



Substitutie door de eerste lijn: een brug te ver

Isotretinoïne als specialistische behandeling

R.J.B. Driessen | Fotografie: Shutterstock

Begin september van dit jaar verscheen in *Medisch Contact* het artikel 'Hardnekkige misvattingen staan substitutie in de weg' van dermatologen Balak en Hajdarbegovic en huisarts De Vos. In het artikel beschrijven zij de zes (vermeende) belangrijkste misvattingen over het gebruik van isotretinoïne bij acne vulgaris.

Zou zou (1) de behandeling met isotretinoïne onterecht beschouwd worden als een medisch specialistische behandeling, waarbij (2) relevante labafwijkingen nooit zouden voorkomen met (3) een verwaarloosbaar risico van gelijktijdig alcoholgebruik. Daarnaast beweren zij stellig dat (4) depressie en zelfmoord geen gevolg zijn van isotretinoïnegebruik, (5) de dermatoloog zwangerschap tijdens het gebruik van isotretinoïne niet goed kan voorkomen en dat (6) de bijwerkingen van isotretinoïne veelal klinisch irrelevant zijn. Na het nemen van deze zes 'hordes' kan de huisarts de behandeling van acne vulgaris met isotretinoïne eenvoudig overnemen van de dermatoloog, zo concluderen de auteurs.

Hoewel deze misvattingen, beschreven in het artikel, worden ondersteund met medische literatuur, valt over een aanzienlijk deel van de argumentatie te twisten. Bovendien zijn ten minste even zoveel redenen te noemen om isotretinoïne juist wel als medisch specialistische behandeling te bestempelen.

1. GOEDE INDICATIESTELLING

Allereerst dienen we acne vulgaris te onderscheiden van andere acneïforme dermatosen, zoals rosacea, pityrosporon of Demodex folliculitis en periorale dermatitis. Dit is meestal eenvoudig in de klassieke groep van adolescenten met acne, maar veel lastiger bij de groep volwassen (veelal vrouwelijke) patiënten met een acne, bij wie vaak mengbeelden met andere acneïforme dermatosen voorkomen. [1] Om het onderscheid te kunnen maken, is een geoefend oog nodig. Het stellen van de juiste diagnose kan de onnodige inzet van een systemische behandeling, zoals isotretinoïne, voorkomen.

Daarnaast dient de huisarts isotretinoïne volgens de NHG-Standaard Acne te reserveren voor ernstige of therapieresistente matig-ernstige vormen van acne vulgaris.

Matig-ernstige acne wordt in deze standaard gedefinieerd als mengbeeld van comedonen en inflammatoire laesies in het gelaat, maar onvoldoende voor 'ernstige acne', terwijl men acne met littekenvorming beschouwt als ernstige acne. [2] Studies laten echter zien dat verlittekening ook voorkomt bij mildere vormen van acne, en dat zelfs rondom comedonen inflammatie is aan te tonen. [3,4] Aangezien dermatologen

isotretinoïne inzetten ter voorkoming van littekenvorming, is het te verantwoorden het middel ook in te zetten bij mildere vormen van acne vulgaris. Dermatologen zijn dan ook gewend dit te doen: in de huidige NVDV-richtlijn Acne staat: 'Dermatologen neigen naar vroegtijdige behandeling met systemisch toegediend isotretinoïne bij beginnende littekenvorming door acne'. [5] Dat dit terecht is, blijkt uit het feit dat bij meer dan 40% van alle patiënten met acne vulgaris die een dermatoloog bezoeken reeds sprake is van enige mate van verlittekening. [3] Het voorschrijven van isotretinoïne door een huisarts die de NHG-Standaard strikt volgt, kan tot gevolg hebben dat patiënten met een mildere vorm van acne te laat of te weinig intensief worden behandeld, met littekenvorming als resultaat.

2. DOSERINGSSCHEMA'S NIET EENDUIDIG

Ondanks meer dan drie decennia van klinische ervaring met isotretinoïne is het ideale doseringsschema om (langdurige) remissie van acne vulgaris te bereiken nog altijd onduidelijk. Het gebrek aan bewijs van hoge kwaliteit ligt hierin dat er voornamelijk observationele studies zijn verricht, met inconsistente definities van kritische eindpunten, zoals acne-verbetering en remissie. [6]

De klassieke dosering van isotretinoïne is een begindosering van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over 1 à 2 doses, met een onderhoudsdosering van 0,1–1 mg/kg per dag tot een cumulatieve dosis van 120–150 mg/kg. Ook in de NHG-Standaard wordt dit doseringsschema aanbevolen. Slechts in de voetnoten van de standaard staat dat 'onderzoek wordt gedaan naar uitbreiding van de indicatie naar matig-ernstige acne, al dan niet met afwijkende therapieschema's (lagere cumulatieve dosis, intermitterende behandeling), daarbij refererend aan de NVDV-richtlijn Acne uit 2013. [2] Inmiddels is er toenemend wetenschappelijk bewijs dat isotretinoïne in diverse lagere doseringen (bijvoorbeeld 10 of 20 mg/dag) even effectief is als in de hogere doseringen, met significant minder bijwerkingen en daarmee een verbetering van de compliance. Daarnaast adviseert men, afhankelijk van het subtype acne, verschillende doseringsschema's. Zo past bij jonge mannelijke adolescenten tussen de 13 en 22 jaar met een inflammatoire

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc Nijmegen, namens de NVDV-domeingroep Inflammatoire dermatosen



acne initieel een zeer lage dosering van de isotretinoïne vanwege het risico op acne fulminans, is bij acne conglobata juist een hoge dosering nodig, terwijl acneïforme afwijkingen in het kader van hidradenitis suppurativa vaak nauwelijks op isotretinoïne reageren. [7]

Ook over het nut van de cumulatieve dosering van 120-150 mg/kg is discussie. [8] Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is zwak, en gebaseerd op slechts twee studies van lage kwaliteit. [6] De kans op een recidief acne na behandeling met isotretinoïne lijkt eerder gerelateerd aan de duur van de talgkliersuppressie dan aan de cumulatieve dosering isotretinoïne. [9] Om deze reden sturen experts steeds vaker aan op een langdurige *low dose*-behandeling met isotretinoïne, met de mogelijkheid de behandeling te staken enkele maanden na volledige klinische remissie, ongeacht de cumulatieve dosis op dat moment. Om te komen tot het juiste doseringsschema is, naast ervaring, kennis van de huidige stand van de wetenschap nodig. Men mag vooronderstellen dat deze kennis en ervaring bij de dermatoloog groter is dan bij de huisarts.

3. ISOTRETINOÏNE: BIJWERKINGENPROFIEL

In de SmPC tekst van isotretinoïne staan meer dan 100 potentiële bijwerkingen beschreven; als zeer vaak (>1 / 10) voorkomend gelden afwijkingen in bloedbeeld, droge huid en slijmvliezen, leverfunctiestoornissen, spier- en gewrichtsklachten en lipidspectrumstoornissen. Hoewel deze bijwerkingen veelal weinig risicovol zijn, geven zij geregeld aanleiding tot dosis-aanpassingen of zelfs vroegtijdige beëindiging van de behandeling. Derhalve is het onhoudbaar te stellen dat de bijwerkingen van isotretinoïne klinisch irrelevant zijn. Daarnaast zijn ook zeer ernstige bijwerkingen bij het gebruik van isotretinoïne beschreven, met zelfs een dodelijke afloop als gevolg. [10] Om bijwerkingen juist te kunnen duiden en de relevantie voor de patiënt en de behandeling op waarde te kunnen schatten, is een gedegen opleiding en ervaring met het gebruik van het middel noodzakelijk. Dit ter voorkoming van onnodige aanpassing van de doseringen, het onnodig staken van behandelingen (door arts of patiënt zelf), en onnodige blootstelling van patiënten aan risico's. In tegenstelling tot huisartsen kunnen dermatologen hierbij putten uit hun uitgebreide ervaring met het gebruik van isotretinoïne evenals andere retinoiden, zoals acitretine en alitretinoïne.

4. (ERNSTIGE) LABAFWIJINGEN KOMEN VOOR

Ten aanzien van de potentiële labafwijkingen refereren de auteurs aan een systematische review van Lee et al. Zij concluderen: 'Er is nieuw wetenschappelijk bewijs om bij isotretinoïne-gebruik de labwaarden niet routinematig te monitoren. Hoewel er af en toe afwijkingen opgespoord zullen worden van de genoemde bloedwaarden, leidt dit nooit tot stoppen van de therapie of klinisch significante problemen c.q. ander beleid. Het gaat om toevallsbevindingen.'

In de geciteerde systematische review staat, in tegenstelling tot wat Balak en medeauteurs stellen, niet dat routinematige labcontroles onnodig zijn, maar dat mogelijk met minder frequente dan maandelijks controles valt te volstaan. Bovendien laat de review zien dat isotretinoïne wel degelijk is geassocieerd met statistisch significante veranderingen in verschillende laboratoriumtest (waaronder leukocytenaantal, leverfuncties en lipiden). Dat dit vervolgens nooit leidt tot stoppen van de therapie is onjuist, daar in hetzelfde artikel "discontinuation rates" van 0,7 tot 22,5% worden genoemd die geheel of gedeeltelijk zijn toe te schrijven aan labafwijkingen. [11]

5. PAS OP BIJ PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN

In de medische literatuur discussieert men al jarenlang over het risico op depressiviteit en suïcidaliteit bij het gebruik van isotretinoïne. De angst komt voort uit dierstudies, verricht in het verleden, waarin toediening van isotretinoïne werd geassocieerd met veranderingen van gedrag, evenals remming van de neurogenese in de hippocampus. [12] Recente databasestudies, systematische reviews en meta analyses laten echter geen associatie zien tussen het gebruik van isotretinoïne en depressiviteit. [13] De huidige opinie is dat isotretinoïne-gerelateerde stemmingsstoornissen een zeldzame, idiosyncratische reactie betreft die niet-gerelateerd lijkt te zijn aan pre-existente depressiviteit. Desalniettemin blijft enige mate van onzekerheid gerechtvaardigd vanwege de afwezigheid van hoogkwalitatieve studies op dit vlak. [14] Ook Li et al. bespreken in hun systematische review uitgebreid de tekortkomingen van het artikel, waaronder de grote heterogeniteit van geïncludeerde studies. [13] Dit maakt dat bij kwetsbare patiënten met psychiatrische problemen in de voorgeschiedenis voorzichtigheid bij het gebruik van isotretinoïne geboden blijft. In de NVDV-richtlijn Acne wordt gesteld dat de dermatoloog patiënten met

depressieve klachten moet behandelen in overleg met een psychiater. In geval van complexe psychoproblematiek kan gelijktijdige multidisciplinaire behandeling van zowel de acne als de psychiatrische comorbiditeit nodig zijn, inclusief intensieve monitoring van de patiënt. Dit is een tijdrovende aangelegenheid, waarbij kennis over en ervaring met het gebruik van isotretinoïne noodzakelijk zijn om mogelijke bijwerkingen van psychische aard in het juiste perspectief te kunnen plaatsen. In dergelijke situaties kan zelfs derdelijns dermatologische zorg zijn aangewezen.

6. TERATOGENICITEIT: REËL PROBLEEM

Balak et al. merken terecht op dat de teratogeniciteit van isotretinoïne een reëel probleem is. Vanwege de teratogene eigenschappen is een Zwangerschap Preventie Programma (ZPP) van kracht. Het ZPP werd door de overheid verplicht gesteld via het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en helpt zowel de voorschrijver als de patiënte om de juiste handelingen te verrichten voorafgaand, tijdens en na de behandeling met isotretinoïne. Zeer recentelijk werden FDA-rapportages gepubliceerd betreffende isotretinoïne-geassocieerde zwangerschappen en zwangerschapsgerelateerde adverse events. Uit de statistieken komt naar voren dat het aantal zwangerschappen, abortussen en aangeboren afwijkingen bij vrouwen die isotretinoïne hebben gebruikt sterk is afgenomen sinds de initiatie van iPLEDGE, het zeer stringente Amerikaanse ZPP, in 2006. Hieruit is helder dat een ZPP effectief kan zijn, mits de voorschrijver zich eraan houdt. [15] Dat het ZPP in Nederland vooralsnog nauwelijks reductie van het aantal zwangerschappen bij gebruiksters van isotretinoïne laat zien, lijkt vooral te zijn gerelateerd aan non-compliance van de voorschrijver, en niet zozeer aan de ineffectiviteit van het ZPP op zich. Herhaaldelijke educatie van zorgverleners en patiënten blijft daarom essentieel. [16]

Bovenstaande geeft aan dat isotretinoïne een medisch specialistische behandeling is, die bij voorkeur thuishoort bij de dermatoloog. De NHG-Standaard bestempelt de behandeling met isotretinoïne door de huisarts derhalve terecht als 'facultatief'. Volgens de wet BIG is het voorschrijven van geneesmiddelen binnen een deskundigheidsgebied een voorbehouden handeling, alleen uit te voeren door een zorgverlener als deze voldoende deskundig en bekwaam is. Isotretinoïne is derhalve enkel in goede handen van een huisarts als deze is opgeleid in het voorschrijven ervan, aantoonbare expertise heeft op het gebied van acneïforme dermatosen en beschikt over voldoende klinische ervaring. Zo is de kans op verspilde zorg of verkeerde zorg, en daarmee de kans op blijvende 'littekens' het kleinst.

Mede namens de andere leden van de NVDV-domeingroep Inflammatoire dermatosen: E.M. Baerveldt, M.B.A. van Doorn, B. Horváth, L.L.A. Lecluse, P.P.M. van Lümig, S.P. Menting, E.P. Prens, M.M.B. Seyger, P.I. Spuls, W.R. Veldkamp

Met dank aan Femke de Vries (Hogeschool Utrecht/Radboudumc Nijmegen) en Jade Logger (Radboudumc Nijmegen) voor hun bijdrage aan dit artikel.

LITERATUUR

1. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(10):1185-94.
2. Bruinsma MJA, De Ruijter W, Verhoeven ICL, et al. NHG-Standaard Acne (Derde herziening). 2017.
3. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(2):97-102.
4. Del Rosso JQ, Kircik LH. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8 Suppl):s109-15.
5. van de Kerkhof PC, Boer JA, Borgonjen RJ, et al. Richtlijn Acneïforme dermatosen. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). 2013.
6. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(1):13-20.
7. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):109-17.
8. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):518-23.
9. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157-62.
10. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W, Daldrup T, Neuen-Jacob E, Ritz-Timme S. Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. *Int J Legal Med.* 2012;126(6):953-6.
11. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):35-44.
12. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):315-31.
13. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e021549.
14. Daunton A, Oyebode F, Goulding JMR. Depression and the dermatologist: a critical analysis of contemporary isotretinoin prescribing practices. *Clin Exp Dermatol.* 2019; Mar 26. doi: 10.1111/ced.13971. [Epub ahead of print]
15. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019; July. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1388
16. Zomerdijsk IM, Ruiters R, Houweling LM, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy: a population-based study in The Netherlands. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005602.

CORRESPONDENTIEADRES

Rieke Driessen

E-mail: rieke.driessen@radboudumc.nl