossen werden, dass derartige UAWs in seltenen Fällen auftreten. Es ist deshalb wichtig, dass der behandelnde Arzt den Patienten bzw. die Patientin beim Erstgespräch auf mögliche psychische UAWs aufmerksam macht. Anlässlich der regelmässig notwendigen Kontrollen soll die Möglichkeit psychischer UAWs bei der Anamnese berücksichtigt und auf allfällige psychische Symptome inkl. Zeichen einer Depression geachtet werden. Hierbei gilt ferner zu beachten, dass im Falle von psychischen UAWs ein Therapieabbruch möglicherweise nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern, und dass eine weitere psychiatrische oder psychologische Untersuchung und Behandlung notwendig sein kann.

Kardiovaskuläre Risiken und Hyperlipidämie

Eine Publikation der kanadischen Behörden vom April 2006 berichtet über 29 Meldungen über einen Zeitraum von 22 Jahren zu vaskulären Erkrankun-

gen, welche in Verbindung mit Isotretinoin beobachtet wurden. Elf dieser Fälle wurden näher beschrieben. In sechs Fällen handelte es sich um Herzinfarkte oder cerebrale Ereignisse, in fünf Fällen um Venenthrombosen oder Lungenembolien. In der Mehrzahl der Fälle waren bekannte Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Rauchen, hormonale Kontrazeption, Übergewicht, Zuckerkrankheit) vorhanden. Ein Kausalzusammenhang lässt sich aufgrund derartiger Einzelmeldungen nicht ableiten. Hingegen ist seit langem erwiesen, dass unter Behandlung mit oralem Isotretinoin Hyperlipidämien auftreten können. So berichtete auch eine kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudie an 13 000 Patienten mit Akne über einen Anstieg der Blutfette unter Isotretinoinbehandlung (Dr. Lee T. Zane, University of California, Archives of Dermatology, August 2006). Diese Nebenwirkung ist in der schweizerischen Arzneimittelinformation als häufiges Problem zusammen mit den notwendigen Vorsichtsmassnahmen (regelmässige Laborkontrollen, Dosisreduktion oder Absetzen von Isotretinoin bei zu hohen Lipidwerten, Beachten von Risikofaktoren etc.) ausführlich beschrieben. In jedem Fall ist bei der Behandlung mit Isotretinoin bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren besondere Vorsicht geboten, und die Blutfette müssen überwacht werden. Generell wird eine Laboruntersuchung der Leberwerte und der Blutlipide am Anfang, nach einem Monat und dann in regelmässigen Abständen (alle drei bis vier Monate) je nach Risikosituation empfohlen.

Konklusion

Sofern sich die orale Isotretinoinbehandlung auf Fälle von schwerer therapierefraktärer Akne (mit Narbenbildung) beschränkt, die Patienten vor der Behandlung über die möglichen Risiken informiert werden und die vorgeschlagenen Vorsichtsmassnahmen und Kontrolluntersuchungen eingehalten werden, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin als positiv erachtet.

Meldung vermuteter unerwünschter Wirkungen

Bei der Erfassung der erwähnten Risiken spielten Spontanmeldungen eine entscheidende Rolle. Um frühzeitig eine Zunahme oder Veränderung zu erkennen, ist Swissmedic darauf angewiesen, dass die Fachpersonen vermutete unerwünschte Wirkungen melden.¹ Meldungen über unerwünschte Wirkungen bitten wir auf dem gelben Meldeformular an das regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu richten. Ein Meldeformular befindet sich in dieser Zeitschrift. Das Formular ist auch verfügbar auf der Webseite von Swissmedic (www.swissmedic.ch unter «Marktüberwachung» → «Pharmacovigilance» → «Gesamtüberblick» → «Meldeformular»), im Anhang des Arzneimittelpendiums oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23).

¹ Wie bei allen Medikamenten sind gemäss Art. 59 des Heilmittelgesetzes die Fachleute verpflichtet, vermutete schwerwiegende oder neue (nicht oder ungenügend in der Arzneimittelinformation aufgeführte) unerwünschte Wirkungen aller zugelassener Arzneimittel zu melden. Als schwerwiegend gilt eine UAW, wenn sie tödlich ausgeht, lebensbedrohend ist, zur Hospitalisation führt oder diese verlängert, ausserdem wenn sie sonst als medizinisch wichtig eingestuft wird.