

Folia Pharmacotherapeutica maart 2024

Isotretinoïne: suïciderisico en psychiatrische stoornissen?

Kernboodschap

Een meta-analyse van observationele studies die in 2023 gepubliceerd werd in het tijdschrift *JAMA Dermatology* besluit dat isotretinoïne het risico op suïcidepogingen of psychiatrische stoornissen niet verhoogt, in tegenstelling tot eerdere signalen.¹

Dit verandert niets aan de conclusie van 2018 van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA: patiënten op oraal isotretinoïne moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van depressie, en met name bij patiënten met antecedenten van depressie is voorzichtigheid geboden.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Isotretinoïne wordt voorgeschreven bij ernstige en therapieresistente vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen (zie 15.6.6. Isotretinoïne). Neuropsychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie, angst, stemmingsstoornissen en (pogingen tot) suïcide) zijn gerapporteerd tijdens behandeling met orale retinoïden. Volgens het Europees geneesmiddelenagentschap EMA is het gezien de beperkingen van de gegevens (spontane meldingen, observationele studies) momenteel niet mogelijk om te besluiten of er een causaal verband is. Sinds 2019 zijn de waarschuwingen hierover in de SKP en de patiëntenbijsluiter van orale retinoïden echter versterkt [zie Folia februari 2019].²
- In dit artikel bespreken we recente gegevens over het risico op (pogingen) tot suïcide en psychiatrische stoornissen en de risicofactoren daarvoor bij gebruikers van isotretinoïne.

Opzet van de studie

- De auteurs hebben gezocht naar gerandomiseerde en observationele studies die gegevens bevatten over het absolute en het relatieve risico op en de risicofactoren voor suïcide en psychiatrische stoornissen bij gebruikers van isotretinoïne ten opzichte van patiënten die niet met isotretinoïne behandeld worden. In deze meta-analyse werden uiteindelijk alleen observationele studies opgenomen.
- De eindpunten waren: het absolute en het relatieve risico op suïcide of psychiatrische stoornissen bij gebruikers van isotretinoïne, evenals de risicofactoren.

Resultaten in het kort

- De auteurs hebben 25 observationele studies geselecteerd met in totaal 1 625 891 deelnemers, maar slechts enkele van de studies konden in de meta-analyse opgenomen worden. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was tussen 16 en 38 jaar.
- Er waren 3 studies met een hoog risico op bias, 16 studies met een matig risico op bias en 6 studies met een laag risico op bias.
- Risico op psychiatrische stoornissen:
 - Het absolute risico over één jaar op zelfverminking, suïcidegedachten, suïcidepogingen en suïcide was lager dan 0,5%. Het risico op suïcidepogingen bedroeg 0,14%, wat lager is dan wat over het algemeen wordt waargenomen in longitudinale studies bij adolescenten.
 - Twee, drie en vier jaar na de behandeling waren er minder suïcidepogingen bij gebruikers van

isotretinoïne dan bij niet-gebruikers.

- Er is geen verband tussen isotretinoïne en suïcidepogingen **tijdens de behandeling** (RR 0,84; 95%-BI van 0,45 tot 1,56), en evenmin 6 maanden, 1 jaar, 5 jaar en 10 jaar na de behandeling. Het verband tussen isotretinoïne en suïcide is niet onderzocht.
- Een jaar na de behandeling is het risico op psychiatrische stoornissen, depressie, angststoornissen, psychotische stoornissen en slaapstoornissen bij gebruikers van isotretinoïne niet hoger dan bij niet-gebruikers.



Psychiatrische stoornissen (RR 1,08; 95% BI 0,99 tot 1,19), depressie (RR 1,46; 95% BI 0,55 tot 3,87), angststoornis (RR 0,97; 95% BI 0,73 tot 1,30), psychosen (RR 0,80; 95% BI 0,41 tot 1,58) en slaapstoornissen (RR 1,61; 95% BI 0,89 tot 2,93).

- **Risicofactoren voor psychiatrische stoornissen:**

- Gebruikers van isotretinoïne met psychiatrische antecedenten liepen meer risico op psychiatrische stoornissen dan gebruikers zonder dergelijke antecedenten.



In deze studie worden antecedenten van psychiatrische stoornissen als een risicofactor beschouwd.

Beperkingen van de studie

- In deze meta-analyse werden alleen observationele studies opgenomen.
- De aanzienlijke **heterogeniteit** beperkt de interpretatie van de resultaten.
- Een beperking van meta-analyses met meerdere evaluatiecriteria is hun **onnauwkeurigheid**. Zo zijn de betrouwbaarheidsintervallen (BI's) voor de schattingen van het relatieve risico op depressie en suïcidepogingen breed, wat erop wijst dat die analyses weinig krachtig of heterogeen zijn.
- In de meeste studies die geselecteerd werden voor de analyse van het relatieve risico werd alleen gecorrigeerd voor de leeftijd en/of het geslacht, en er werd niet altijd rekening gehouden met andere **versturende variabelen** zoals de ernst van de acne, medische en psychiatrische comorbiditeit en de sociaal-economische status.
- In de geïncludeerde studies werden niet alle gebruikers van isotretinoïne specifiek geëvalueerd op psychiatrische stoornissen, en het is dus mogelijk dat bepaalde psychiatrische stoornissen niet gemeld werden.
- Aangezien **de bestaande literatuur beperkt is**, werden slechts weinig studies geïncludeerd voor de meta-analyses naar het relatieve risico op psychiatrische stoornissen.
- Tot slot bestond er in alle studies een risico op **indicatiebias** en **detectiebias**, die allebei de resultaten in twee richtingen kunnen beïnvloeden.

Commentaar van het BCFI

Hoewel deze meta-analyse beperkingen vertoont als gevolg van de heterogeniteit en de onnauwkeurigheid, toont ze dat gebruikers van isotretinoïne geen verhoogd risico hebben op suïcidepogingen of psychiatrische stoornissen.

De resultaten zijn geruststellend, maar patiënten die oraal isotretinoïne innemen, moeten geïnformeerd worden dat ze stemmings- en/of gedragsveranderingen kunnen vertonen. Patiënten en hun familie moeten daar aandacht voor hebben en er met de arts over praten als ze zich voordoen.²

Het advies van het EMA blijft van toepassing: patiënten die met oraal isotretinoïne behandeld worden, moeten gevolgd worden voor tekenen en symptomen van depressie en indien nodig doorverwezen

worden, zodat ze een geschikte behandeling krijgen. Met name bij patiënten met antecedenten van depressie is voorzichtigheid geboden.²

Specialiteitsnamen:

- Isotretinoïne: Isotretinoin(e), Isocural®, Isosupra®, Roaccutane® (zie Repertorium).

Bronnen

1 Tan NKW, Tang A et al. Risk of Suicide and Psychiatric Disorders Among Isotretinoin Users. A meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2024;160:54-62 (doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4579)

2 EMA, Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids 02/07/18, geraadpleegd op 15/01/24.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.