

30 år med isotretinoin

»Mirakelmedicin« mot akne med många biverkningar

HÅKAN MOBACKEN, docent, dermatologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg
hakan.mobacken@telia.com
ANDERS SUNDSTRÖM, med dr, läkemedelsepidemiologi, Karo-

linska institutet, Stockholm
ANDERS VAHLQUIST, professor, dermatologi, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Peroralt isotretinoin (Roaccutan) revolutionerade behandlingen av svår, terapiresistent akne när det introducerades i början av 1980-talet. Måttlig till svår, ärrbildande akne har högst prevalens i 15–17-årsåldern, och uppskattas drabba 15–20 procent i åldersgruppen [1]. De drabbade upplever den som en svår sjukdom med nedsatt livskvalitet i en sårbar ålder; depression och till och med självmordstankar förekommer [2]. Isotretinoin är fortfarande det effektivaste läkemedlet för behandling av svår akne och det enda som kan framkalla längre tids remission av akne. Över 20 miljoner personer har behandlats. Erfarenheterna från de första tio åren har summerats i en översiktsartikel i Läkartidningen [3]. I dag går diskussionens vågor höga om allvarliga biverkningar som teratogenitet, neuropsykiatriska effekter och inflammatorisk tarmsjukdom, samtidigt som ny kunskap om verkningsmekanismen öppnat för möjligheten att utveckla mer specifikt verkande medel. Isotretinoin har alltsedan lanseringen i Sverige varit ett licensläkemedel; år 2013 har dock Isotretinoin Orifarm godkänts som läkemedel, och fortfarande är det dermatologer som har förskrivningsrätten. Vi får många frågor från patienter, målsmän och kolleger i andra specialiteter som är oroliga och minns braskande löpsedlar med dramatiska uppgifter om eventuella biverkningar. Vi vill därför redovisa kunskapsläget.

Verkningsmekanism och vanliga biverkningar

Isotretinoin (13-cis-vitamin A-syra) skiljer sig från andra retinoidläkemedel (tex acitretin, alitretinoin och bexaroten) både vad gäller anti-akneeffekt och verkningsmekanism. Isotretinoin är en fysiologisk metabolit av vitamin A som förekommer i mycket låga vävnadskoncentrationer. Medlet binder dåligt till de retinoidspecifika transkriptionsfaktorer som förmedlar vitamin A:s många hormonliknande egenskaper. I terapeutiska doser verkar isotretinoin på flera oberoende sätt, bl a omvandlas det till tretinoin (all-trans-vitamin A-syra), som är den fysiologiskt mest aktiva vitamin A-metaboliten. Omvandling sker speciellt i talgkörtlarna, vilket bidrar till en atrofiering av körteln. Länge trodde man att talgkörtelatrofi, ihop med uppluckringen av keratinproppar i follikelutgångarna, var en tillräcklig förklaring till att aknebakterierna (*Propionibacterium acnes*) tappar fotfästet och inflammationen i omgivande hud reduceras under isotretinoinbehandlingen. Isotretinoin har dock många andra effekter (Fakta 1).

Gemensamt för alla perorala retinoider är en hög frekvens av mukokutan biverkningar i form av hud-, näs- och läpp-torrhet, ögonirritation och risk för håravfall. Särskilt vintertid kan isotretinoinbehandlade patienter få torra, rodande utslag på extremiteterna (så kallad retinoiddermatit) vilka ibland misstolkas som läkemedelsallergi. De flesta biverkningarna är tolerabla och reversibla och kan lindras med symptomatisk behandling. Det är ovanligt att patienterna väljer att avbryta behandlingen i förtid trots i många fall besvärande mukokutan biverkningar och muskelvärk. I slutet av

■ FAKTA 1. Fysiologiska effekter av isotretinoin

- Omvandling till tretinoin, den mest aktiva vitamin A-metaboliten, vilket bidrar till atrofiering av talgkörtlarna.
- Ökat vävnadsuttryck av den antimikrobiella peptiden NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) medför att sebocyterna (talgkörtelcellerna) går i apoptos [4].
- Reducering av toll-lik receptor typ 2 (TLR-2) uttryckt i monocytter motverkar inflammationen vid akne; effekten kvarstår >6 månader efter avslutad isotretinoin-behandling och kan bidra till permanent utläkning av akne [5].
- Hämmning av steroidoxidationen, vilket kan minska halten av aktiva androgener i sebocyterna [6].
- Hämmning av insulinlik växtfaktor 1 (IGF-1) och dess bindningsprotein [7], vilket orsakar en uppreglering av transkriptionsfaktorn FoxO1 som är sänkt hos individer med västerländsk diet [8].

1980-talet kom norska rapporter om kvarstående muskelsymtom och mukokutan torrhet flera år efter avslutad isotretinoinbehandling. I opartiska utredningar framkom dock inget som talade för ett specifikt samband med behandlingen.

Det finns en viss risk för mer allvarliga biverkningar, tex hepatotoxicitet, hyperlipidemi och skelettpåverkan. Allvarligast är dock risken för fosterskador, CNS-biverkningar och tarpåverkan, vilket diskuteras senare i denna artikel.

När ska isotretinoin användas?

Vid starten för 30 år sedan angavs indikationen i produktresumén som förstahandsbehandling av svåra former av akne, liksom akne som inte svarat på tre månaders kombinerad behandling med systemiska antibiotika och lokalterapi. Den rekommenderade dagsdosen var 0,5–1,0 mg/kg. När den kliniska erfarenheten ökade vidgades indikationen till ärrbildande svår papulopustulös akne som svarat dåligt på konventionell behandling. Svenska försäljningsdata visar hur antalet personer som behandlades årligen gradvis ökade till cirka 12 000 vid sekelskiftet. Sedan skedde en kraftig minskning som kan bero på att misstankarna om svåra psykiska biverkningar fick spridning i både fack- och allmän press. För närvarande behandlas cirka 6 000–8 000 patienter årligen i Sverige. Manliga patienter har alltmer koncentrerats till 15–20-årsintervallet. Hos kvinnor är det en ännu mer tydlig ålderskillnad; under 1980-talet var 45 procent under 25 år medan den andelen nu har stigit till 58 procent. Åldersförskjutningen för kvinnor

■ SAMMANFATTAT

Isotretinoin (Roaccutan) är en effektiv behandling för terapiresistent svår akne. **Över 20 miljoner** personer har behandlats globalt sedan 1980-talet. **Årligen behandlas** 6 000–8 000 personer i Sverige. **Isotretinoin licensförskrevs** tidigare av dermatologer, men från och med juni 2013 finns ett godkänt läkemedel, Isotretinoin

Orifarm (som också ska förskrivas av dermatolog). **Frekvensen av tolerabla** mukokutan biverkningar är hög. Hyperlipidemi och levertoxicitet ses ibland. **Allvarligast är risken för fosterskador.** **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)** och psykisk biverkan är sällsynt.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

kan bero på att behandling nu sätts in tidigare i sjukdomsförloppet [10].

I början av 2000-talet kom generika på marknaden i flera länder. Då beslutades om en harmonisering av EU-ländernas produktresuméer avseende dosering, förhindrande av graviditet i samband med behandlingen, blodprov och åldersgräns. Det resulterade i ett europeiskt direktiv (2003) med syfte att minimera risken för biverkningar, inklusive exponering av foster [9]. Där angavs bl a att isotretinoin ska vara ett andrahandsmedel som endast ska användas vid svår akne (nodulär, konglobat eller med risk för permanent ärrbildning) som inte svarar på antibiotika och lokalterapi, med en nedre åldersgräns på 12 år, och att behandlingen startas med 0,5 mg/kg/dag. Till det kopplades ett antikonceptionsprogram byggt på information, graviditetstest vid specifika tidpunkter före, under och efter behandlingen samt att antikonceptionen ska fortsätta fyra veckor efter avslutad behandling (Sverige hade förut två månader, men har nu ändrat till en månad).

Regelbundna återbesök är utomordentligt viktiga för att fånga upp tveksamheter om regimen. Det har tex ifrågasatts om långsamma eller mindre goda resultat kan bero på att patienten glömt att isotretinoin är lipidlöst och måste tas med fetthaltig föda [11].

Samtidig systemsjukdom behöver inte vara en kontraindikation för isotretinoinbehandling. I en översiktsartikel lämnas förslag till försiktighetsåtgärder och startdosering vid olika grundsjukdomar [12].

Behandlingsresultat vid akne

80–85 procent av patienterna som får en dos på 0,5–1,0 mg/kg/dag blir fria eller nästan fria från akne efter fyra till sex månaders behandling, medan enstaka behöver längre behandling [12] (Figur 1a och 1b). En kumulativ dos på 120–150 mg/kg eftersträvas för att minska recidivrisken. I normalfall blir inte resultatet bättre om högre doser ges.

Upp till 30 procent kan recidivera, oftast inom två år efter behandlingen. Risken för recidiv är större om den kumulativa dosen är i underkant, vid mycket inflammatorisk akne och kraftig seborré hos unga pojkar, vid akne på bålen samt om akne kvarstår eller har debuterat efter 20–25-årsåldern (acne tarda). Recidiv är ofta av lägre svårighetsgrad än den ursprungliga aknesjukdomen, och kan vanligen kontrolleras med lokalterapi eller orala antibiotika. Ca 20 procent av dem som får recidiv behöver en ny isotretinoinkur.

Behandling med lägre dos isotretinoin har prövats vid acne tarda för att minimera bl a de mukokutana biverkningarna, men det tar då längre tid till läkning, risken ökar för recidiv och för kvinnliga patienter utsträcks perioden som kräver antikonception. En ungefärlig behandlingskostnad är 5 000–6 000 kronor för en person som väger 70 kilo.

Fosterskada

Isotretinoin påverkar fetal organdifferentiering, men är inte mutagen [13]. Vid behandling av gravida kvinnor induceras ett hypervitaminos A-liknande tillstånd, som medför mycket stor risk för svåra missbildningar av hjärna, ögon, öron, hjärta och stora kärl [14]. Det är också kopplat till en högre frekvens av spontana aborter. En enda isotretinoinkapsel under första trimestern kan vara tillräckligt för att framkalla fostermisbildning. Barn födda utan missbildningar kan få inlärningsproblem av olika svårighetsgrad under uppväxten [15].

Graviditet ska självklart ha uteslutits vid inledande av behandling och förhindras under behandling och en månad där efter. En studie från en dermatologs ensampraktik i Nya Zeeland ger en uppfattning om graviditetsincidensen under isotretinoinbehandling [16]. 1 743 patienter, varav 916 kvinnor, startade behandling under en 6-årsperiod. Två blev gra-



Figur 1 a. Ärrbildande akne som inte kontrolleras med konventionell behandling.



Figur 1 b. Förbättring redan efter tre månaders behandling med isotretinoin. Hud- och läpptorrhet och rodnad försvinner efter avslutad behandling.

vida under behandling vilket motsvarar 2,2 per 1 000 behandlade kvinnor. Båda hade behandlats med p-piller.

I USA har Centers for Disease Control and Prevention (CDC) rapporterat att risken för fosterexponering är 1/300–450 behandlingar för isotretinoinbehandlade kvinnor i fertil ålder. Efter att två tidigare program misslyckats att reducera antalet exponerade gravida kvinnor införde därför Food and Drug Administration (FDA) i USA år 2006 ett obligatoriskt, webb-baserat, mycket strikt program, iPLEDGE, där tillverkare, apotekare, patient och läkare ska registreras fortlöpande under behandlingen. I Kalifornien sjönk incidensen av exponerade foster per 1 000 behandlade kvinnor i fertil ålder från 3,1 före till 2,7 efter införandet av iPLEDGE [17]. Orsaken till den blygsamma minskningen anges vara bristande följsamhet till p-pillerbehandling eller till två barriärmetoder. Risken för fosterskador och aborter har uppmärksamats av Pro-life- och anti-abortrörelser och, tillsammans med diskussionen om huruvida isotretinoin kan utlösa suicid, bidragit till att väcka frågan om läkemedlet ska dras in i USA. Amerikanska dermatologsällskapet har fått redogöra i kongressen för behovet av läkemedlet för de svårast aknedrabbade [18].

I Europa har 143 fall av isotretinoinexponering under graviditet rapporterats från 16 av 22 EU-länder (som besvarade enkäten) efter införandet av den harmoniserade produktresumén [19]. Endast i 6–26 procent följdes programmet fullt ut. Graviditetsincidensen uppgavs till 0,2–1,0 per 1 000 kvinnor i fertil ålder som behandlades med läkemedlet [20], vilket tyder på en betydande underrapportering. I Sverige har ett fåtal fall rapporterats, och en fostermisbildning (CNS-skada) har rap-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

porterats till Läkemedelsverkets biverkningsbas (SWEDIS) [21]. Ett okänt antal graviditeter har avbrutits med abort.

Detaljerade anvisningar om antikonceptionsprogrammet finns i Isotretinoin Orifarms bipacksedel och produktresumé i Fass.

Tillgängliga data tyder på att spermier hos isotretinoinbehandlade män inte påverkas [22].

På grund av oron för fosterskador hos gravida kvinnor i behov av blodtransfusion får blod inte doneras under isotretinoinbehandlingen och en månad efter.

Inflammatorisk tarmsjukdom

Den första fallrapporten om en association mellan isotretinoin och debut eller exacerbation av inflammatorisk tarm-sjukdom (IBD) kom år 1985 [23]. En vetenskaplig bedömning av sambandet kompliceras av rapporter om IBD-patienter som behandlats utan problem, IBD:s relativt höga prevalens (0,5–1 procent) och att debuten ofta sker i samma åldersspann som de flesta isotretinoinpatienterna befinner sig i. Av två tidiga epidemiologiska fall-kontrollstudier visade en ett samband mellan isotretinoin och ulcerös kolit medan den andra inte påvisade någon association mellan isotretinoin och IBD [24, 25]. En färsk fall-kontrollstudie avseende IBD-insjuknande vid isotretinoinbehandling kunde inte heller bekräfta något samband [26], inte heller en metaanalys av tre publicerade och en opublicerad fall-kontrollstudie. I ett värsta tänkbara scenario beräknades »number needed to harm«, dvs hur många patienter som ska behandlas med isotretinoin för att ett ytterligare fall av ulcerös kolit ska uppkomma pga behandlingen, till 5 130 [27].

En färsk populationsundersökning, där 5 000 isotretinoinbehandlade personer jämfördes med aknepatienter som fått enbart lokalbehandling samt kontrollpersoner, kan tala för en relation mellan IBD och akne i sig, dvs svår akne som en systemisk inflammationssjukdom och inte bara en hudsjukdom [28].

Sammanfattningsvis har ett kausalt samband mellan isotretinoin och IBD hittills inte påvisats på ett övertygande sätt. Det behövs fler studier som klargör betydelsen av aknesjukdomens svårighetsgrad och tidigare tetracyklinbehandling [29].

Incidensen av IBD hos patienter som behandlas med isotretinoin har uppskattats vara mycket låg (<1/10 000) vilket omöjliggör randomiserade kontrollerade studier [30]. I isotretinoinns produktresumé bedöms också IBD-insjuknande vara en mycket sällsynt biverkan (<1/10 000).

I en genomgång av 85 fall av IBD efter isotretinoinbehandling som anmälts till FDA fanns emellertid tre individer som förbättrades kliniskt efter utsättning och försämrades igen efter omstart [31]. Det kan tala för att det finns enstaka personer som är predisponerade att reagera på detta sätt på isotretinoin.

Psykosiska biverkningar

Depression och suicid har förekommit under behandling med isotretinoin. Det diskuteras om läkemedlet kan vara orsaken, eftersom retinoider passerar blod-hjärnbarriären, nervceller har retinoidreceptorer och intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) förekommer vid hypervitaminos A [32]. Vidare har PET-undersökning visat ett reducerat glukosupptag i orbitofrontala kortex efter fyra månaders isotretinoinbehandling i hög dos jämfört med antibiotikabehandlade kontroller, dock utan skillnad i depressiva symtom mellan grupperna [33].

Vid bedömning av ett eventuellt samband mellan isotretinoin och depression måste man beakta att depression inte är ovanligt i övre tonåren och början av vuxenlivet [34], det vill säga de åldrar som många aknepatienter befinner sig i. Svår

akne kan även provocera fram depression och till och med suicidtankar [2]. Omvänt leder framgångsrik behandling av akne till förbättrad livskvalitet, och det gäller framför allt dem med mer depressiva symtom vid terapistart [35]. En majoritet av epidemiologiska studier har inte kunnat bekräfta ett samband [36]. Ett fåtal patienter har emellertid utvecklat depression under behandlingen, tillfrisknat efter seponering och fått recidiv vid ny behandling, vilket kan tala för en sällsynt idiosyncratisk överkänslighet för isotretinoin [37]. I isotretinoinns produktresumé bedöms »depression, förvärrad befintlig depression, benägenhet för aggressivitet, oro, humörsvängningar« vara en sällsynt biverkan som inträffar vid 1/1 000–1/10 000 behandlingar.

En svensk studie följde upp 5 000 isotretinoinbehandlade patienter under 1980-talet genom samkörning med Socialstyrelsens dödsorsaks- och slutenvårdsregister [38]. Patienterna utgjorde sina egna kontroller genom att data också samlades in under tre år före behandlingen och upp till 15 år därefter. Tre år före behandlingsstart var antalet självmordsförsök mycket nära det förväntade, men antalet ökade med tiden vilket kan tolkas som en följd av en tilltagande svårighetsgrad av akne. Under och en tid efter behandlingen fortsätter ökningen, men den kan svårligen bero på behandlingen givet den i stort sett linjära utvecklingen under tiden före insättande. Snarare kan man spekulera i att förbättringen av huden endast med fördröjning har gynnsam effekt på depression och självmordstankar. Frekvensen av slutenvård för självmordsförsök under perioden 3 till 15 år efter behandling ligger väldigt nära den förväntade, något som klart tyder på att negativa långtidseffekter inte torde föreligga efter isotretinoinbehandling avseende självmord och självmordsförsök. På populationsnivå verkar alltså behandlingen inte medföra en ökning av antalet självmordsförsök. Andelen patienter som gjorde nya självmordsförsök, eller fullbordade självmord, efter en debut med detta beteende under eller i nära anslutning till isotretinoinbehandlingen var dock något högre än motsvarande andel hos dem med ett första självmordsförsök före behandlingen. Det går således inte att utesluta att det hos enstaka individer finns ett samband mellan isotretinoinbehandling och självmordsförsök. Produktresumén för isotretinoin anger som en mycket sällsynt biverkan (<1/10 000 behandlingar) »abnormt uppförande, psykotisk sjukdom, suicidtankar, suicidalförsök, suicid«. Det är alltså mycket viktigt med skärpt uppmärksamhet på humörförändringar under behandlingen.

Ansvarsfull förskrivning nödvändig

En oroväckande observation rörande isotretinoinbehandling kommer från Danmark där man efter 20 års användning fann att dermatologer i flera fall inte följt läkemedelsmyndighetens antikonceptionskrav [39]. Efter lång tids användning kan en falsk känsla av säkerhet uppstå och leda till minskad uppmärksamhet på läkemedlets teratogena potential och övriga biverkningar. Någon motsvarande svensk undersökning finns inte. En korrekt och ansvarsfull förskrivning av isotretinoin är nödvändig.

I skarp kontrast till den av Läkemedelsverket reglerade förskrivningen av isotretinoin (via hudläkare) marknadsförs medlet olyckligtvis också via internetapotek, det vill säga behandlingen sker utan medicinsk kontroll. Det är inte känt hur stor omfattningen av detta är, och Läkemedelsverket har gått ut med en varning till allmänheten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Håkan Moback-en har haft arvoderade uppdrag för läkemedelsbolag som saluför receptbelagda läkemedel mot akne: Bayer, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Roche. Anders Vahlquist har haft arvoderade konsult-uppdrag för GSK och Orfagen.*

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

REFERENSER

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379:361-72.
- Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:363-70.
- Mobacken H, Vahlquist A. Ett 10-års perspektiv på isotretinoin-behandling. Mycket svår akne förbättras dramatiskt. *Läkartidningen*. 1993;90:2749-52.
- Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1038-41.
- Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2198-205.
- Karlsson T, Vahlquist A, Kedshivilin N, et al. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 α -hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303:273-8.
- Karadag AS, Ertugrul DT, Tatal E, et al. Short-term isotretinoin treatment decreases insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 levels: does isotretinoin affect growth hormone physiology? *Br J Dermatol*. 2010;162:798-802.
- Melnik BC. Diet in acne: Further evidence for the role of nutrient signaling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:228-31.
- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006;16:565-71.
- Berg M, Lindberg M. Possible gender differences in the quality of life and choice of therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:969-72.
- Del Rosso, JQ. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:17-24.
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology*. 2009;1:162-9.
- Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:652-9.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313:837-41.
- Vorhees CV. Developmental neurotoxicity induced by therapeutic and illicit drugs. *Environ Health Perspect*. 1994;102(suppl 2):145-53.
- Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010;51:248-55.
- Shin J, Cheetham TC, Wong L, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1117-25.
- Carruthers J. Better practices, same results? Dermatologists say iPLEDGE system has hit some targets, missed others. *Dermatology World*. 2012 May;Suppl:15-18.
- Crijns I, Straus S, Luteijn M, et al. Implementation of the harmonized EU isotretinoin pregnancy prevention programme: a questionnaire survey among European regulatory agencies. *Drug Saf*. 2012;35:27-32.
- Crijns HJ, Straus S, Gispens-de Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2011;164:238-44.
- SWEDIS (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2012-12).
- Török L, Kádár L, Kása M. Spermatological investigations in patients treated with tretinate and isotretinoin. *Andrologia*. 1987;19:629-33.
- Schleicher SM. Oral isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:834-5.
- Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, et al. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2774-8.
- Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1986-93.
- Etminam M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA dermatology*. 2013;149:216-20.
- Popescu CM, Bigby M. The weight of evidence on the association of isotretinoin use and the development of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149:221-2.
- Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2013;133:907-12.
- Femia AN, Vleugels RA. Toward improved understanding of a potential association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Invest Dermatol*. 2013;133:866-8.
- Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, et al. Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut*. 2009;58:737-41.
- Reddy D, Siegel CA, Sands BE, et al. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1569-73.
- Muenter MD, Perry HO, Ludwig J. Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am J Med*. 1971;50:129-36.
- Bremner JD, Fani N, Ashraf A, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry*. 2005;162:983-91.
- Olsson GI, von Knorring AL. Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99:324-31.
- McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, et al. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010;163:1323-9.
- Saitta P, Keehan P, Yousif J, et al. An update on the presence of psychiatric comorbidities in acne patients, part 2: depression, anxiety and suicide. *Cutis*. 2011;88:92-7.
- Dreno B, Chosidow O. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:711-20.
- Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5812.
- Wildfang IL, Nielsen NH, Jemec GBE, et al. Isotretinoin in Denmark - 20 years on. *J Dermatol Treat*. 2002;13:151-2.

SUMMARY

Oral isotretinoin is indispensable for the treatment of recalcitrant, severe acne.

It is teratogenic in women, and effective pregnancy prevention is essential. Still isotretinoin-exposed pregnancies occur occasionally. Studies in European countries indicate that changes occur over time in the prescription routine, including pre-treatment pregnancy testing and patient instruction.

Inflammatory bowel disease has been associated with isotretinoin treatment, but causality has not been shown. It is possible that there is a rare, individual idiosyncratic adverse response to the drug. Mood changes, depression and suicide are not uncommon in the ages of most isotretinoin patients and have been reported during treatment. They can be caused by severe acne. Depression caused by the drug seems to be rare and may also be an idiosyncratic hypersensitivity to isotretinoin.

Isotretinoin is unfortunately available over the internet, i.e. there is an uncontrolled use.