

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 9

25 augustus 1984

## ISOTRETINOÏNE BIJ ERNSTIGE ACNE CONGLOBATA\*

Isotretinoïne\*\* behoort evenals etretinaat\*\*\* tot de synthetische retinoiden. Deze van vitamine A (retinol) afgeleide stoffen staan momenteel sterk in de belangstelling. Over de toepassing van etretinaat bij psoriasis werd reeds in een eerder bulletin bericht (Gebu 1983; 17: nr 6).

Tot voor kort was het niet mogelijk om een belangrijke factor in de pathogenese van acne, de sebumoverproductie (seborroe),<sup>1</sup> tot een fysiologisch niveau terug te dringen. Voor het eerst werd dit bij vrouwen mogelijk door de introductie van het anti-androgeen cyproteronacetaat. Het ter beschikking komen van isotretinoïne maakt het mogelijk om de seborroe ook bij mannen afdoende te beteugelen en dit betekent een aanwinst bij de behandeling van ernstige therapieresistente vormen van acne, in het bijzonder acne conglobata. Dit is de reden dat deze nieuwe behandelingsmethode voor deze vorm van acne in dit artikel nader wordt belicht.

Voor een eerder verschenen overzicht over de medicamenteuze behandeling van acne vulgaris wordt verwezen naar Geneesmiddelenbulletin 1982; 16: nr 16.

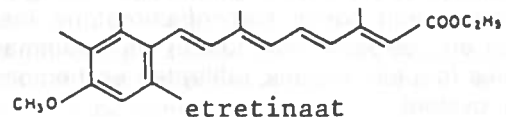
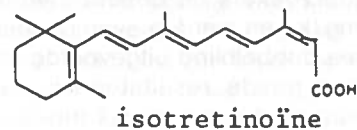
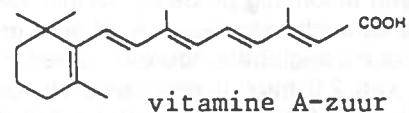
### FARMACOLOGIE

#### Farmacokinetiek

Isotretinoïne, een stereo-isomeer van vitamine A-zuur (tretinoïne) wordt ook wel 13-cis vitamine A-zuur genoemd, omdat de eindstandige carboxylgroep in cis-positie is geplaatst.

Het wordt na orale toediening vrij snel uit de tractus digestivus geresorbeerd met maximale plasmaconcentraties na circa drie uur. Isotretinoïne is voor 99,9% aan plasma-eiwitten gebonden, bijna uitsluitend aan het albumine. In tegenstelling tot vitamine A en etretinaat vindt van isotretinoïne geen stapeling plaats. Evenals zijn belangrijkste metaboliet, 4-oxo-isotretinoïne, wordt het geconjugeerd uitgescheiden, overwegend in de gal en

in veel mindere mate in de urine. De halfwaardetijd bedraagt 10-20 uur.<sup>2</sup>



Na langdurige toediening duurt het maximaal vier weken voordat isotretinoïne en metabolieten totaal uit het lichaam zijn geëlimineerd. Dit is aanmerkelijk korter dan bij etretinaat dat na een half jaar nog in het plasma aanwezig is.

#### Werkingswijze

Bij de etiologie van acne zijn de volgende nauw samenhangende factoren van belang:

- de overproductie van sebum (seborroe);
- obstructie van de follikelafvoergang;
- microbiologische factoren.<sup>3</sup>

Isotretinoïne heeft een gunstig effect op elk van deze drie factoren. Als belangrijkste geldt een remming van de differentiatie van sebocytten met als gevolg een verkleining van de talgklieren en een vermindering van de sebumexcretie.<sup>4</sup> Deze vermindering van de seborroe vindt niet plaats via het androgeenmetabolisme.<sup>5</sup>

Remming van de keratinisatie in de follikelafvoergang vermindert de kans op obstructie ervan. De exacte plaats waar de retinoiden op de epitheelcellen aangrijpen is nog grotendeels onbekend. Duidelijk is dat ze invloed uitoefenen op de proliferatie en differentiatie van keratinocyt en sebocyt.

\*\* Roaccutane®

\*\*\*Tigason®

De afname van het aantal *Propionibacterium acnes* is waarschijnlijk een gevolg van de verminderde talgproductie.<sup>6</sup> Isotretinoïne heeft geen directe antibacteriële werking; wel zijn er aanwijzingen dat het anti-inflammatoire eigenschappen heeft.<sup>7, 8</sup>

## ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

### Isotretinoïne bij acne

De meeste studies zijn verricht bij hardnekkige, therapieresistente vormen van acne, met name acne conglobata.<sup>9-13</sup>

De reductie van de sebumexcretie die plaatsvindt blijkt dosisafhankelijk te zijn: bij een dosering van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht bedraagt deze 70% en bij een dosering van 1,0 mg/kg zelfs 90%.<sup>14</sup> Deze reductie treedt snel op en is na vier weken al maximaal. De vermindering van de talgproductie resulteert in een verandering van de samenstelling van de huidoppervlakte-lipiden.<sup>15</sup> De hoeveelheid was-esters en squalenen, afkomstig uit de talgklier, neemt af terwijl het cholesterol, overwegend afkomstig uit de epidermis, toeneemt. De eerste klinische studie, verricht bij therapieresistente acne conglobata, toonde bij een vrij hoge dosering van 2,0 mg/kg een complete genezing bij 13 van de 14 patiënten.<sup>9</sup> Later werd door de meeste onderzoekers de dosering verlaagd naar 1,0 en 0,5 mg/kg en werden even goede resultaten gezien. Twee dubbelblind uitgevoerde studies rapporteren nog goede resultaten bij een verdere verlaging van de dosis naar 0,1 mg/kg.<sup>10, 16</sup> Al na enkele weken wordt een opmerkelijke daling waargenomen van zowel niet-inflammatoire laesies (open en gesloten comedonen) als inflammatoire laesies (papels, pustels, infiltraten en hemorrhagische cysten).

De gemiddelde verbetering van de acne die in de diverse studies na drie tot zes maanden wordt gevonden, bedraagt 70-95%. Met het continueren van de therapie neemt deze nog verder toe. Een deel van de patiënten, 5-10%, reageert niet op een dosis van 0,5 of 1,0 mg/kg.<sup>12, 13</sup> Het verhogen van de dosis kan in dergelijke gevallen tot het gewenste resultaat leiden. Soms wordt tijdens de aanvang van de behandeling een voorbijgaande exacerbatie van de aandoening gezien. Het is mogelijk dat deze door het geneesmiddel zelf wordt veroorzaakt.

Bij de laagst toegepaste dosering, 0,1 mg/kg, keert de sebumexcretie al enige weken na het staken tot het uitgangsniveau terug, terwijl bij hogere doseringen na 16 weken deze pas de helft van het oorspronkelijke niveau bereikt.<sup>13</sup> Dit verklaart ook het snelle recidiveren van de acne bij deze laagste dosering.

Bekend is dat de recidievrije periode bij de meeste acne-therapeutica vrij kort is. Opvallend is dan ook dat bij een dosis van 0,5 mg/kg en hoger de aandoening na het staken van de therapie aanvankelijk nog kan verbeteren en opmerkelijk lang in remissie kan blijven.<sup>12, 13</sup> Deze recidievrije periode varieert van een half tot meer dan drie jaar. Welk mechanisme verantwoordelijk is voor deze lange

remissies blijft tot nu toe onverklaard mede omdat gebleken is dat één tot vier weken na het staken van de behandeling isotretinoïne uit het lichaam is geëlimineerd.

### Resultaten bij andere aandoeningen dan acne.

Rosacea heeft een aantal kenmerken gemeen met acne maar ook zijn er duidelijke verschillen. De voorkeursleeftijd is hoger, 30-50 jaar, er is sprake van een persisterend erytheem en de sebumexcretie is normaal. Bij rosacea die niet reageert op orale tetracycline-therapie kunnen goede resultaten worden bereikt met isotretinoïne in een dosis van 0,5-1,0 mg/kg.<sup>17</sup> De invloed op het erytheem is gering, maar het aantal inflammatoire laesies, papels en pustels, daalt aanzienlijk. Een maand na het staken van de therapie is deze daling nog steeds waarneembaar. Via welk werkingsmechanisme deze verbetering tot stand komt is nog niet goed bekend. Bij rosacea is isotretinoïne zeker niet het middel van de eerste keus. Alleen bij ernstige en bovendien niet op de gebruikelijke therapie reagerende patiënten kan het worden overwogen.

Keratinisatiestoornissen zoals *dyskeratosis follicularis* (ziekte van Darier), *ichthyosis lamellaris* en *pityriasis rubra pilaris* reageren ook gunstig op isotretinoïne.<sup>18, 19</sup> Over het algemeen wordt bij de behandeling van deze door abnormale verhoorning gekenmerkte dermatosen de voorkeur gegeven aan etretinaat. Retinoiden blijken in bepaalde gevallen enkele maligne en premaligne epitheliale tumoren zoals basaalcelcarcinoom, actinische keratose en leukoplakie van de mondholte, in regressie te kunnen brengen. Er bestaan aanwijzingen dat ook mycosis fungoides gunstig wordt beïnvloed door isotretinoïne.<sup>20</sup> Deze benadering is uiteraard experimenteel en verdere studies naar het exacte effect dienen te worden afgewacht.

## BIJWERKINGEN

Er zijn duidelijke bijwerkingen verbonden aan het orale gebruik van isotretinoïne.

### Mucocutane bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn droge lippen, vaak leidend tot cheilitis, huidschilfering, droog neusslijmvlies en jeuk.

De ernst en het aantal bijverschijnselen is dosisafhankelijk. Uit een onderzoek in verschillende centra bleek dat het aantal bijwerkingen bij patiënten behandeld met 0,5 mg/kg significant lager is dan bij patiënten behandeld met 1,0 mg/kg.<sup>12</sup> Daarbij werd het volgende waargenomen:

|                 | 0,5 mg        | 1,0 mg |
|-----------------|---------------|--------|
|                 | in procenten: |        |
| droge lippen    | 100           | 100    |
| cheilitis       | 70            | 76     |
| huidschilfering | 63            | 76     |
| droge neus      | 33            | 62     |
| jeuk            | 33            | 57     |
| droge mond      | 15            | 43     |

|                         |    |    |
|-------------------------|----|----|
| conjunctivitis          | 7  | 33 |
| dermatitis facialis     | 15 | 29 |
| fragiliteit van de huid | 11 | 29 |
| haaruitval              | 0  | 10 |

Door droogheid van de ogen kan het dragen van contactlenzen onmogelijk worden. Het droge neus-slijmvlies leidt soms tot neusbloedingen.

De optredende bijwerkingen verdwijnen snel na het beëindigen van de medicatie. Alle studies stemmen, wat betreft de dosisafhankelijkheid van de bijwerkingen, overeen.<sup>11-13</sup> Deze bijwerkingen worden over het algemeen door de patiënten acceptabel gevonden. Dit blijkt onder meer uit het feit dat slechts een enkele patiënt in verband hiermee de therapie staakt.

#### *Effect op het lipidenmetabolisme*

Een belangrijke bijwerking van isotretinoïne is gelegen in de beïnvloeding van het lipidenmetabolisme. Ongeveer een kwart van de patiënten toont een duidelijke stijging van de triglyceriden en bij een aanzienlijk deel hiervan zelfs tot boven normale waarden.<sup>21</sup> Reeds tevoren bestaande risicofactoren zoals alcoholabusus, obesitas, roken, hyperlipemie in de familie en hoognormale uitgangswaarden lijken een belangrijke voorwaarde tot het ontstaan van pathologisch verhoogde serumtriglyceriden tijdens isotretinoïne-therapie.<sup>22</sup> Daarnaast vindt er een lichte stijging van het totale cholesterol plaats, waarbij het HDL-cholesterol iets daalt. De serumlipiden normaliseren zich weer na het staken van de therapie.

#### *Effect op leverfunctie*

Sporadisch wordt tijdens de behandeling een voorbijgaande lichte stijging van alkalische fosfatase, SGOT, SGPT waargenomen.

#### *Zeldzame bijwerkingen*

Verder worden in de literatuur nog de volgende bijwerkingen vermeld: misselijkheid en braken, spier- en gewrichtspijnen, hyperostosis, gestoorde botgroei bij kinderen, benigne intracraniale drukverhoging en papiloedeem, colitis, ileitis en hyperuricemie.

#### *Teratogene werking*

De belangrijkste bijwerking van isotretinoïne is zonder twijfel zijn teratogene werking. In het dierexperiment bleek isotretinoïne evenals andere retinoiden teratogene eigenschappen te bezitten. In de Verenigde Staten, waar het middel al enige jaren geleden is geregistreerd, zijn alle zwangerschappen tijdens welke voor zover bekend isotretinoïne was gebruikt geëindigd in óf (spontane) abortus óf in de geboorte van kinderen met ernstige congenitale afwijkingen waaronder hydrocephalus en oormisvormingen.<sup>23</sup> Het is echter mogelijk dat normaal verlopen zwangerschappen onvoldoende zijn gerapporteerd.

## CONTRA-INDICATIES EN RESTRICTIES

Bovengenoemde teratogeniciteit betekent een ster-

ke contra-indicatie voor isotretinoïne-gebruik bij vrouwen in de fertile leeftijd. Bij de behandeling van vruchtbare vrouwen met isotretinoïne is het een dwingende noodzaak dat:

- voor de aanvang van de therapie zekerheid bestaat over de afwezigheid van een eventuele graviditeit;

- effectieve contraceptie is gewaarborgd tijdens en tot minimaal één maand na het staken ervan.

In verband hiermee is onderzocht of isotretinoïne interfereert met orale contraceptiva. Dit bleek niet het geval te zijn, met name is er geen effect op de farmacokinetiek van ethinylestradiol. Indien de vrouw desondanks zwanger wordt houdt dat een groot risico in van congenitale afwijkingen bij het kind. Bij vrouwelijke patiënten met ernstige acne dient in verband met bovengenoemde gewichtige redenen eerst anti-androgene therapie (cyproteronacetaat 20-100 mg daags van de 5 tot de 15 dag, in combinatie met ethinylestradiol 0,05 mg daags van de 5 tot de 21 dag van de menstruele cyclus) te worden overwogen.

Wat betreft de stijging van de triglyceriden is het omstrede of deze nu wel of niet een verhoogd risico inhouden ten aanzien van het ontwikkelen van cardiovasculaire hartziekten. Daar de behandeling slechts een tijdelijk of intermitterend karakter heeft worden de eventuele risico's gering geacht. Wel dient, tot meer gegevens beschikbaar zijn, een al bestaande hypertriglyceridemie als een contra-indicatie te worden beschouwd.

Andere contra-indicaties zijn lever- en nierinsufficiëntie. Aangezien veel bijwerkingen van isotretinoïne overeenkomen met die welke worden gezien bij hypervitaminose A, wordt het gelijktijdig innemen van vitamine A-preparaten ontraden. Verder is gelijktijdig innemen met tetracyclinen gecontraïndiceerd, omdat zowel isotretinoïne als tetracyclinen een benigne intracraniale drukverhoging kunnen veroorzaken. Ook moet tijdens de behandeling geen borstvoeding worden gegeven.

## DOSERING EN VOORZORGEN

De behandeling kan het beste worden begonnen met een dosis van 0,5 mg/kg per dag. Na een maand wordt bekeken hoe de patiënt hierop reageert. Over het algemeen zal dezelfde dosis gedurende drie tot maximaal zes maanden worden gecontinueerd. Bij patiënten die isotretinoïne slecht verdragen kan de dosering, eventueel tijdelijk, worden verlaagd tot 0,1-0,2 mg/kg per dag. In dit geval dient echter na het staken rekening te worden gehouden met een sneller optreden van recidief. Blijkt de reactie op 0,5 mg/kg te gering dan kan de dosis tot 1,0 mg/kg (in uitzonderingssituaties zelfs tot 2,0 mg/kg) worden verhoogd. In de regel wordt isotretinoïne niet met andere acnetherapieën gecombineerd. Blootstelling aan overmatige straling (UV-licht, overmatig zonlicht) moet worden vermeden; daarentegen kan wel een milde lokale behandeling worden toegepast. Bij een recidief van de acne kan hetzelfde doseringsbeleid als bovengenoemd worden gehanteerd.

De leverfuncties en 'nuchtere' triglyceriden in het

plasma dienen voor de behandeling, na een maand en daarna met drie- tot viermaandelijke tussenpozen te worden gecontroleerd. Aangezien de plasmatriglyceriden nuchter moeten worden bepaald is het noodzakelijk de patiënt 's ochtends ter controle te laten komen.

zwangerschap is isotretinoïne, gezien de teratogene eigenschappen, absoluut gecontraïndiceerd. Dit betekent ook dat bij vrouwen in de fertile leeftijd, gezien de teratogene eigenschappen, terughoudendheid dient te worden betracht.

## CONCLUSIE

Isotretinoïne betekent een doorbraak bij de behandeling van ernstige vormen van acne. Het merendeel van tot nu toe onbehandelbare patiënten toont een indrukwekkend herstel. Isotretinoïne is alleen geïndiceerd bij die aandoening waarvoor het middel is geregistreerd, namelijk ernstige vormen van acne, in het bijzonder acne conglobata die resistent is voor alle gangbare therapeutica. In de

Om twee redenen verdient het de voorkeur dat isotretinoïne uitsluitend door de specialist wordt toegepast.

Ten eerste is het alleen geïndiceerd bij ernstige vormen van acne, in het bijzonder acne conglobata, resistent voor alle gangbare therapeutica. Ten tweede is er de mogelijkheid tot het ontstaan van ernstige bijwerkingen waardoor ervaring met dit geneesmiddel noodzakelijk is.

## Literatuur

1. Lyons F, Marsden J et al. Comparison of 13-cis-retinoic acid and cyproterone acetate on clinical response, sebum secretion, dermal and epidermal lipogenesis in acne. *Br J Dermatol* 1982; 106: 727.
2. Brazell RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 643-651.
3. Blanken R, Voorst Vader van PC. Acne: pathogenese en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1297-1303.
4. Landthaler M, Kummermehr J et al. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 297-309.
5. Sansone-Bazzano G, Seeler A et al. The effect of 13-cis-retinoic acid on the metabolism of human sebaceous glands in vitro. *Clin Res* 1980; 28: 252.
6. Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and *Propionibacterium acnes* in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 331-337.
7. Weissmann A, Wagner A et al. Reduction of bacterial skin flora during oral treatment of severe acne with 13-cis-retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 1981; 270: 179-183.
8. Plewig G, Wagner A. Anti-inflammatory effects of 13-cis-retinoic acid. *Arch Dermatol* 1981; 270: 89-94.
9. Peck GL, Olsen TG et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300: 329-333.
10. Farrell LN, Strauss JS et al. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 602-611.
11. Plewig G, Gollnick H et al. 13-Cis-Retinsäure zur oralen Behandlung der Acne conglobata. *Der Hautarzt* 1981; 32: 634-646.
12. Schroeff JG van der, Meeren HLM van der et al. De behandeling van acne conglobata met 13-cis vitamine A-zuur (isotretinoïne). *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 1857-1862.
13. Jones DH, King K et al. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333-343.
14. Strauss JS. Sebaceous gland suppression with 13-cis-retinoic acid. *Clin Res* 1979; 27: 713.
15. Strauss JS, Stranieri AM et al. The effect of marked inhibition of sebum production with 13-cis-retinoic acid on skin surface lipid composition. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 66-67.
16. King K, Jones DH et al. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982; 107: 583-590.
17. Nikolowski J, Plewig G. Orale Behandlung der Rosazea mit 13-cis-Retinsäure. *Der Hautarzt* 1981; 32: 575-584.
18. Peck GL, Yoder TG et al. Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne and basal cell carcinoma with oral 13-cis-retinoic acid. *Dermatologica* 1978; 157 (suppl 1): 11-12.
19. Farb RM, Lazarus GS et al. The effect of 13-cis-retinoic acid on epidermal lysosomal hydrolase activity in Darier's disease and pityriasis rubra pilaris. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 133-135.
20. Kessler JF, Meyskens FL et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet* 1983; i: 1345-1347.
21. Lyons F, Laker MF et al. Effect of oral 13-cis-retinoic acid on serum lipids. *Br J Dermatol* 1982; 107: 591-595.
22. Gollnick H, Tsambaos D et al. Risk factors promote elevations of serum lipids in acne patients under oral 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Arch Dermatol Res* 1981; 271: 189-196.
23. Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* 1983; ii: 513.

## GENEESMIDDELENBULLETIN

### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does  
(voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk  
H.A. van Geuns, Leidschendam

Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
Dr H. Mattie, Leiden  
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam

Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht  
Dr P. Siderius, Voorschoten  
Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden versimpeld en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

**Uitgever:** Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur