

Isotretinoin

Synonym:

(2Z,4E,6E,8E)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonathetraensäure, (13-cis-Retinsäure)

Chemische Formel:

$C_{20}H_{28}O_2$

Handelspräparate:

Stiefel:

ISOTREX GEL

Roche:

Roaccutan 10/-20 Kapseln

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Beschaffenheit:

Kristallines Pulver (gelb bis gelb-orange)

Schmelzpunkt bei 174-180°C;

Löslich bis 10g Isotretinoin in 100 ml Chloroform

2 g Isotretinoin in 100 ml Aceton

2 g Isotretinoin in 100 ml 0,1 N NaOH

1 g Isotretinoin in 100 ml Ethanol

0,01 g Isotretinoin in 100 ml Wasser

0,01 g Isotretinoin in 100 ml 0,1 N Hydrochlorsäure

Indikation:

Isotretinoin eignet sich zur Behandlung von schweren therapieresistenten Formen der Akne insbesondere von Acne conglobata und Acne fulminans.

Kontraindikationen:

Isotretinoin ist *fruchtschädigend*, daher ist seine Anwendung bei allen gebärfähigen Frauen nicht angezeigt. Ebenso kontraindiziert ist Isotretinoin während der Schwangerschaft, Stillzeit, bei Funktionsstörungen von Leber und Nieren, gleichzeitiger Einnahme von Vitamin A, von Tetracyclinen und bei Überempfindlichkeit gegen das Präparat.

Bei bestehender Fettstoffwechselstörung sind Kontrolluntersuchungen der Blutfette nötig.

Leberfunktionsstörungen, vorbestehende Fettstoffwechselstörungen, Kontaktlinsenträger, manifester Diabetes, krankhafte Fettsucht, Kombination mit Vitam A oder anderen Retinoiden, Kombination mit Tetracyclinen, Kombination mit Methotrexat, Niereninsuffizienz, Überempfindlichkeit gegen das Präparat

Wirkungscharakter:

Isotretinoin führt zu einer 70–90%igen Reduktion der Talgproduktion und einer histologisch nachweisbare Verkleinerung der Talgdrüsen; es normalisiert die folliculäre Hyperkeratose und verhindert dadurch die Komedonenbildung; Isotretinoin bewirkt eine signifikante Reduzierung von Propionibakterien in Talgdrüsenfollikel und vermindert die Entstehung von freien Fettsäuren.

Isotretinoin hat komplexe anti-inflammatorische Eigenschaften.

Interferenzen:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin A kann es wegen der Ähnlichkeit des Wirkungsmechanismus zu einer Vitamin A-Überdosierung kommen. Da Tetrazykline ebenfalls eine Erhöhung des Schädelinnendruckes verursachen können, ist eine gleichzeitige Behandlung mit Tetrazyklinen nicht angezeigt. UV-Bestrahlung und intensive Sonnenexposition sind zu vermeiden, ebenso andere spezifisch lokal oder systemisch wirksame Aknemittel.

Stoffwechselverhalten:

Nach Resorption im Gastrointestinaltrakt sind 60% des Isotretinoin systemisch verwertbar. Innerhalb von 30 Minuten nach oraler Aufnahme ist Isotretinoin im Blut nachweisbar. Maximale Blutkonzentrationen werden nach 2–4 Stunden erreicht und liegen nach einer Einzeldosis von 80 mg Isotretinoin zwischen 180 und 459 mg/ml (gesunde Freiwillige).

Beim Transport im Plasma ist Isotretinoin zu 99% an Albumin gebunden. Anfangs ist Isotretinoin hauptsächlich auf Schleimhäuten, Leber, Nebennierenrinde, Hoden und Fettgewebe verteilt und nach 5 Stunden primär in Ausscheidungsorganen und Exkrementen nachweisbar.

Wesentliche metabolische Schritte:

- Oxidation von Isotretinoin zu 4-oxo-Isotretinoin
- Isomerisation zu Tretinoin und seinem 4-oxo-Metaboliten; Konjugation und wahrscheinlich Glukuronidierung all dieser Verbindungen vor der Ausscheidung in der Galle und im Urin.

Die biologische Halbwertszeit beträgt bei Isotretinoin 10–20 Stunden, bei 4-oxo-Isotretinoin 20–30 Stunden.

Toxizität:*Akute Toxizität:*

Die LD₅₀ beträgt beim Kaninchen ca. 2.000 mg/kg, bei der Maus ca. 3.000 mg/kg und bei der Ratte über 4.000 mg/kg.

Chronische Toxizität:

Ab einer Dosis von 50 mg/kg/Tag wurden an Ratten verminderte Gewichtszunahme, verminderte Hämoglobinkonzentration, Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie Faktoren der langen Röhrenknochen festgestellt.

Bei einer Dosierung von 2,8 bzw. 32 mg/kg/Tag an Ratten wurden partieller Haarausfall und Erhöhung der Plasmatriglyceride beobachtet.

Bei Hunden traten ab einer Dosis von 20 mg/kg/Tag nach mehreren Monaten Symptome wie geringgradige Darmblutungen, leichte Erhöhung der Serumtransaminasen, geringgradige Albuminurie, verminderte Spermatogenese, leichte Leberverfettung sowie Anzeichen von Ödematisierung und/oder erhöhter Erythrophagozytose in den Lymphknoten auf. Die höchste Dosis von 120 mg/kg/Tag wurde nicht gut vertragen und mußte nach 4-wöchiger Versuchsdauer abgesetzt werden und durch eine Dosis von 60 mg/kg/Tag ersetzt werden. Diese führte auch zu Unverträglichkeitsreaktionen.

Bei Ratten erwies sich die Dosis von 150 mg/kg/Tag als teratogen.

Nebenwirkungen:

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem von Vitamin A. Lippentrockenheit, Cheilitis, Dermatitis facialis, Hautschuppung, trockene Nasenschleimhaut, Juckreiz, trockene Mundschleimhaut, Konjunktivitis, leichter Haarausfall, Hautverdünnung, Muskel-/Gelenkschmerzen, Nasenbluten; in seltenen Fällen kann es zu einer Erhöhung des Schädelinnendruckes kommen, der mit Kopfschmerz, Benommenheit oder Sehstörung einhergeht.

Nachweis:

D C

Therapie:

Absetzen des Präparates, Magenspülung, Gabe von Cholestyramin oder Medizinalkohole.

Besonderheit:

Isotretinoin, ein synthetisches Derivat der Vitamin-A-Säure, wird in der Bundesrepublik Deutschland seit 1985 zur Behandlung schwerster, therapieresistenter Formen der Akne eingesetzt. Die Behandlung sollte wegen der besonderen Risiken, insbesondere wegen der erwiesenen Teratogenität von Isotretinoin, nur nach sorgfältiger Aufklärung der Patienten begonnen werden. In einem Einzelfallbericht ist dem BGA mitgeteilt worden, daß bei einem jungen Patienten neun Wochen nach Beendigung einer Therapie mit Isotretinoin anlässlich einer Blutspende ein positiver Nachweis von HIV-Antikörpern aufgefallen ist. Ein Antigennachweis war negativ, im Westernblot zeigten sich auch bei mehrfachen Kontrollen einzelne unspezifische Banden, wobei p24-Antikörper über viele Monate nachgewiesen werden konnten. Falsch-positive HIV-Testergebnisse können in Einzelfällen spontan und ohne erkennbare Ursache (LOURIA 1992) oder unter dem Einfluss anderer Faktoren wie Autoimmunerkrankungen (JINDAL 1993), Virusinfektionen und Impfungen (Influenza, Hepatitis B) (MACKENZIE 1992, LEE 1992) auftreten. Zu den Wirkungen von Isotretinoin und anderen Retinoiden auf das Immunsystem des Menschen liegen bisher nur wenige Erkenntnisse vor. Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Isotretinoin sind einige Fälle von nekrotisierenden Immunkomplex-Vaskulitiden aufgetreten (DWYER 1989). In zwei Fällen kam es während der Behandlung mit Isotretinoin zu einem Erythema nodosum und einer Acne fulminans mit positivem Nachweis zirkulierender IgG-Immunkomplexe, und die Autoren nahmen an, daß die Immunreaktion durch Isotretinoin stimuliert wurde (KELLETT 1985). Es gibt Hinweise darauf, daß Isotretinoin die Bildung von Antikörpern als Reaktion auf bestimmte Antigene steigern kann (SIDELELL 1990). Ob Isotretinoin Ursache für falsche Ergebnisse aus labordiagnostischen Untersuchungen sein kann und welche Erklärung es dafür geben könnte, ist bisher nicht bekannt.

Bundesgesundheitsblatt 2/94

Literatur:

- BOLLAG, W.: From Vitamin A to retinoids: chemical and pharmacological aspects; in *Retinoids*, pp. 5-11 Ed. C. E. ORFANOS et al. Berlin, Heidelberg, New York; Springer Verlag (1981)
- CUNLIFFE, W. J., et al.: 13-cis-retinoic acid-mechanism of action. In: *Retinoid-Therapy. A review of clinical and laboratory research*. CUNLIFFE, W. J. and MILLER, A. J. (ed.), S. 293 MTP Press limited, Lancaster/England (1984)
- DWYER, J. M., et al.: *The Lancet* II (1989) 494
- HIXSON, E. J., BURDESHAW, J. A., DENNINE, E. P., HARRISON, S. D.: Comparative subchronic toxicity of all-trans and 13-cis-retinoic acid in sprague-dawley rats. *Toxicol. Pharmacol.* 47, 359-365 (1979)
- JINDAL, R., et al.: *N. Eng. J. Med.* 328 (1993)
- KAIN, J. R., et al.: Dispositions of 13-cis-retinoic acid and n-(2-hydroxyethyl) retinamide in mice after oral dosis. *Drug Hetab. Disp.* 10, 391-398 (1982)
- KELLETT, J. K., et al.: *BMJ* 290 (1985) 820
- LEE, D., et al.: *The Lancet* 339 (1992) 1060
- LOURIA, D. B., et al.: *Clin Inf. dis.* 15 (1992)
- MACKENZIE, W. R., et al.: *JAMA* 268 (1992)
- SIDELELL, N., et al.: *J. Invest. Dermat.* 95 (1990)
- WAGNER, A., PLEWIG, G.: 13-cis-Retinsäure. Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen bei der Behandlung schwerster Akneformen. *M M W* 122, 1294-1300 (1980)