

## Riktig bruk av Roaccutan ved alvorlig akne

Roaccutan og andre isotretinoin preparater er indisert til behandling av alvorlig akne. Slike preparater har vært på det europeiske markedet siden 1980-årene. I disse årene har Roaccutan (isotretinoin) i Norge blitt forskrevet via ordningen med spesielt godkjenningfritak. Roaccutan fikk markedsføringstillatelse i Norge januar 2006. Senere samme år holdt Statens legemiddelverk et ekspertmøte for å komme frem til anbefalinger om bruk av Roaccutan i behandling av alvorlig akne. Fra 15. juni 2007 blir Roaccutan markedsført og tilgjengelig på vanlig måte i Norge.

Deltagere ved ekspertmøtet var (alfabetisk; etternavn)

- Avd. overlege Leif Hanssen, Ålesund sykehus, Ålesund
- Overlege Margareta Johnsson, St. Olavs Hospital HF, Trondheim
- Hudlege dr.med. Claus Lützow-Holm Oslo
- Avd. overlege, Dagfinn Moseng Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø
- Barnepsykiater Anne Myhre, Ullevål Universitetssykehus, Oslo
- Overlege Nils-Jørgen Mørk, Rikshospitalet, Oslo
- Hudlege Berit Rustenberg, Larvik
- Overlege Erlend Tolaas, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

### Sammendrag:

Roaccutan (isotretinoin) er indisert til behandling av alvorlig akne der andre midler har vært forsøkt uten å gi tilstrekkelig klinisk effekt. Forskrivning av Roaccutan bør forbeholdes spesialist i hudsykdommer (heretter kalt "hudspesialister"), som er de som har best erfaring i å diagnostisere og behandle alvorlig akne. Legekontroll med relevant prøvetaking skal gjennomføres før, under og etter behandlingen med Roaccutan slik som beskrevet i preparatomtalen. Samarbeid og kommunikasjon mellom hudspesialist og fastlege er viktig i de tilfellene der rutinekontrollene delegeres til fastlegen. Alle pasienter skal få utfyllende informasjon om legemidlets potensielle fordeler og ulemper. Det skal utvises spesiell forsiktighet ved Roaccutan-behandling til pasienter som har hatt, eller som har, depresjon. [Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale](#) (MADRS) kan forslagsvis brukes som screeningverktøy for å avdekke depresjon. Kvinner i fertil alder skal informeres om den fosterskadelige effekten av preparatet og inngå i graviditets- og prevensjonsprogrammet. Hudspesialister oppfordres til å øke sin innrapportering om bivirkninger til nærmeste RELIS (Regionalt Legemiddel InformasjonsSenter). Det bør avtales mellom hudspesialisten og fastlegen om hvem som foretar melding om bivirkninger i de tilfeller der rutinekontroller av pasienten gjøres hos fastlegen.

### Bakgrunn

I løpet av de siste årene er produktinformasjonen om Roaccutan og andre isotretinoin preparater blitt diskutert i EU og preparatomtalene er blitt harmonisert og oppdatert. Det er to områder som er gitt særskilt oppmerksomhet i diskusjonen: Risiko for fosterskader og risiko for psykiatriske bivirkninger.

Isotretinoin er fosterskadelig (teratogent) og har stor risiko for å gi fosterskader hvis det brukes av gravide kvinner. Det er derfor pålagt strenge restriksjoner for bruk av isotretinoin hos fertile kvinner. Et såkalt Graviditets- og prevensjonsprogram (Pregnancy Prevention Program) ble innført på europeisk nivå inkludert i Norge i 2004 (1, 2).

Når det gjelder psykiatriske bivirkninger, inkludert i svært sjeldne tilfeller selvmord, ved bruk av isotretinoin, er den vitenskapelige dokumentasjonen noe svak, men tilstrekkelig til at en



slik sammenheng ikke kan utelukkes. Det er derfor gitt særlige oppfordringer både til behandlende lege og pasienter/pårørende om å være oppmerksom på psykiatriske bivirkninger og å ta spesielle forholdsregler (2, 3).

Fra 1985 til 2005 er det sendt inn 91 meldinger om bivirkninger av Roaccutan hos norske pasienter. Foruten kjente bivirkninger fra hud, muskel og skjelett, er det rapportert om psykiske bivirkninger og vedvarende nevrologiske bivirkninger som for eksempel hukommelses- og konsentrasjonsproblemer. Det er foretatt en utredning av de nevrologiske langtidsbivirkninger som er rapportert i Norge, og problemet er diskutert med de andre legemiddelmyndighetene i EU. Det er konkludert med at det så langt ikke er holdepunkter for en årsakssammenheng mellom de nevrologiske symptomene og behandling med Roaccutan (4).

### **Forskrivningsmønster av Roaccutan i Norge**

Roaccutan (isotretinoin) har via ordningen med spesielt godkjenningsfritak blitt forskrevet til ca 2000 pasienter per år de siste 5 årene. Data fra Reseptregisteret, Norsk Folkehelseinstitutt (data basert på pasienter med fullt fødselsnummer), viser at i løpet av årene 2004 og 2005 er henholdsvis 2225 og 2460 pasienter blitt behandlet med Roaccutan i Norge.

Forskrivningsmønsteret er forholdsvis likt i de ulike helseregionene (Øst, Vest, Sør, Midt-Norge og Nord-Norge) både når det gjelder antall pasienter, pasientenes kjønn og alder, sett i forhold til innbyggertallet. Opptil 2/3-deler av pasientene er menn og ca 70 % av disse igjen er menn i alderen 15-24 år (40 % menn 15-19 år, 25-30 % menn 20-24 år). I den kvinnelige andelen av pasientene er ca 60 % i alderen 15-29 år. Dette forskrivningsmønsteret gjenspeiler at forekomsten av hormonelt (androgen) betinget alvorlig akne generelt sett er høyere hos unge menn enn hos kvinner, mens forekomsten av forsinket akne eller ”voksen akne” (akne tarda) er høyere hos kvinner enn hos menn.

Det er viktig å være oppmerksom på at slike data fra reseptregisteret ikke nødvendigvis gjenspeiler den reelle forekomsten av alvorlig, behandlingsresistent akne i Norge. Det er sannsynligvis et ukjent antall pasienter med alvorlig akne som enten ikke har fått tilbud om behandling med isotretinoin, eller som har fått tilbud og valgt det bort.

### **Forskriver**

Når preparater godkjennes i EU, kan en forskrivningsregel bli bygget inn i preparatomtalen. For Roaccutan er følgende blitt inkludert (2):

”Isotretinoin skal kun forskrives av leger eller forskrives under overvåking av leger som har erfaring med bruk av systemiske retinoider til behandling av alvorligere former for akne, og som er inneforstått med risikoen som er forbundet med isotretinoinbehandlingen, og med de nødvendige kontrollrutinene.”

Det er sterke føringer for at forskrivning av isotretinoinpreparater bør forbeholdes leger som både har klinisk erfaring i å diagnostisere alvorlig akne og inngående kjennskap til nytte- og risiko-vurderinger tilknyttet disse preparatene. I Norge vil det vanligvis være hudspesialister som oppfyller disse kravene.

### **Indikasjon**

Indikasjonen til Roaccutan lyder (2): ”Alvorligere former for akne (som for eksempel nodulær akne, acne conglobata eller akne med fare for permanent arrdannelse) som er resistent mot adekvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling”.

Indikasjonen gir klart uttrykk for at isotretinoin ikke er et førstevalgspreparat, men bør forbeholdes alvorlige tilfeller av akne hvor andre midler har vært forsøkt uten resultat.



I enkelte tilfeller kan en hudspesialist vurdere klinisk at aknetilstanden vil være resistent mot antibiotika og faren for arrdannelse så stor, at tilfellet er uegnet for behandling med systemisk antibiotika før initiering av Roaccutan-behandling.

Terapiresponsen ved en isotretinoin-kur er angitt å være mellom 70 % og 80 %. Hvorvidt behandlingen bør gjentas ved residiv, må vurderes individuelt. En eventuell ny behandling bør ikke startes før det har gått minst 8 uker siden avsluttet behandling, siden ytterligere tilheling av akne kan sees i denne perioden (2).

### **Samarbeid spesialist/fastlege**

Kommunikasjon og samarbeid mellom hudspesialist og fastlegen, som vanligvis kjenner pasienten best, er viktig for å ivareta pasientens sikkerhet under behandling med Roaccutan.

Det bør være tydelig avtalt mellom hudspesialist og fastlege om ansvarsområdene for oppfølging av hver enkelt pasient.

### **Generelle kontrollrutiner**

Legekontroll, inkludert relevant prøvetaking, skal gjennomføres både før, etter og under behandling med isotretinoin. For alle pasienter bør leverenzymene og serumlipider (fastende verdier) kontrolleres før og 1 måned etter behandlingsstart, og deretter hver 3. måned med mindre det er klinisk nødvendig med hyppigere kontroller (2).

### **Informasjon til pasienten**

Hudspesialisten forskriver Roaccutan og skal gi pasienten informasjon om legemidlet (effekt og bivirkninger) og riktig bruk av legemidlet, som blant annet inkluderer kontrollrutiner og behov for prevensjon hos kvinnelige pasienter.

### **Kvinnelige pasienter**

Isotretinoin er teratogent (fosterskadelig) og kontraindisert til gravide og ammende kvinner. Isotretinoin er også kontraindisert til fertile kvinner hvis ikke alle forebyggende forholdsregler som er beskrevet i prevensjonsprogrammet (se preparatomtalen) (2), er oppfylt.

I korthet går programmet ut på:

- Informasjonsmateriell til lege, pasient og apotek
- Sikker prevensjon 1 måned før, under, og 1 måned etter behandling med isotretinoin
- Negativ graviditetstest én gang i måneden
- Egenerklæring om mottatt og forstått informasjon om fosterskadelig effekt av isotretinoin
- Resepten er gyldig i 7 dager
- Kapsler for kun 30 dagers behandling kan utleveres av gangen

Prevensjonsprogrammet er innført i alle EU-land hvor isotretinoinpreparater er markedsført (1, 2). Hensikten er å forebygge og begrense antall fosterskader som følge av behandling med isotretinoin. I forhold til mange andre land i EU er norske kvinner generelt sett godt informert om prevensjon, og begrenset forskrivning av Roaccutan i Norge gir god kontroll på pasientpopulasjonen. Det er kun rapportert om ett tilfelle med fosterskade fra pasienter som har brukt Roaccutan i Norge. Graviditeten inntrådte 2 måneder etter at Roaccutan-kuren var avsluttet. Det er derfor lite sannsynlig at denne fosterskaden hadde sammenheng med bruk av Roaccutan. Det er ikke rapportert til Legemiddelverket om provoserte eller spontane aborter i tilknytning til Roaccutan-bruk.



Norske kvinner skal ivaretas på tilsvarende måte som i andre land, og det beskrevne prevensjonsprogrammet skal følges. Kravet om prevensjon er likt for alle. Det vil derfor også fange opp de kvinnene som i utgangspunktet ikke har seksuell aktivitet, men som med klinisk bedring av aknen får økt selvsikkerhet og kan bli seksuelt aktive, samt jenter i puberteten som ikke tør å fortelle legen om sin seksuelle aktivitet fordi de er i følge med foresatte.

Prevensjonsveiledning og graviditetstesting kan delegeres/avtales med fastlege. I distrikter med lavt spesialisttilbud kan tidsrammene for utleveringsbestemmelsen for resepter (gyldighet i 7 dager) være problematisk under ferieavvikling. I slike perioder kan det avtales særskilt med fastlege og apotek om negativ graviditetstest og utlevering av isotretinoin.

### **Mannlige pasienter**

Det er ikke vist at isotretinoin kan påvirke fosteret via sæd – verken ved unnfangelses-tidspunktet eller senere under graviditeten (2). Mannlige pasienter bør likevel minnes om at de ikke deler sin medisin med andre, og spesielt ikke kvinner.

Kvinnelige pasienter får relativt hyppige kontroller av lege via prevensjonsprogrammet og kan slik sett bli bedre ivaretatt enn mannlige. Det bør være etablerte rutiner på innkalling av mannlige pasienter til kontroll og oppfølging både med hensyn til klinisk effekt og bivirkninger. Enkelte sykehus har rutiner på innkalling hver 8. uke til mannlige pasienter.

### **Alle pasienter – risiko for psykiatriske bivirkninger**

I sjeldne tilfeller er isotretinoin rapportert å gi psykiatriske bivirkninger som depresjon og forverring av depresjon. I svært sjeldne tilfeller er selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord, rapportert. Fordi sammenhengen mellom slike psykiatriske bivirkninger og bruk av isotretinoin ikke kan utelukkes, bør det utvises økt varsomhet overfor psykiatriske symptom i hele behandlingsperioden (2, 3).

Det skal utvises særlig forsiktighet med pasienter som har, eller som tidligere har hatt, depresjon (uavhengig av kjønn) (2). [Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale](#) (MADRS) kan forslagsvis brukes som screeningverktøy for depresjon (5, 6). MADRS er en 10-punkts graderingsskala der ulike sider av depresjonssykdom vurderes etter en tallskala fra 0 (normalt) til 6 (alvorlig patologisk) og summen, eller total skår, indikerer alvorlighetsgraden av depresjonen. MADRS kan ikke erstatte et klinisk intervju med en vurdering gjort av en erfaren behandler, men det er et hjelpemiddel. MADRS sier ikke noe om årsaksforholdene ved depresjon, noe som derfor må utredes særskilt.

Psykiatriske problemer før og under behandling med isotretinoin må følges opp i samarbeid med fastlege og/eller psykiater. Legen bør være oppmerksom på at økt sårbarhet, labilt stemningsleie, irritabilitet, og aggresjon kan oppstå under behandlingskuren. Irritabilitet og aggressivitet kan generelt være symptom på depresjon hos unge, og spesielt hos gutter. Avbrytelse av isotretinoin-behandlingen alene er ikke alltid tilstrekkelig for å bedre de psykiatriske symptomene, og det kan derfor bli nødvendig med ytterligere psykiatrisk eller psykologisk utredning.

Med hensyn til pasientinformasjon gjelder i utgangspunktet de vanlige reglene for bruk av legemidler, som beskrevet over. Når det gjelder risiko for utvikling av depresjon, så bør også de nærmeste pårørende informeres ved behandling av unge voksne.



### Melding av bivirkninger

Generelt sett oppfordres alle leger, og særlig dermatologer, til å øke innrapporteringen om bivirkninger til sitt Regionale Legemiddel InformasjonsSenter (RELIS). Det oppfordres også til å bedre rapportene med hensyn til beskrivelse av når symptomene kommer i forhold til oppstart av behandlingen, doser som er brukt, hvor lenge symptomene vedvarer (også etter seponering), samt informasjon om hvordan symptomene behandles. Det minnes om at det er rapporteringsplikt når det gjelder dødelige og livstruende bivirkninger, bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger, og nye eller uventede bivirkninger.

Roaccutan står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. Det er bl.a. ønskelig å kartlegge mulige langtidsbivirkninger og eventuelle tilfeller av graviditet under behandling med isotretinoin. I tilfeller der kontrollrutiner av pasienten gjøres hos fastlegen, bør det avtales mellom spesialist og fastlege om hvem som foretar rapporteringen.

### Referanser

1. Viktig melding til leger og apotek: [Strengere krav ved utlevering av Roaccutan for å unngå fosterskade](#). Statens legemiddelverk 25. juni 2004.
2. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Roaccutan.
3. [Roaccutan \(isotretinoin\) og psykiske bivirkninger](#). Statens legemiddelverk 11. desember 2001.
4. Roaccutan (isotretinoin) – Bivirkninger rapportert i Norge. Statens legemiddelverk 13. juni 2007
5. Montgomery S, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiat 1979; 134:382-89.
6. Davidson J, Turnball CD, Strickland R & al. The Montgomery-Åsberg depression scale: reliability and validity. Acta Psychiatr Scand 1986; 73:544-48.

Opplysninger om mulige interessekonflikter:	
<b>Leif Hanssen</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Margareta Johnsson</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Claus Lützow-Holm</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Dagfinn Moseng</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Nils-Jørgen Mørk</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Anne Myhre</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Berit Rustenberg</b>	Ingen relevant for Roaccutan
<b>Erlend Tolaas</b>	Ingen relevant for Roaccutan

Faglig redaktør:

Edel Holene, seniorrådgiver, Dr. scient

[Edel.holene@legemiddelverket.no](mailto:Edel.holene@legemiddelverket.no)

Avdeling for legemiddelbruk