



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

# Isotretinoin og inflammatorisk

En mann fikk slimhinne-reaksjon med tørrhet og sårdannelse i munnhule, svelg og nese kort tid etter at han hadde avsluttet behandling med isotretinoin (Roaccutan®) mot uttalt akne. Han skal nå utredes for Morbus Crohn. Lege ønsker informasjon om forløp, blant annet reversibilitet, av slike reaksjoner forårsaket av isotretinoin.

## Slimhinnereaksjoner

Tørre slimhinner, blant annet på lepper, i munn og i nese, er blant de vanligste bivirkningene av isotretinoin (1, 2). Slike uttørkende effekter på hud og slimhinner er doserelatert, varer vanligvis gjennom hele behandlingen og forsvinner oftest etter seponering eller dosereduksjon (3, 4).

Ved søk i PubMed og andre relevante kilder har vi funnet svært lite dokumentasjon på slimhinnereaksjoner som oppstår etter at behandling med isotretinoin er avsluttet. I en oppfølgingsstudie av 720 pasienter behandlet med isotretinoin, ble det rapportert om vedvarende symptomer hos 7,2 prosent av pasientene flere år etter avsluttet behandling. Selv om studien ikke inneholder rapporter om langvarige slimhinnereaksjoner i munnhule, nese eller svelg, opplevde flere vedvarende hudbivirkninger. Det er uvisst om det er en direkte sammenheng mellom de rapporterte symptomene og den tidligere behandlingen med isotretinoin (5).

## Inflammatorisk tarmsykdom

Ifølge preparatomtalen er isotretinoin forbundet med inflammatorisk tarmsykdom hos pasienter uten tidligere historie med tarmsykdommer (1). Assosiasjonen mellom isotretinoin og inflammatorisk tarmsykdom, det vil si Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, er dokumentert gjennom kasuistikker og analyser av sikkerhetsdata etter markedsføring. I flere av disse kasuistikkene har symptomer på Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt oppstått først etter at behandlingen med isotretinoin er avsluttet (6), på samme måte som hos pasienten i det aktuelle tilfellet.

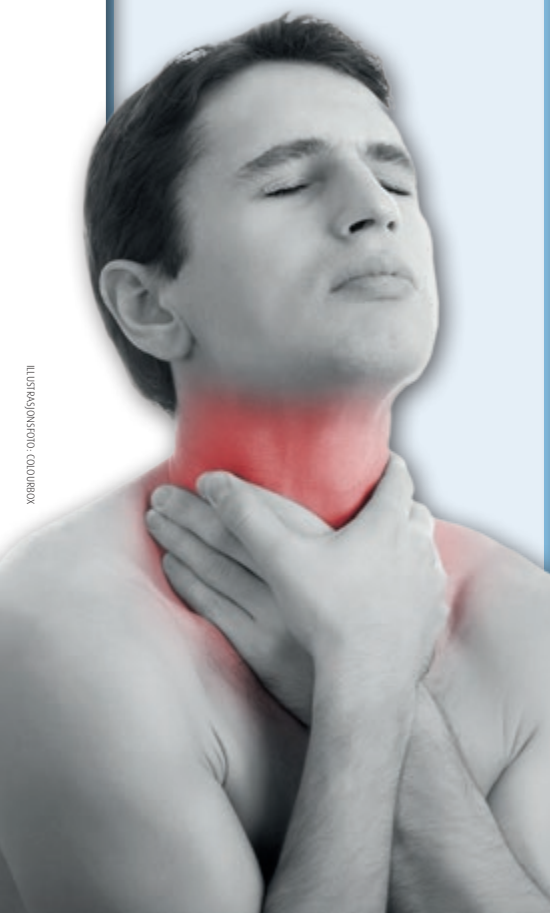
En kasuistikk beskriver en ung mann som fikk diagnosen Crohns sykdom seks måneder etter at behandlingen med isotretinoin var avsluttet, og som opplevde symptombedring etter behandling med prednison og mesalazin (7). Det er også publisert kasuistikker om forsinket iso-

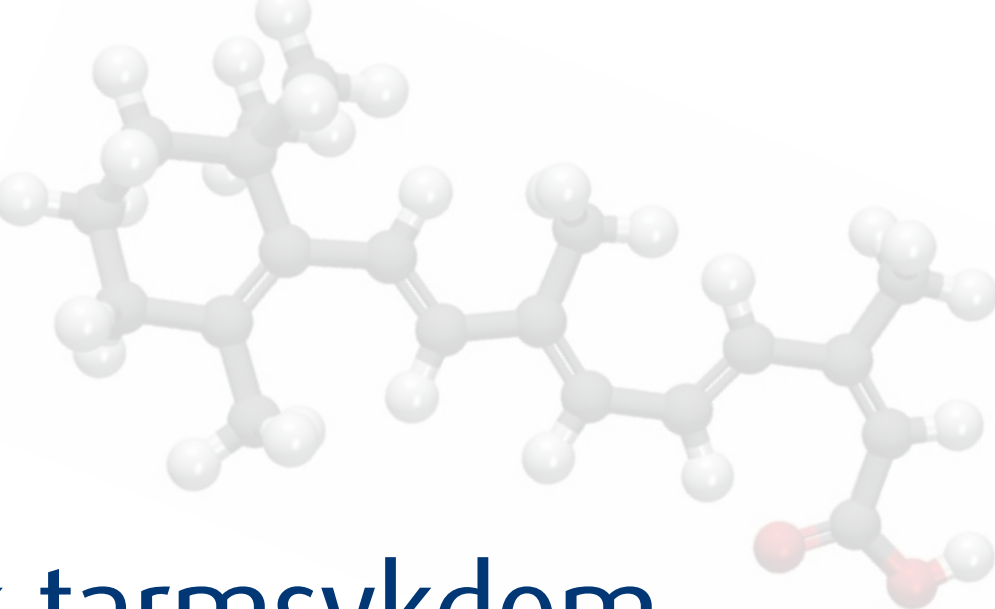
tretinoinassosiert ulcerøs kolitt, som har krevd kolektomi/ileostomi (6, 8), og et annet tilfelle hvor pasienten fremdeles hadde ulcerøs kolitt 3,5 år etter at sykdommen først ble diagnostisert og behandlet medikamentelt. I et annet tilfelle opplevde pasienten fortsatt bedring, selv etter at medikamentell behandling for ulcerøs kolitt var avsluttet (7). Siden utfallet varierer mellom de ulike hendelsene, er det vanskelig å trekke noen generelle slutninger om forløp og eventuell reversibilitet av mulig isotretinoinassosiert inflammatorisk tarmsykdom basert på disse.

## En reell bivirkning?

Det er usikkert om bruk av isotretinoin virkelig øker risikoen for inflammatorisk tarmsykdom (4, 9, 10). Som beskrevet i tidligere RELIS-utredninger foreligger det motstridende data på en slik sammenheng (11, 12). Blant annet har to studier, som spesifikt undersøkte sammenhengen mellom inflammatorisk tarmsykdom og tidligere isotretinoinbruk, gitt ulike resultater (13, 14).

Tidligere i år ble en ny retrospektiv kohortstudie publisert, hvor data fra over 46 000 pasienter behandlet med isotretinoin inngår. Heller ikke i denne studien ble det funnet økt forekomst av inflammatorisk tarmsykdom hos gruppen behandlet med isotretinoin. Det ble imidlertid sett en svak, men signifikant økning i slike sykdommer blant isotretinoin-behandlede ungdommer mellom 12 og 19 år. Forekomsten av ulcerøs kolitt var imidlertid også høyere i kontrollgruppen som ble behandlet med topikale produkter mot akne. På bakgrunn av disse funnene stiller forfatterne bak studien spørsmål ved om det kan være akne i seg selv (som en systemisk inflammasjonstilstand), og ikke behandlingen, som i realiteten er assosiert med inflammatorisk tarmsykdom (9). Flere studier er nødvendig for å kunne fastslå om isotretinoin gir økt risiko for inflammatorisk tarmsykdom eller ikke (2, 9).





# tarmsykdom

Ved mistanke om at reaksjoner eller symptomer hos pasienter skyldes legemidler, oppfordrer vi til å melde dette som en bivirkning til RELIS. Meldeskjema og informasjon om hvordan dette gjøres finnes på hjemmesiden vår (<http://www.relis.no/bivirkninger>).

## Konklusjon

Det er ikke endelig fastslått at isotretinoin gir økt risiko for inflammatorisk tarmsykdom. Flere kasuistikker beskriver slike tilstander

som har oppstått etter at isotretinoinbehandlingen er avsluttet, men forløpet og utfallet av disse varierer. Vi kan derfor ikke trekke noen generelle slutninger om reversibilitet basert på disse.

**Helle Lindland-Tjønn**

Rådgiver, master i farmasi

**Hanne Stenberg-Nilsen**

Spesialrådgiver, cand. pharm.

RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål

## REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Isotretinoin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 1. juni 2011).
2. Aronson JK, editor. Meyler's side effects of drugs 2006; 15th ed.; vol.6: 3654-63.
3. Clinical Pharmacology 2012 database. Isotretinoin. Gold Standard Elsevier. <http://www.clinical-pharmacology.com/> (4. desember 2012).
4. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(3): 166-83.
5. Goulden V, Layton AM et al. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131(3): 360-3.
6. Shale M, Kaplan GG et al. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58(6): 737-41.
7. Passier JLM, Srivastava N et al. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006; 64(2): 52-4.
8. Reniers D, Howard JM. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. *Ann Pharmacother* 2001; 35(10): 1214-6.
9. Owen S, Dellavalle RP et al. Oral isotretinoin therapy for acne vulgaris. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 1. juni 2012).
10. Alhusayen RO, Juurlink DN et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2012. doi: 10.1038/jid.2012.387. (Epub ahead of print).
11. RELIS database 2008; spm.nr. 2913, RELIS Midt-Norge. ([www.relis.no/database](http://www.relis.no/database))
12. RELIS database 2011; spm.nr. 1074, RELIS Sør-Øst. ([www.relis.no/database](http://www.relis.no/database))
13. Crockett SD, Porter CQ et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1986-93.
14. Bernstein CN, Nugent Z et al. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 2774-8.