

IZOTRETINOIN – 40 GODINA ISKUSTVA

ISOTRETINOIN – 40 YEARS OF EXPERIENCE

Dušan Škiljević^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Dušan Škiljević

Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd, Srbija

dusanskiljevic@yahoo.com

Sažetak

Izotretinoin je derivat vitamina A (13-cis retinoična kiselina) i deo je prve generacije retinoida. Deluje na sve ključne faktore u patogenezi akni. Svi današnji vodiči se slažu da on i dalje predstavlja najefikasniju terapijsku opciju u lečenju akni. Pored konvencionalnog, savremeni koncept lečenja dozvoljava i različite druge protokole, pa je neophodan pravilan izbor pacijenata i prilagođavanje modaliteta lečenja izotretinoinom tipu i težini akni da bi se dobili optimalni rezultati.

Premda je u dermatološku praksu uveden još pre 40 godina, ovaj lek i danas prate izvesne kontroverze i nedoumice kod lekara i pacijenata. Glavni izvor nedoumica jesu potencijalni neželjeni efekti kao što su teratogenost, depresija, suicid, inflamatorne bolesti creva. Višedecenijsko iskustvo je pokazalo da su neželjeni efekti (osim teratogenosti) uglavnom blagi, reverzibilni i retki. U radu su predstavljeni savremeni stavovi u vezi sa doziranjem, praćenjem pacijenata na terapiji izotretinoinom, identifikacijom i prevazilaženjem neželjenih efekata.

Ključne reči: izotretinoin, akne, indikacije, neželjeni efekti

Uvod

Još u šezdesetim godinama prošlog veka, 13-cis retinoična kiselina je ispitivana kao lek za rak. Ispostavilo se da ovaj molekul nije efikasan u lečenju raka, ali jeste u lečenju

akni. Međutim, zbog pojave defekata ploda majki koje su uzimale lek, kompanija Hoffman La Roche (Roche), koja je patentirala molekul, je tokom sedamdesetih godina XX veka napustila ispitivanja. Obrt se dogodio kada je časopis *New England Journal of Medicine* 1979. godine publikovao članak u kome je dokazana visoka efikasnost 13-cis retinoične kiseline u lečenju teških formi akni¹, te je Roche nastavio rad na ovom leku. Konačno, lek je odobren od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) 1982. godine.

Premda je činjenica o pojavi defekata ploda poznata od početka, masovna upotreba izotretinoina, kako je lek nazvan, tokom osamdesetih godina je imala za posledicu pojavu više hiljada abortusa i veliki broj defekata ploda. Pojačane mere edukacije pacijenata, stavljanje posebnog upozorenja (*black box*), nisu potpuno urodile uspehom, pa je čak organizovana i javna rasprava u okviru FDA koja je rezultirala merama koje do tada nisu uvođene: kompanija koja proizvodi lek je obavezana da pojača upozorenja, kao i da obezbedi formulare informisanih pristanaka koje su lekari delili pacijentima. I pored ogromnog iskustva stečenog tokom 40 godina upotrebe izotretinoina, neke kontroverze i nedoumice kod lekara i pacijenata su i dalje prisutne. No, uprkos njima, izotretinoin je ostao ubedljivo najefikasnija terapijska opcija za teške i umereno teške akne.

Hemijski sastav i mehanizam dejstva izotretinoina

Izotretinoin je derivat vitamina A i predstavlja prvu generaciju retinoida. Predstavlja cis-izomer trans retinoične kiseline, koji se u organizmu pretvara u aktivni oblik, all-trans-retinoičnu kiselinu^{2,3}. Ona prodire u jedra ciljnih ćelija i vezuje se za receptore u jedru, koji pripadaju dvema familijama: A i X (*Retinoic Acids Receptors* – RAR i *Retinoids X Receptors* - RXR)^{4,5}, koji predstavljaju transkripcione faktore koji su zavisni od liganda. Izotretinoin sam po sebi ima mali afinitet vezivanja za receptore; njegovi metaboliti su mnogo potentniji u vezivanju za receptore. Retinoidi imaju moć da nishodno i ushodno regulišu ekspresiju različitih gena i učestvuju u procesima unutar ćelija⁶.

Izotretinoin deluje na sva 4 osnovna faktora u patogenezi akni – preteranu sekreciju sebuma, folikularnu hiperkeratozu, proliferaciju *Cutibacterium acnes* i inflamaciju³. Supresija aktivnosti sebacealnih žlezda ostvaruje se putem različitih mehanizama, dok se antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo ostvaruju putem nishodne regulacije *Toll-like* receptora 2 i 4, kao i pomoćničkih T ćelija^{7,8}. Efekti izotretinoina su: normalizacija folikularne keratinizacije, smanjena proizvodnja citokeratina 1, 20 i 14, filagrina

i matriksnih metaloproteinaza, povećana proizvodnja cito-keratina^{7, 13, 19}, laminina B1 i interleukina 1, što sve za posledicu ima smanjenje athezije dezmozoma u epidermu, a posebno u kornealnom sloju, što favorizuje proliferaciju ćelija i obnavljanje folikula^{3, 9}. Uz to, izotretinoin stimuliše ekspresiju gena p53, inhibira IGF1 R/PI13/AKT/mTORC1 i PPAR- γ , aktivira *forkhead box* transkripcioni faktor FoxO 1 i 3, potom ligand koji indukuje apoptozu povezanu sa faktorom nekroze tumora (*Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand* – TRAIL), kao i kaspazu 3, što sve dovodi do smanjene lipogeneze i indukcije apoptoze u sebocitima^{3, 10-12}.

Izotretinoin u lečenju akni

Od 1992. godine, kada su publikovane prve smernice za optimalnu upotrebu izotretinoina u lečenju akni¹³, do danas je urađen veliki broj randomizovanih kontrolisanih ispitivanja, sistematskih pregleda i metaanaliza, vodiča i preporuka u vezi sa korišćenjem izotretinoina i svi oni se slažu da je oralno primenjeni izotretinoin bezbedna i najefikasnija terapijska opcija u lečenju akni, sa predvidljivim potencijalnim neželjenim efektima koji se daju lako kontrolisati³. Izotretinoin je jedini lek koji se, s obzirom na dejstvo na sve ključne patogenetske faktore akni, može ordinirati kao monoterapija³.

Klasična indikacija za primenu izotretinoina jesu teške forme akni (nodularne, cistične i *conglobata*), u dnevnoj dozi od 0,5 do 1 mg/kg. Lek se uzima u jednoj ili dve doze (nije zabeležena značajna razlika u efikasnosti i bezbednosti između ova dva načina dnevnog doziranja)^{14, 15}, tokom ili nakon obroka, s obzirom na lipofilnost, da bi se optimizovala bioraspoloživost. Lek se u konvencionalnom režimu uzima tokom više meseci do ukupne doze od 120 do 150 mg/kg.

S obzirom na višedecenijsko dobro iskustvo, režim i način ordiniranja izotretinoina je značajno dopunjen u različitim aspektima. Prvo, indikaciono područje je prošireno na umerene papulo-pustulozne akne koje su rezistentne na prethodno primenjenu terapiju³, imajući u vidu da ova forma akni može ostaviti ožiljke kod 30% pacijenata. Drugo, pored konvencionalne, i manja dnevna doza (0,25-0,5 mg/kg) tokom dužeg vremenskog perioda se pokazala efikasnom, posebno kod umerenih papulo-pustuloznih akni¹⁶. Treće, pokazalo se da fiksna ukupna doza nije idealna za sve pacijente, naročito ukoliko i nakon nje perzistiraju pojedine inflamatorne lezije, jer takvi pacijenti češće iskuse relaps bolesti^{3, 17}.

Iako se značajno poboljšanje zabeleži najčešće u toku prva dva do tri meseca lečenja izotretinoinom (nakon inicijalnog pogoršanja na koje treba upozoriti pacijente), lečenje se nastavlja do kompletne rezolucije lezija uz dodatnih mesec ili dva¹⁷. Nakon toga propisuju se topikalni preparati (benzoi peroksid, lokalni retinoidi) u trajanju od 6 do 12 meseci, u cilju održavanja postignutih efekata i prevencije relapsa¹⁸.

Recidivi akni nakon terapije izotretinoinom javljaju se kod 5-65% pacijenata, zavisno od studije, tj. dužine praćenja i veličine uzorka. Recidivi su najčešće imali blažu kliničku sliku koja je mogla da se kontroliše lokalnim preparatima, dok je kod oko 20% pacijenata bio potreban drugi ciklus izotretinoina, koji može da se započne najranije 3 meseca nakon prethodnog^{3, 19, 20}. Rizik od sporijeg terapijskog odgovora, pojave relapsa i potrebe za drugim ciklusom izotretinoina je veći kod mlađih pacijenata (mlađih od 16 godina) i onih čiji su roditelji imali teške forme akni, kod mlađih žena sa sindromom policističnih jajnika, prethodnog dužeg trajanja akni, kod pušača, pacijenata sa hiperandrogenizmom zbog uzimanja anaboličkih steroida ili suplemenata sa androgenima i ukoliko se lečenje prekine pre potpunog povlačenja lezija^{3, 21-23}.

Tokom terapije izotretinoinom savetuju se mere zaštite od sunca, kao i izbegavanje agresivnih lokalnih tretmana, a ne preporučuje se ni upotreba drugih lekova za lečenje akni bez konsultacije sa dermatologom. Zbog suvoće kože i sluzokoža, pacijentima se savetuje korišćenje vlažećih krema, balzama za usne, a po potrebi i proizvoda za vlaženje sluznice oka i nosa.

Ostala mesta primene izotretinoina

Effekti izotretinoina na sebacealne žlezde su omogućili da se ovaj lek upotrebi i u lečenju seboreje i seboroičnog dermatitisa, rozacee, sebacealne hiperplazije i perzistentnog edema lica (*Mb. Morbihan*). Keratoliza i keratomodulacija izazvane izotretinoinom čine ga efikasnom alternativom u lečenju rekalcitrantnih *verruca plana*, *verruca vulgaris* i *condylomata acuminata*, kao i *epidermodysplasia verruciformis*, hereditarnih poremećaja keratinizacije (*Vohwinkel* sindrom), perforantnih dermatoza (*Mb. Kyrle*), *pityriasis rubra pilaris*. Nadalje, efikasnost je dokazana i u pojedinačnim ili serijama slučajeva sa sledećim oboljenjima kože (lista oboljenja nije konačna): disekantni celulitis kapilicijuma, *lupus miliaris disseminatus faciei*, *lymphangioma circumscriptum*, kutani lupusi, *prurigo pigmentosa*, *erythema dyschromicum perstans*, egzogena ohronoza, progresivna makularna hipomelanoza, *pityriasis versicolor*, filiformna prokeratoza, *lichen planus pigmentosus*, granulomatozni periorificalni dermatitis, *hidradenitis suppurativa*^{28, 29}.

Praćenje pacijenata tokom terapije izotretinoinom

Tokom terapije izotretinoinom potrebno je pratiti kliničke pokazatelje aktivnosti bolesti i relevantne laboratorijske nalaze. Tokom kliničkih pregleda određuju se parametri aktivnosti akni kao što su: globalna procena lekara, brojanje lezija (svih ili inflamatornih) i računanje odgovarajućih skorova aktivnosti, među kojima je najzastupljeniji Globalni sistem gradiranja akni (*Global acne grading system* - GAGS)^{16, 24}.

Poznata je činjenica da izotretinoin može izazvati poremećaje krvne slike, lipida i enzima jetre, što je inicijalno nagnalo lekare da veoma često mere i prate različite laboratorijske nalaze za vreme lečenja akni izotretinoinom. No, iskustvo stečeno tokom godina upotrebe dovelo je do saznanja da su laboratorijske abnormalnosti retke i da najčešće ne utiču na tok lečenja²⁵. U velikoj grupi od 1.883 pacijenta u SAD, nije primećen pad leukocita i trombocita, a takođe je zapaženo da se povišene vrednosti lipida, ukoliko se dese, jave u toku prva 2-3 meseca terapije i da se nakon toga nivoi stabilizuju^{25,26}. Značajan poremećaj lipida i funkcije jetre (nivo 3 ili viši prema *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE sistemu gradiranja toksičnosti) u ovoj kohorti zabeležen je kod manje od 1% i 0,5% pacijenata, respektivno. Poslednji Delfi konsenzus u vezi sa laboratorijskim monitoringom preporučio je merenje alanin aminotransferaze i triglicerida u toku mesec dana pre započinjanja terapije i nakon postizanja najviše dnevne doze leka, dok nije postignut konsenzus oko preporuka za merenje i praćenje kompletne krvne slike, vrednosti C reaktivnog proteina, gama glutamil transferaze, bilirubina, albumina, proteina, LDL i HDL frakcija lipoproteina²⁷.

Kontraindikacije za primenu izotretinoina

Izotretinoin je kontraindikovano kod trudnica, dojilja i pacijenata koji su preosetljivi na lek. Takođe, ne preporučuje se upotreba leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, hipervitaminozom A, sa značajno povišenim nivoima lipida u serumu i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju tetra-cikline.

Neželjeni efekti i kako ih prevazići

Neželjeni efekti izotretinoina predstavljaju izvor najvećih nedoumica i razlog za odustajanje ili prekidanje lečenja od strane lekara, pacijenata i njihovih roditelja. Mukokutani neželjeni efekti su najčešći, javljaju se kod 90% pacijenata i sastoje se prvenstveno iz kseroze kože i sluzokoža izazvane smanjenim lučenjem loja²⁸. Najčešći je *cheilitis*, kseroza kože i pogoršanje atopijskog dermatitisa, suvoća nosne sluzokože sa epistaksom, suvoća oka sa mogućim blefaritisom i smanjenjem noćnog vida, kao i telogeni efluvijum. Svi ovi neželjeni efekti su predvidljivi i reverzibilni. U prevenciji i lečenju koriste se emolijentni kremovi i lubrikanti za usne, oči i sluzokožu nosa.

Alteracije laboratorijskih nalaza javljaju se kod oko 2% pacijenata, među njima su najčešće, povećanje triglicerida, ukupnog i LDL holesterola i transaminaza jetre. Ovi poremećaji su najčešći u početku lečenja i reverzibilni su prirode. Većinom se rešavaju smanjenjem doze izotretinoina i izuzetno retko su tog nivoa da zahtevaju prekid lečenja²⁹.

Teratogenost je najteži i jedini ireverzibilni neželjeni efekat izotretinoina. Najverovatniji mehanizam predstavlja apoptoza ćelija neuralne kreste putem preterane ekspresije

produkata proapoptotskog p53 gena³⁰. Rizik za pojavu spontanog pobačaja iznosi 10-20%, dok rizik za pojavu defekata ploda iznosi 20-30%, te se stoga od žena u generativnom periodu zahteva negativan test na trudnoću pre započinjanja lečenja i svakih mesec dana tokom lečenja, kao i mesec dana nakon završene terapije. Sve vreme lečenja, od žena se zahteva da simultano koriste dva visoko delotvorna metoda kontracepcije. Što se tiče muškaraca, tokom terapije izotretinoinom u semenoj tečnosti se lek nalazi u količinama koje su isuviše male da bi mogle da naškode plodu, te se od njih ne zahteva korišćenje kontracepcije.

Od muskuloskeletnih tegoba česte su mijalgije sa ili bez povećanja kreatin fosfokinaze (CPK) u serumu, artralgijske, artritis, tendinitis. Rizik od preranog zatvaranja epifiza ne postoji kada se izotretinoin koristi u standardnim režimima doziranja. Poseban problem predstavlja inflamatorni bol u donjim partijama leđa i sakroilitis koji se javlja kod oko 10% pacijenata i koji se potpuno povlači nakon obustave terapije izotretinoinom^{31,32}.

Psihijatrijski neželjeni efekti su takođe jedan od najvećih izvora nedoumica i kontroverzi. Inicijalno je uzimanje izotretinoina povezivano sa povećanom incidencijom depresije i suicida. Međutim, nove studije pokazale su da je rizik od ovih neželjenih događaja, ukoliko se pravilno pristupi pacijentu, čak niži ili komparabilan u odnosu na ostale terapijske modalitete kod akni³³⁻³⁵.

Inflamatorne bolesti creva povezane su sa samim aknama, ali ne i sa terapijom izotretinoinom³⁶, premda upotreba ovog leka može izazvati razvoj ulceroznog kolitisa kod pre-disponiranih pacijenata.

Što se poremećaja pri zarastanju rana tiče, inicijalni prikazi slučajeva u vezi sa pojavom hipertrofičnih ožiljaka i keloida nakon ablativnih procedura kod pacijenata na terapiji izotretinoinom, nisu potvrđeni u kasnijim publikacijama³. Preporučuje se ipak da se ablativne kozmetičke procedure vrše tek 6 meseci nakon završetka terapije izotretinoinom.

Po pitanju ženskog infertiliteta i ovarijalne rezerve, istraživanja na životinjama pokazala su sniženu ovarijalnu rezervu i atreziju folikula nakon izlaganja visokim dozama izotretinoina. Ovo nije potvrđeno kod žena, odnosno, konstatovan je tranzitorni pad hormona koji nije ugrozio funkciju ovarijuma³.

Pre započinjanja lečenja izotretinoinom se svakako savetuje da se i lekar i pacijent detaljno upoznaju sa sadržajem sažetka karakteristika leka.

Kontroverze i preporuke

Od kada se pojavio u dermatološkoj praksi, izotretinoin izaziva brojne kontroverzne stavove kod pacijenata, a često i stručne javnosti, koji nemaju svoju potporu u aktuelnim naučnim saznanjima.

Teratogenost molekula je u prvim godinama obustavila razvoj leka, a kasnije i dovela do opravdane akcije regulatornih tela na upozoravanju i edukaciji pacijentkinja. No, čini se da je ova akcija imala za posledicu i strah pacijenata da uopšte započnu terapiju, a sa druge strane i preteranu upotrebu drugih derivata vitamina A koji se na tržištu nalaze kao suplementi i kao takvi ne podležu istoj regulativi kao lekovi³⁷, premda nose slične rizike. Teratogenost jeste ozbiljna i jedina ireverzibilna neželjena posledica uzimanja izotretinoina i svakako zavređuje sve mere upozorenja i aktivnog praćenja, ali nije razlog da se ovaj lek ne uvede kada je to indikovano i u dogovoru sa pacijentom.

Depresija i suicidalnost su drugi veliki kamen spoticanja koji je godinama izazivao otpor kod pacijenata (i roditelja,

kada su u pitanju adolescenti). Premda su opisani pojedinačni slučajevi, brojne epidemiološke studije rađene na ovu temu nisu uspele da nađu kauzalnu vezu između depresije/suicidnosti i uzimanja izotretinoina³⁸. Danas se smatra da teške forme akni, koje se leče izotretinoinom, same nose značajno psihičko opterećenje, te da je potreban adekvatan pristup i otvorena komunikacija sa pacijentima da bi se identifikovali rani znaci psihičkih poremećaja, a da samo davanje izotretinoina nema uticaja na njihovo ispoljavanje³³⁻³⁵.

Zaključak

Izotretinoin je uveden pre 40 godina u dermatološku praksu i kompletno je izmenio pristup i način lečenja akni, ali i brojnih drugih dermatozâ, preventivno onih koje su povezane sa poremećajima keratinizacije i funkcije sebacealnih žlezda. S obzirom na činjenicu da utiče na sve ključne patogenetske faktore u razvoju akni, jedini je lek koji se može ordinirati kao monoterapija. Lek je kroz prethodne četiri decenije pokazao svoju efikasnost i zadržao primat u lečenju teških i umereno teških akni. Takođe, višedecenijsko iskustvo pokazalo je da su neželjeni efekti (osim teratogenosti), blagi, reverzibilni i retki. Zbog toga oralni izotretinoin treba propisati što ranije u lečenju teških akni da bi se sprečio njihov negativan psihički i fizički uticaj. Postoji više protokola lečenja, pa je neophodan pravilan izbor pacijenata i prilagođavanje modaliteta lečenja izotretinoinom tipu i težini akni da bi se dobili optimalni rezultati.

Abstract

Isotretinoin is a derivative of vitamin A (13-cis retinoic acid) and represents the first generation of retinoids. It affects all the key factors in the pathogenesis of acne and all current guidelines agree that it is still the most effective therapeutic option in the treatment of acne. In addition to conventional treatment, the modern concept of treatment allows various other protocols, so proper selection of patients and adjustment of isotretinoin treatment modality to the type and severity of acne is necessary to obtain optimal results.

Although it was introduced into dermatological practice 40 years ago, this drug is still accompanied by certain controversies and doubts among doctors and patients. The main source of doubt is potential side effects such as teratogenicity, depression, suicide, and inflammatory bowel diseases. Decades of experience have shown that side effects (apart from teratogenicity) are mostly mild, reversible and rare. This paper presents modern approach regarding dosage, monitoring of patients during the treatment, as well as the identification and management of side effects.

Keywords: isotretinoin, acne, indications, side effects

Literatura

1. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med*. 1979 Feb 15;300(7):329-33.
2. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May;1(3):162-9.
3. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Aug;13(8):885-97.
4. Larange A, Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System. *Annu Rev Immunol*. 2016 May 20;34:369-94.
5. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, Nemer G, et al. A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):684-96.
6. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J Invest Dermatol*. 2009 Apr;129(4):1038-32.
7. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep;132(9):2198-205.
8. Chen W, Zhao S, Zhu W, Wu L, Chen X. Retinoids as an Immunity-modulator in Dermatology Disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019 Dec;67(6):355-65.
9. Törmä H. Regulation of keratin expression by retinoids. *Dermatoendocrinol*. 2011 Jul;3(3):136-40.
10. Melnik BC. Acne vulgaris: an inflammasomopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signalling. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1186-8.
11. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol*. 2011 Jul;3(3):141-65.
12. Melnik BC. p53: key conductor of all anti-acne therapies. *J Transl Med*. 2017 Sep 19;15(1):195.
13. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 2):S2-7.
14. Webster GF Md. Isotretinoin: Mechanism of Action and Patient Selection. *Semin Cutan Med Surg*. 2015 Sep;34(5 Suppl):S86-8.
15. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*. 2015 May-Jun;28(3):151-7.
16. Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system: Randomized, controlled, comparative study. *Dermatol Ther*. 2022 Nov 8:e15974.
17. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013 Aug;54(3):157-62.
18. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, Toni G, Ricci M, Giari S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(2):97-102.
19. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Sep 17;1:15029.
20. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Feb;7(2 Suppl):S3-S21.
21. 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 Nov;5(11):17-24.
22. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmonière P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*. 1999;198(3):278-83.
23. Morales-Cardona CA, Sánchez-Vanegas G. Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jan;104(1):61-6.
24. Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012 Feb;18(1):1-14.
25. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):72-9.
26. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):323-8.
27. Xia E, Han J, Faletsky A, Baldwin H, Belezney K, Bettoli V, et al. Isotretinoin Laboratory Monitoring in Acne Treatment: A Delphi Consensus Study. *JAMA Dermatol*. 2022 Aug 1;158(8):942-8.
28. Abdelmaksoud A, Lotti T, Anadolu R, Goldust M, Ayhan E, Dave DD, et al. Low dose of isotretinoin: A comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2):e13251.
29. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat*. 2018 Nov;29(7):698-705.
30. Melnik BC. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity. *Exp Dermatol*. 2018 Jan;27(1):91-3.
31. Seyman Civelek Ü, Baykal Selçuk L, Aksu Arica D, Capkin E, Yaylı S. Isotretinoin-induced inflammatory back pain and sacroiliitis in patients with moderate-to-severe acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Oct;21(10):4846-51.
32. Baykal Selçuk L, Aksu Arica D, Baykal Şahin H, Yaylı S, Bahadır S. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Jun;36(2):176-9.
33. Paljarvi T, McPherson T, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Isotretinoin and adverse neuropsychiatric outcomes: retrospective cohort study using routine data. *Br J Dermatol*. 2022 Jul;187(1):64-72.
34. Ravencroft J, Eichenfield L. Isotretinoin does not contribute to increased neuropsychiatric risk in the overall acne population, but risk management during treatment remains essential. *Br J Dermatol*. 2022 Jul;187(1):8-9.
35. Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances - A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Oct 20;S0190-9622(22)02923-1.
36. Miqdad MA, Alatta L, Abdelsamad A, Fouda S, Cherukuri ASS, Eltanany Met al. Isotretinoin-Induced Inflammatory Bowel Disease: Is There a Real Association? *Cureus*. 2022 Oct 2;14(10):e29825.
37. Zamil DH, Paidisetty PS, Wang LK. Ignoring the elephant in the room-overregulated isotretinoin and unregulated dietary supplements in the United States. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Aug 19;35(6):892-3.
38. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1068-1076.e9.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 18. 11. 2022.

Prihvaćeno: 28. 11. 2022.

Onlajn: 09. 12. 2022.