

Publikation – Swissmedic-Website

Orales Isotretinoin zur Behandlung der Akne: zugelassene Anwendung, Vorsichtsmassnahmen und Pharmacovigilance - Ein Update.

In letzter Zeit wurden in der Schweiz und anderen europäischen Ländern Fragen zur Einnahme von Isotretinoin durch junge Erwachsene im Rahmen einer Aknebehandlung diskutiert. Die Betroffenen zeigten psychiatrische Symptome, oft obwohl ihre Familien und ihnen nahestehende Personen im Vorfeld der Behandlung keinerlei Anzeichen dafür ausmachen konnten. Das Thema löste auch in den Medien ein beträchtliches Echo aus. Swissmedic fasst im vorliegenden Dokument die wichtigsten Punkte bezüglich Indikationen, Anwendung und Vorsichtsmassnahmen zusammen, die bei Isotretinoin im Zusammenhang mit dessen Teratogenität und mit psychiatrischen Störungen zu beachten sind. Zudem sollen Patienten und Fachleute über die aktuellen Pharmacovigilance-Daten informiert werden.

A. Indikation / Anwendung

Isotretinoin ist zugelassen für die Behandlung schwerer Formen der Akne (wie Acne nodularis, Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben.

Verkaufskategorie: **A**, d.h. Abgabe auf nicht erneuerbares ärztliches Rezept.

B. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Teratogenität und Empfängnisverhütung

Isotretinoin ist TERATOGEN.

Die Patientinnen müssen detailliert über das teratogene Risiko aufgeklärt und über die Massnahmen zur konsequenten Empfängnisverhütung informiert werden, die im Schwangerschaftsverhütungsprogramm des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz umfassend beschrieben sind (1).

Die Patientinnen müssen genaue Informationen zur Schwangerschaftsverhütung erhalten und zur Beratung über Empfängnisverhütung überwiesen werden, falls sie noch keine wirksame Empfängnisverhütung durchführen. Sie müssen zudem mit ihrer Unterschrift bestätigen, dass sie die Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung kennen, und dass sie sich an die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin erforderlichen Sicherheitsmassnahmen halten.

Verschreibungs- und Abgabeeinschränkungen

Verschreibungen von Isotretinoin müssen für Frauen im gebärfähigen Alter auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen begrenzt sein. Eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung. Die Abgabe von Isotretinoin muss innert maximal 7 Tagen nach der Ausstellung des Rezeptes erfolgen.

Die Anwendung mindestens einer wirksamen Methode zur Empfängnisverhütung ist die Mindestvoraussetzung bei Frauen, bei denen eine Schwangerschaft eintreten kann. Vorzugsweise sollten die Patientinnen zwei sich ergänzende Massnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden, inklusive einer Barrieremethode. Die Empfängnisverhütung ist – selbst im Fall einer Amenorrhoe – während mindestens eines Monats nach Beendigung der Behandlung mit Isotretinoin weiterzuführen.

Zusätzliche Sicherheitsmassnahmen

Die Patientinnen und Patienten müssen dazu angehalten werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht benötigtes Isotretinoin am Ende der Behandlung in ihrer Apotheke zurückzugeben.

C. Psychiatrische Störungen

C.1. Vigilanz und Vorsichtsmassnahmen der verschreibenden Ärzte

Swissmedic möchte nochmals darauf hinweisen, dass es sehr wichtig ist, sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnlicher Symptome zu achten, um diese früh erkennen zu können, insbesondere bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal psychiatrische Störungen hatten.

Gegebenenfalls ist mit einer geeigneten Behandlung gegen Depressionen zu beginnen. Es ist möglich, dass das Absetzen von Isotretinoin nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern, und dass psychiatrische oder psychologische Massnahmen getroffen werden müssen (1).

Die Patientinnen und Patienten müssen über die Gefahren der Behandlung im Allgemeinen sowie über unerwünschte psychiatrische Wirkungen informiert werden, insbesondere vor Behandlungsbeginn.

Die Patienten sind auch darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt aufsuchen müssen, sobald sie Anzeichen einer Depression feststellen.

Die «British Association of Dermatologists» (5) hat dazu folgende Empfehlungen abgegeben:

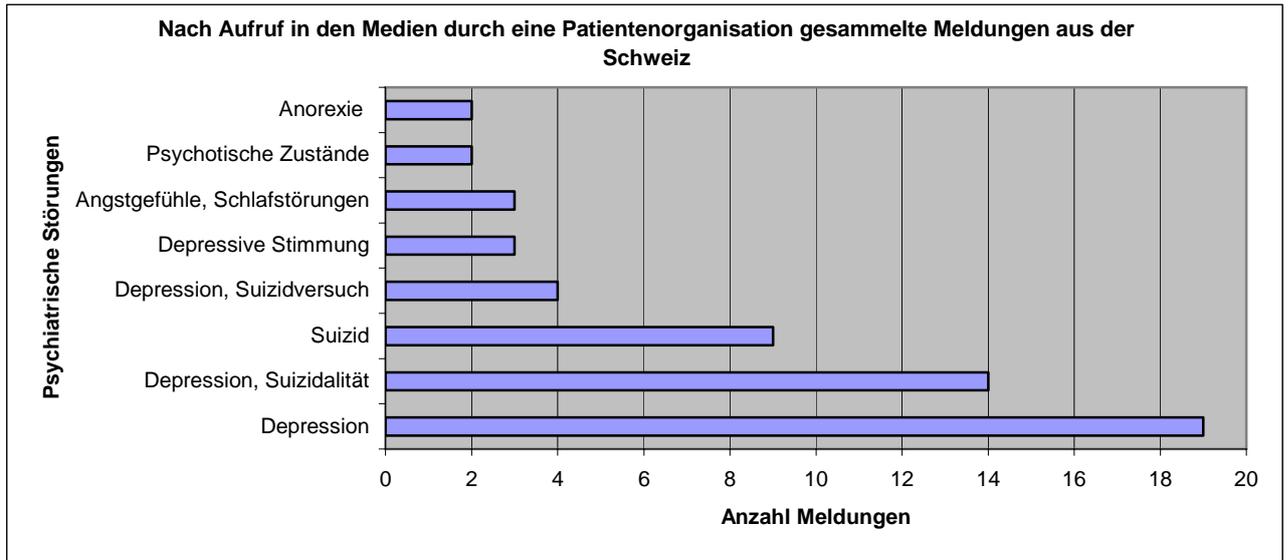
«Alle Patienten, bei denen eine Behandlung mit Isotretinoin in Betracht gezogen wird, müssen über allfällige frühere psychiatrische Beschwerden befragt werden und die Angaben sind in einem Dossier aufzubewahren. Alle Patienten, bei Minderjährigen und Jugendlichen auch deren Eltern, müssen darüber informiert werden, dass Stimmungsschwankungen auftreten können. Den Patienten wird empfohlen, ihre Familie und Freunde zu bitten, sie auf solche Symptome hinzuweisen. Bei jeder Konsultation ist nach psychologischen Störungen zu fragen. Falls depressive Beschwerden auftreten, sollte die Behandlung mit Isotretinoin abgebrochen werden. Gewisse Patienten möchten jedoch nach einem Gespräch die Behandlung möglicherweise trotzdem fortsetzen. In diesem Fall ist die Zusammenarbeit mit einem Psychiater erforderlich. Falls schwere psychiatrische Störungen vermutet werden, ist eine psychiatrische Behandlung unabdingbar.»

C.2. Ergebnisse einer Evaluation von 61 Meldungen, die nach einem Aufruf gesammelt wurden

Swissmedic erhält für alle Arzneimittel insgesamt jährlich über 4000 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen. Dabei handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um Spontanmeldungen. Unlängst hat Swissmedic 61 Meldungen aus der Schweiz erhalten, die nach einem Aufruf in den Medien durch eine Patientenorganisation gesammelt wurden.

56 der 61 Meldungen betrafen psychiatrischen Reaktionen:

Grafik 1:



In etwa einem Viertel der Meldungen bestand eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte psychiatrischer Beschwerden oder beides.

Die psychiatrischen Symptome betrafen, wie aufgrund des Anwendungsgebiets zu erwarten, in den meisten Fällen Jugendliche oder junge Erwachsene.

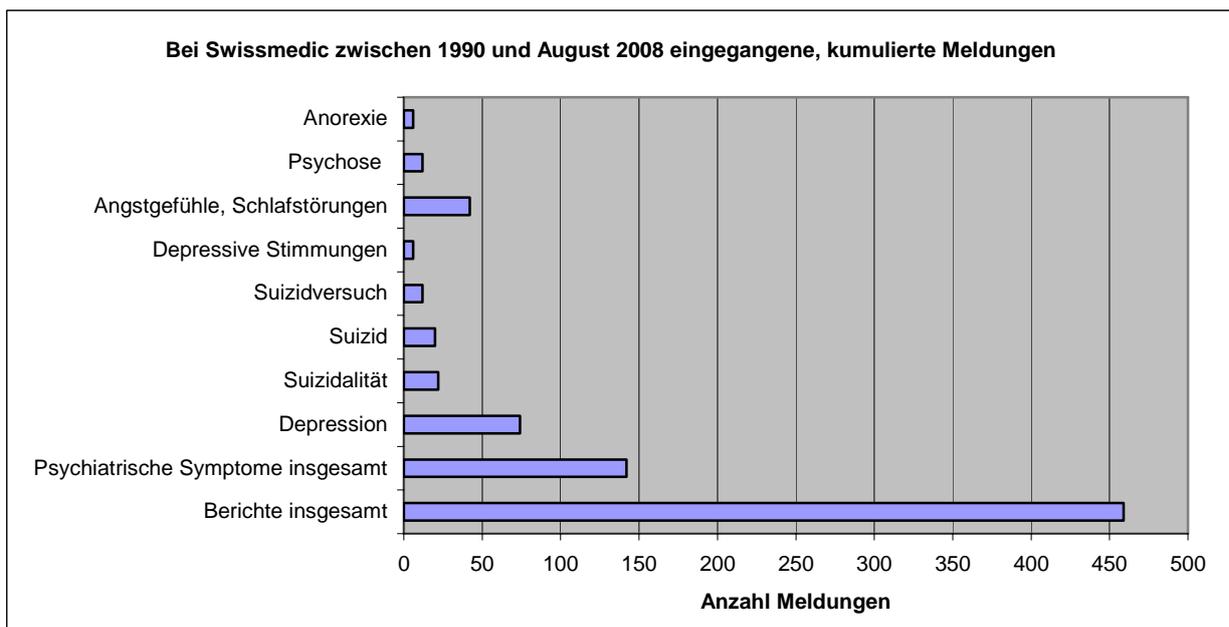
Diese Daten liessen kein einheitliches Muster erkennen, z.B. wann nach Behandlungsbeginn die psychiatrischen Symptome auftraten, wie lange sie dauerten und wie sie sich schliesslich entwickelten. Ebenso konnte aufgrund dieser Berichte keine Dosisabhängigkeit der unerwünschten Wirkungen festgestellt werden.

Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Medikament ist schwierig zu belegen, auch deshalb, weil die Ereignisse einige Jahre zurückliegen.

In einem Drittel der Berichte beurteilten die Patienten die Informationen des verschreibenden Arztes über die unerwünschten Wirkungen des Isotretinoin-Präparats als unvollständig und in 5% der Fälle als ausreichend. In den übrigen Fällen äusserten sie sich nicht zur Information durch den Arzt.

C.3. Kumulierte Pharmacovigilance-Daten aus der Schweiz zu Isotretinoin

Grafik 2:



Seit der Gründung des behördlichen Pharmacovigilance-Zentrums 1990 bis August 2008 gingen bei Swissmedic insgesamt 459 Berichte (Grafik 2) zu 949 vermuteten unerwünschten Wirkungen von oralem Isotretinoin ein.

Psychiatrische Symptome lagen in 142 von insgesamt 459 Fällen vor, Depression sowie Angstgefühle und Schlafstörungen in 116 Fällen, Suizidalität und Suizidversuche in 34 Fällen und Suizid in 20 Fällen. In der Hälfte dieser 20 Meldungen ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Isotretinoin und dem Suizid aufgrund der zeitlichen Verhältnisse in Betracht zu ziehen, bei den anderen scheint er wenig wahrscheinlich.

Die 61 nach Aufruf in den Medien durch eine Patientenorganisation gesammelten Meldungen wurden in die kumulierten Daten aufgenommen. Die unterschiedliche Verteilung (Grafiken 1 und 2) erklärt sich durch Unterschied in Methode und Ziel der Datenerfassung.

Aus den kumulierten Spontanmeldungen (Grafik 2) lässt sich weder die Häufigkeit unerwünschter psychiatrischer Wirkungen bestimmen noch ein definitiver Kausalzusammenhang zwischen den depressiven Symptomen und einer Behandlung mit Isotretinoin nachweisen. Solche Berichte machen aber einen nennenswerten Teil der Spontanmeldungen zu Isotretinoin aus. Bei einigen spricht die Besserung der Beschwerden nach Absetzen, bei einzelnen zudem ihr Wiederauftreten nach erneuter Gabe für die ursächliche Rolle des Medikaments.

Bei der Evaluation der Berichte sind zahlreiche Faktoren zu berücksichtigen, wie das Alter der Patienten, bei denen diese Behandlung verschrieben wird (junge Erwachsene und Jugendliche), der Grund für die Therapie, ihre Dauer, ihre Dosierung sowie ihr Ergebnis.

Mit Ernährungsstörungen konnte Isotretinoin bisher nicht in Zusammenhang gebracht werden. Auf epidemiologischer Ebene konnte bis heute kein Zusammenhang zwischen psychiatrischen Störungen und Isotretinoin hergestellt werden (relatives Risiko).

Es gilt als erwiesen, dass Depressionen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Akne häufiger vorkommen als in der Gesamtbevölkerung. Zudem scheint eine schwere Akne – die Indikation für die Behandlung mit Isotretinoin – mit einer psychologischen Anfälligkeit bis hin zur Depression einherzugehen.

D. Aufruf zur Meldung vermuteter unerwünschter Wirkungen eines Arzneimittels

Bitte melden Sie vermutete unerwünschten Wirkungen einem der regionalen Pharmacovigilance-Zentren auf dem gelben Meldeformular. Das elektronische Formular ist verfügbar unter [www.swissmedic.ch->"Heilmittelrisiken"->"Pharmacovigilance"->"Gesamtüberblick"->"Meldeformular"](http://www.swissmedic.ch->\). Es ist zudem dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz beigelegt oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23).

In der Schweiz zugelassene orale Isotretinoin-Präparate sind: Curakne®, Isotretinoin-Mepha®, Isotretinoin-Sandoz®, Liderma®, Roaccutan®, Tretinac®.

Referenzen:

1. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: <http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=de>
2. Ausführliche Liste der «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz
3. M.K. Kägi et al. Orale Isotretinoin zur Behandlung schwerer Akne vulgaris. Schweiz Med Forum 2008;8: 98-99.
4. A. Arnold, P. Itin. Therapie der Acne vulgaris. Praxis – Schweiz Med Forum 2006;6:576-582
5. British Association of Dermatologists. Clinical Guidelines – Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne – <http://www.bad.org.uk/healthcare/guidelines/acne.asp>
6. Links zu früheren Informationen über orales Isotretinoin auf der Swissmedic Homepage: <http://www.swissmedic.ch/Archiv/Isotretinoin-d.pdf>
http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Faktenblatt_Isotretinoin.pdf