



## Isotretinoina e rischio di depressione

**Data** 17 gennaio 2009  
**Categoria** dermatologia

Dimostrata un'associazione tra isotretinoina e depressione in pazienti con acne vulgaris.

L'isotretinoina è un farmaco efficace nel trattamento dell'acne severa nodulare resistente. L'efficacia del trattamento e i buoni risultati ottenuti dopo la terapia dovrebbero portare un miglioramento anche in termini di qualità di vita e diminuzione dell'ansia e della depressione. In alcuni studi, tuttavia, è stata osservata un'associazione tra uso di isotretinoina e diagnosi di depressione, anche se con risultati contrastanti.

Nel periodo 1982-2000, la FDA ha ricevuto 37 report di suicidio e 394 casi di depressione in pazienti esposti all'isotretinoina. Inoltre, nell'Adverse Event Reporting System statunitense, l'isotretinoina è il quinto medicinale più frequentemente correlato alla depressione e il decimo per quanto riguarda i report di suicidio. Questo ha portato alcune Autorità regolatorie (incluso il Canada, dove si è svolto il presente studio) a far includere la depressione tra gli effetti collaterali riportati nel foglietto illustrativo.

Alla luce di dati, ancora incerti e contraddittori, lo scopo di questo studio è determinare se ci sia una correlazione statisticamente significativa tra assunzione di isotretinoina e diagnosi di depressione in pazienti affetti da acne vulgaris.

Gli autori hanno ottenuto i dati da un database amministrativo (Règie de l'Assurance Maladie du Québec, RAMQ) e dal database delle dimissioni dell'ospedale di Quebec (Med-Echo), utilizzando uno studio di tipo case-crossover. In questo tipo di studio, i pazienti diventano il controllo di se stessi in seguito all'esposizione all'evento in intervalli di tempo diversi. Gli intervalli di tempo nei quali si determinava l'esposizione erano i periodi di controllo ed i periodi di rischio. Il periodo di rischio era l'intervallo di tempo immediatamente prima dell'evento. I periodi di controllo erano gli intervalli di tempo che precedevano il periodo di rischio e che erano di uguale durata; questi periodi rappresentavano la frequenza basale di esposizione all'evento senza che questo provocasse alterazioni in ciascun soggetto nello studio. L'evento indice era la diagnosi di depressione o il ricovero ospedaliero per depressione, il periodo di rischio era l'intervallo di tempo (5 mesi) immediatamente precedente all'evento; il periodo di controllo era un intervallo di tempo precedente e di uguale durata del periodo di rischio.

I pazienti eleggibili dovevano aver ricevuto almeno una prescrizione di isotretinoina nel periodo 1984-2003 ed una prima diagnosi di depressione o un ricovero ospedaliero per depressione, definita in base ai codici dell'ICD-9. I casi con diagnosi di depressione o ricoveri per depressione dovevano avere avuto una prescrizione di un antidepressivo nel mese successivo e una diagnosi di acne vulgaris nell'anno precedente alla data indice. Una precedente diagnosi di depressione era un criterio di esclusione. Il periodo di rischio è stato stabilito in 5 mesi, in base alla letteratura. Il periodo di controllo era separato dal periodo di rischio da due mesi di wash out, cioè il periodo minimo che doveva intercorrere tra due cicli di trattamento con isotretinoina.

I dati ottenuti sono poi stati elaborati secondo metodi statistici complessi per valutare sia la differenza tra esposti e non esposti sia l'eventuale correlazione tra dose di isotretinoina assunta e depressione.

Dei 30496 soggetti valutati, 126 (0,4%) rispondevano a tutti i criteri di inclusione. Sono quindi stati considerati 126 casi e 126 controlli. L'età media era di 28,1 anni, circa il 40% della popolazione era di sesso maschile e la maggioranza era residente in zone urbane.

I risultati hanno dimostrato che i casi esposti all'isotretinoina nei 5 mesi del periodo di rischio e di quello di controllo erano rispettivamente 41 e 28; di questi, 26 casi erano esposti nel periodo di rischio ma non in quello di controllo e 13 erano esposti nel periodo di controllo, ma non di rischio (rischio relativo grezzo:  $26/13 = 2,0$ ). Il rischio relativo corretto per l'associazione isotretinoina e depressione è risultato 2,68 (95% CI 1,10-6,48).

Per valutare se i risultati ottenuti potessero in qualche modo essere influenzati da una maggiore attenzione da parte dei medici alla ricerca di sintomi depressivi, gli autori hanno confrontato i risultati dei due periodi separatamente (prima e dopo l'introduzione nel foglietto illustrativo, nel Maggio 2000, della depressione come effetto collaterale) senza trovare differenze statisticamente significative.

Gli autori affermano che i loro risultati dimostrano un'associazione tra isotretinoina e depressione in pazienti con acne vulgaris. Il rischio di depressione in soggetti che non avevano alcun precedente aumenta di quasi tre volte dopo l'esposizione a isotretinoina.

Uno dei limiti di questo studio, sottolineato dagli autori stessi, è il numero esiguo di pazienti inclusi. Inoltre, l'acne come tale è già correlata allo sviluppo di depressione, ideazione suicidaria e suicidio e quindi potrebbe costituire un fattore di confondimento importante.

A causa della natura retrospettiva dello studio e della mancanza di dati clinici, non è stato possibile valutare come altro fattore la severità dell'acne, anche se gli autori hanno tentato di considerare questo dato inserendo nell'analisi il numero di visite dermatologiche come indicatore di gravità della malattia. L'utilizzo di database di tipo amministrativo non permette inoltre di valutare variabili quali il fumo, il consumo di alcool e l'uso di farmaci illeciti. Queste variabili sono tipicamente associate a disturbi depressivi, ma secondo gli autori è improbabile che possano variare nel corso di un anno e vengono pertanto considerate come variabili tempo-indipendenti, automaticamente aggiustate dal disegno dello studio. Infine, dai database non si possono ricavare dati sull'aderenza dei pazienti alla terapia che può essere desunta



dal rinnovo della prescrizione dopo il primo ciclo.

Molti studi in letteratura hanno indagato le basi biologiche della depressione provocata dall'isotretinoina, farmaco strutturalmente simile alla vitamina A. È importante sottolineare che irritabilità e sintomi depressivi sono stati riportati in casi di ipervitaminosi A; uno studio ha dimostrato che l'esposizione all'acido retinoico provoca una perdita di cellule dell'ippocampo nei topi (Sakai Y et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1021: 436). Un altro studio condotto su animali da esperimento trattati cronicamente con isotretinoina a dosaggi simili a quelli utilizzati nell'uomo ha dimostrato dei comportamenti assimilabili a disturbi depressivi (Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1919). Infine, uno studio effettuato su pazienti con acne trattati con isotretinoina o con antibiotici ha osservato una diminuzione del metabolismo delle cellule della corteccia orbitofrontale, regione coinvolta nella depressione, nei pazienti trattati con isotretinoina e non in quelli trattati con antibiotici (Bremner JD et al. Am J Psychiatry 2005; 162: 983).

In conclusione, gli autori raccomandano di seguire attentamente i pazienti in terapia con isotretinoina con particolare attenzione allo sviluppo di sintomi depressivi e suggeriscono, inoltre, la possibilità di modificare le attuali linee guida, inserendo una valutazione psichiatrica dei pazienti prima di iniziare un trattamento con isotretinoina.

**Dottesse Laura Franceschini e Sandra Sigala**

#### **Riferimentobibliografico**

Azoulay L et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. J Clin Psychiatry 2008; 69: 526-32.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]