

Bern, im Januar 2017

Die sichere Anwendung von Retinoiden in der Dermatologie

Angesichts des hohen teratogenen Potenzials der Retinoide ist eine strikte Einhaltung der Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter notwendig. Es ist entscheidend, dass alle Beteiligten, die Fachleute, die Patientinnen und Patienten sowie die pharmazeutischen Firmen, ihre Verantwortung wahrnehmen, damit die Retinoide sicher angewendet werden.

Die Entdeckung der Retinoide (Derivate von Vitamin A) war ein grosser Fortschritt bei der Behandlung von Hautkrankheiten wie schwere Akne, Psoriasis und Verhornungsstörungen. Medizinische Fachleute sollen informiert bleiben über die teratogene Wirkung dieser Substanzen und das mögliche Auftreten unerwünschter psychiatrischer Wirkungen bei der Anwendung von Retinoiden im Allgemeinen und Isotretinoin im Besonderen. Die Patientinnen und Patienten müssen entsprechend instruiert werden. Aufgrund der bekannten Risiken von Retinoiden ist es wichtig, die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, die in den Arzneimittelinformationen aufgeführt sind, zu beachten (siehe www.swissmedicinfo.ch).

Dermatologische Indikationen für die Anwendung von Retinoiden

Die chemische Struktur des natürlichen Vitamins A oder Retinol wurde in den 1930er Jahren aufgeklärt. 1946 wurde die Bedeutung der Vitamin-A-Säure oder Retinsäure, der biologisch aktiven Form, für Gewebedifferenzierung erkannt. In zahlreichen Arbeiten wurde seither die bestimmende Rolle von Vitamin A und seiner Metaboliten für diese Vorgänge, insbesondere während der Embryogenese, gezeigt. In den 1960er Jahren wurde die *topische* Anwendung der Retinsäure zur Behandlung von Akne entwickelt. Ab 1968 wurden synthetische Derivate von Vitamin A, die in therapeutischen Dosen weniger toxisch sind als das natürliche Vitamin A, für den klinischen Gebrauch entwickelt. Retinoide, Derivate von Vitamin A, sind in der Dermatologie hauptsächlich vertreten durch Isotretinoin und Etretinat, die oral, im Falle von Isotretinoin auch *topisch*, verabreicht werden, sowie Tretinoin, das lokal angewendet wird.

Isotretinoin oder 13-cis-Retinsäure wird in der Schweiz seit 1983 bei schweren Formen von Akne oral angewendet. Das Risikoprofil erfordert strenge Regeln für die Verschreibung und eine sorgfältige Überwachung während der Anwendung. Folgende oralen Isotretinoin-Präparate sind in der Schweiz zugelassen: Curakne[®], Isotretinoin-Mepha Solucaps[®], Roaccutan[®] Kapseln, Tretinac[®]. Zur *topischen* Anwendung ist Isotretinoin unter dem Namen Roaccutan[®] Gel, für die Behandlung von Akne vulgaris und insbesondere von Komedonen- und mikrozystischer Akne zugelassen. Unter den anderen Retinoiden war zuerst das Etretinat zugelassen, das später durch Acitretin ersetzt wurde. Acitretin ist in der Schweiz seit den 1990er Jahren verfügbar und wird für die orale Behandlung von schweren Verhornungsstörungen wie Psoriasis erythrodermica, lokalisierte oder generalisierte Psoriasis pustulosa, Ichthyosis congenita, Pityriasis rubra pilaris, Morbus Darier sowie andere schwere,

sonst therapieresistente Verhornungsstörungen der Haut verwendet. In der Schweiz sind aktuell Acicutan® und Neotigason® mit dem Wirkstoff Acitretin zugelassen.

Tretinoin (all-trans-Retinsäure) ist die Säureform von Vitamin-A und in der Schweiz seit den 1970er Jahren für die *topische* Behandlung von Akne vulgaris und insbesondere Komedonenakne zugelassen. Das Produkt AiroI® auf der Basis von Tretinoin ist in Form von Creme oder Lotion in der Schweiz als Monotherapie bei Akne vulgaris zugelassen. Das Präparat Actanac® Gel, das neben Clindamycin auch Tretinoin enthält, steht in der Schweiz für die Behandlung von Akne vulgaris zur Verfügung, wenn die *topische* Anwendung von Tretinoin im Rahmen einer Monotherapie nicht genügend wirksam scheint. Alitretinoin, ein anderes Retinoid, das in der Schweiz unter dem Namen Toctino® seit 2009 zugelassen ist, ist für die orale Behandlung Erwachsener mit therapierefraktärem, schwerem chronischem Handekzem, die auf eine mindestens 4 wöchige Behandlung nicht angesprochen haben.

Teratogene Wirkung von oral verabreichten Retinoiden in der Dermatologie

Retinoide haben ein hohes teratogenes Potenzial, das bereits in der frühen Embryonalentwicklung und wahrscheinlich dosisunabhängig zu Schädigungen führt. Es kann zu Spontanaborten oder schwersten Missbildungen kommen. Retinoide führen zu einer Unterdrückung der Chondrogenese und Epidermogenese, zu Entwicklungsanomalien (Neuralrohrdefekte, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten), zu Fehlbildungen des Nervensystems (Hydrocephalus, Mikrozephalie), des Herzens (Transposition der grossen Arterien, Fallot-Tetralogie), der Schlundbögen, des Thymus (Ektopie, Aplasie) und des Gesichtsschädels (Anotie, Mikrotie, Hypoplasie der Gesichtsknochen, Mikrognathie).

Aus diesem Grund sind Retinoide bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Vor jeder oralen Behandlung mit Retinoiden von Frauen im gebärfähigen Alter ist unbedingt auszuschliessen, dass eine Schwangerschaft besteht, und danach müssen regelmässig Schwangerschaftstests durchgeführt werden. Ausserdem muss eine wirksame und zuverlässige Schwangerschaftsverhütung ohne Unterbrechung mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und bei Isotretinoin und Alitretinoin 1 Monat nach Behandlungsende, bzw. bei Acitretin noch 3 Jahre nach Behandlungsende durchgeführt werden. Medizinische Fachleute müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter auf die teratogenen Risiken und auf die strikte Einhaltung empfängnisverhütender Massnahmen hinweisen; diese sind in den Schwangerschaftsverhütungsprogrammen aller betroffenen Präparate ausführlich beschrieben. Für weitere Informationen zu den oralen Präparaten mit Isotretinoin, Alitretinoin oder Acitretin verweisen wir auf www.swissmedicinfo.ch.

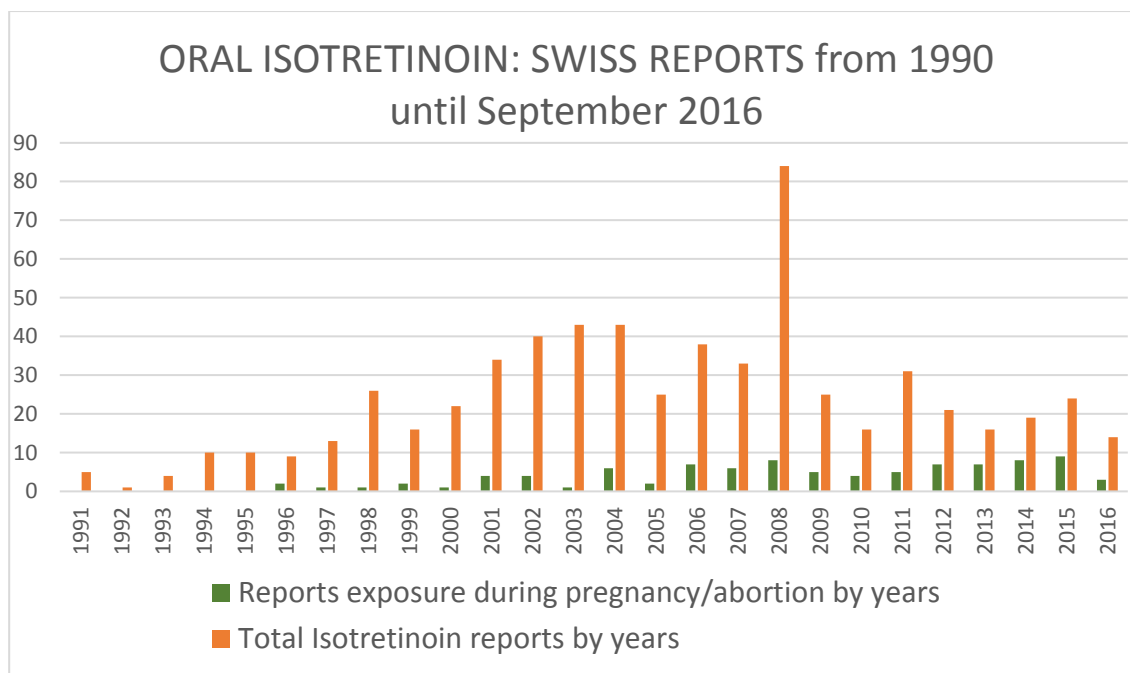
Einschränkungen der Verschreibung und Abgabe

Arzneimittel mit Isotretinoin, Alitretinoin oder Acitretin unterstehen der verschärften Rezeptpflicht (Abgabekategorie A, einmalige Abgabe auf ärztliche Verschreibung). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss die Verschreibung von Isotretinoin auf 30 Tage beschränkt sein, so dass die Weiterbehandlung eine neue Verordnung erfordert. Bei diesen Frauen muss die Verschreibung auf einem Monatsbedarf beschränkt sein. Die Abgabe von Packungen mit 100 Einheiten ist deshalb nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Das Medikament muss innert 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes abgegeben werden.

Exposition mit oralem Isotretinoin während der Schwangerschaft/Aborte: Pharmacovigilance-Daten der Schweiz

Der Beginn der behördlichen Pharmacovigilance in der Schweiz geht auf das Jahr 1990 zurück. In unserer Datenbank wurden die ersten Meldungen von Expositionen während der Schwangerschaft 1996 verzeichnet und erreichten in den vergangenen Jahren durchschnittlich 4 bis 9 Fälle pro Jahr (siehe nachfolgende Grafik 1). Etwa 15% der in der Schweiz verzeichneten Meldungen zu oralem Isotretinoin betrafen Expositionen während der Schwangerschaft. Etwa die Hälfte dieser Expositionen führte zu mehrheitlich induzierten, seltener spontanen Aborten. Etwa 6% der Expositionen führen zu Neugeborenen mit den für Retinoide typischen Fehlbildungen. Gemäss Literaturdaten liegt das Risiko für Fehlbildungen im Zusammenhang mit einer Isotretinoin-Exposition in der Grössenordnung von 25 bis 30%, was das spontane Risiko angeborener Fehlbildungen von 3 bis 5% bei Weitem übertrifft. Was die deutlich höhere Zahl von Meldungen unerwünschter Wirkungen im Jahr 2008 betrifft, verweisen wir auf den Abschnitt „Oral verabreichtes Isotretinoin und psychiatrische Störungen“.

Grafik 1:



Oral verabreichte Retinoide in der Dermatologie und psychiatrische Störungen

Bei oral mit Retinoiden behandelten Patienten wurde über Depressionen, die Verschlechterung bestehender Depressionen, Angstgefühle, Tendenz zu Aggressivität, Stimmungsschwankungen und seltener über Suizidversuche und Suizide berichtet. Die Patienten müssen insbesondere vor Beginn der Behandlung auf die bestehenden allgemeinen Risiken aufmerksam gemacht werden, wie auch auf die möglichen unerwünschten Wirkungen auf die Psyche.

Die Patienten sind vor Behandlungsbeginn und bei jeder Konsultation während der Behandlung konsequent über das allfällige Auftreten psychiatrischer Störungen, depressiver Zustände oder Stimmungsschwankungen zu befragen. Eine besonders sorgfältige Überwachung oder eine geeignete

psychologische/psychiatrische Begleitung vor und während der Behandlung mit Retinoiden ist bei Patienten mit einer Vorgeschichte mit Depressionen oder Suizidversuchen nötig. Die Patienten sind bis zum Verschwinden der neu aufgetretenen Symptome zu überwachen. Die Patienten sind darüber hinaus darauf hinzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen einer Depression den Arzt zu konsultieren. In diesen Fällen ist ein Behandlungsabbruch zu erwägen. Das Auftreten solcher Symptome muss ernst genommen werden. Bei Bedarf ist ein Psychiater beizuziehen.

Die Sensibilisierung der Familie und/oder des sozialen Umfelds der Patienten kann dazu beitragen, dass Anzeichen psychischer Probleme früher erkannt werden.

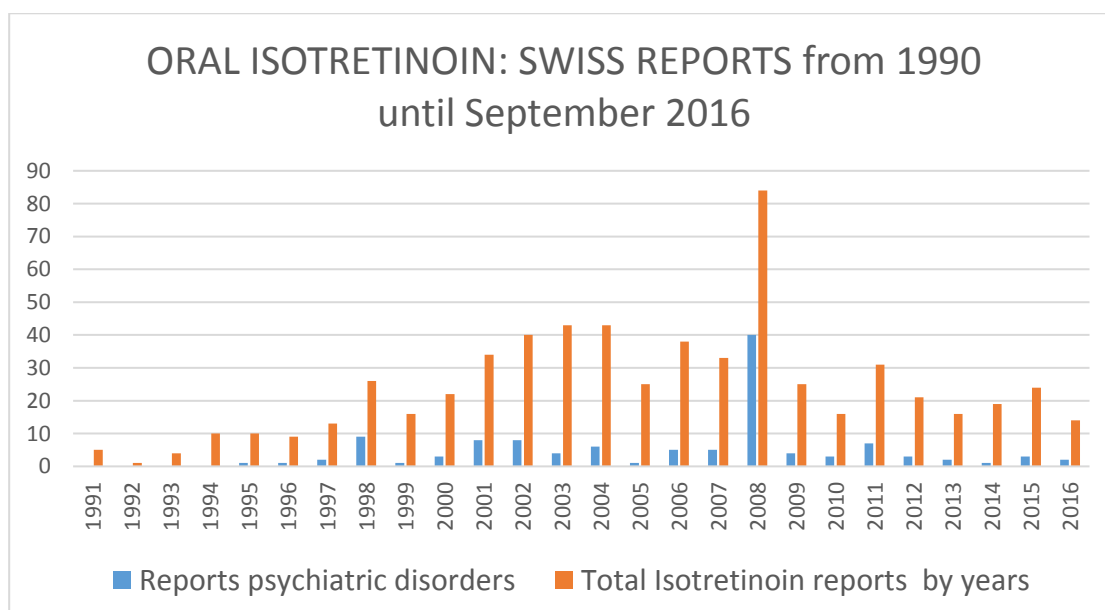
Oral verabreichtes Isotretinoin und psychiatrische Störungen: Pharmacovigilance-Daten der Schweiz

Seit den 1990er Jahren bis September 2016 sind insgesamt 592 Meldungen unerwünschter Wirkungen bei Swissmedic eingegangen, davon waren 119 psychischer Art. In diesen Meldungen war orales Isotretinoin als verdächtiges Medikament aufgeführt. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Spontanmeldungen. Nach dem Aufruf einer Patientenorganisation in den Medien erhielt Swissmedic 2008 jedoch eine deutlich höhere Zahl von Meldungen unerwünschter Wirkungen gesendet („solicited reports“), siehe Grafik 1 und 2.

Abgesehen von jenem Jahr war die Anzahl der Meldungen unerwünschter neuropsychiatrischer Wirkungen relativ stabil bei durchschnittlich unter 10 Meldungen pro Jahr. Von allen Meldungen zur oralen Anwendung von Isotretinoin, die bei Swissmedic eingingen, betrafen etwa 20% psychiatrische Störungen.

Zu beachten ist dabei, dass das Spontanmeldungssystem weder eine zuverlässige Aussage über die Inzidenz unerwünschter psychiatrischer Wirkungen, noch über einen Kausalzusammenhang mit oralen Isotretinoin erlaubt (Grafik 2).

Grafik 2:



Schlussfolgerung

Es ist wichtig, die Vorgaben zur sicheren Anwendung von Isotretinoin, Alitretinoin und Acitretin zu beachten. Die in den Arzneimittelinformationen der entsprechenden Präparate aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen müssen strikt eingehalten werden (siehe www.swissmedicinfo.ch).

Aufgrund des hohen teratogenen Potenzials von oralem Isotretinoin, Alitretinoin und Acitretin sind die Massnahmen bei Patientinnen im gebärfähigen Alter besonders wichtig. Orale Arzneimittel mit Isotretinoin, Alitretinoin oder Acitretin unterstehen der verschärften Rezeptpflicht (Abgabekategorie A, einmalige Abgabe auf ärztliche Verschreibung).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss die Verschreibung von Isotretinoin auf 30 Tage, d.h. auf einen Monatsbedarf, beschränkt sein, so dass die Weiterbehandlung eine neue Verordnung erfordert. Die Abgabe von Packungen mit 100 Einheiten ist deshalb nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Es ist wichtig, bei allen Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Depression und/oder ähnlicher Symptome zu achten, um diese frühzeitig zu erkennen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung

Für die Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) steht das zu diesem Zweck entwickelte Meldeportal (Electronic Vigilance System – EViS) zur Verfügung. UAW können hier direkt elektronisch erfasst werden. Alle dazu erforderlichen Informationen finden Sie unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.