

## Aiheuttaako isotretinoiini itsetuhoisuutta?

Aknen hoito vaatii valppautta. Tehokasta lääkettä ei silti pidä evätä sitä tarvitsevalta potilaalta.

**Leena Koulu**

A-vitamiinijohdannainen isotretinoiini (13-cis-retinoiinihappo) on ollut käytössä lääkkeenä 1980-luvulta. Sen virallinen käyttöaihe on vaikea akne, joka ei reagoi asianmukaiseen systeemiseen antibiootti- tai paikalliseen hoitoon tai johon liittyy arpeutumisen vaara. Noin puolen vuoden lääkityksellä saavutetaan usein pysyvä hoitovaste ja jarrutetaan arprien muodostumista.

Isotretinoiini on voimakkaasti teratogeeninen ja aiheuttaa muun muassa sikiön keskushermoston kehityshäiriöitä. Siksi sen käyttö edellyttää erityisiä varotoimia. Valmistetta saa määrätä vain ihotautilien erikoislääkäri tai hänen valvonnassaan toimiva lääkäri.

Ajatus isotretinoiinin mahdollisesta yhteydestä masennusoireisiin ja itsetuhoisuuteen heräsi pian lääkkeen markkinoilletulon jälkeen, kun yksittäisillä potilailla todettiin mielialaoireita. Kysymys on yhä akateemisen debatin aihe (1,2). Se tuottaa otsikoita medialle, huolta potilaille ja hämmennystä lääkäreille.

### Onko akne vakavaa?

Amerikkalainen kirjailija Charles Bukowski kirjoittaa karuista nuoruusvuosista romaanissaan Siinä sivussa. Kirjassa lääkäri kertoo potilaasta: ”Tutkin juuri äsken nuoren tytön, jolla oli acne vulgaris. Hänen selkensä oli sen peitossa. Hän itki. Hän sanoi: ’Miten minä ikinä saan miehen? Selkä jää ikuisille arville. Minä haluan tappaa itseni!’” (3).

Liittykö akneen sinänsä suurentunut mielenterveysriski? Yksittäisten tutkimusten tulokset ovat ristiriidassa keskenään.

Tuoreeseen systemoituun kirjallisuuskatsaukseen soveltui 42 tutkimusta. Potilaiden käyttämistä mahdollisista aknehoidoista ei ole tietoa. Interventiotutkimuksia ei hyväksytty analyysiin.

Meta-analyysi masennuksen suhteen onnistui 35 tutkimuksesta. Todettiin heikko positiivinen korrelaatio. Kliininen masennus oli yleisempää aknea sairastavilla kuin sairastamattomilla (korrelaatiokerroin  $r = 0,22$ , 95 %:n luottamusväli  $0,17-0,26$ ,  $p < 0,000\ 01$ ).

Ahdistuneisuuden suhteen meta-analyysi onnistui 24 tutkimuksesta. Ahdistuneisuushäiriö oli yleisempää aknea sairastavilla kuin sairastamattomilla ( $r = 0,25$ , 95 %:n luottamusväli  $0,19-0,31$ ,  $p < 0,000\ 01$ ) (4).

Suomalaisilla aknen vuoksi erikoislääkärille lähetetyillä varusmiehillä ei todettu masennusoireita kontrolliryhmää enempää. Aknen vaikeusaste ei myöskään korreloinut masennusoireisiin. Tutkimushetkellä potilailla ei ollut isotretinoiinilääkitystä (5).

Norjalaisessa koululaiskyselyssä itsemurha-ajatuksista kertoi noin joka neljäs 18–19-vuotias, joka arvioi ihossaan olevan erittäin paljon finnejä. Samoin teki joka viides, joka arvioi finnejä olevan paljon. Mahdollisista aknehoidoista ei ole tietoa. Noin kymmenesosa nuorista, joilla finnejä oli vähän tai ei lainkaan, raportoi itsemurha-ajatuksista. Oireileva akne oli siis yhteydessä itsemurha-ajatusten lisääntymiseen (OR-luku 2,38, 95 %:n luottamusväli 1,79–3,16) (6).

Uusiseelantilainen nuorisokysely tuotti samansuuntaiset vastaukset. Nuoren ongelmalliseksi kokema akne kytkeytyi suurentuneeseen riskiin saada itsemurha-ajatuksia (OR-luku 1,74, 95 %:n luottamusväli 1,54–1,97) ja yrittää itsemurhaa (OR-luku 1,83, 95 %:n luottamusväli 1,51–2,22). Vertailuna olivat nuoret, jotka eivät kokeneet finniongelmaa. Aknen ja itsemurhayritysten yhteys oli riippumaton masennus- tai ahdistuneisuusoireista (7).

## Lisääkö isotretinoiini riskejä?

A-vitamiini ja sen johdannaiset ovat rasvaliukoisia. Ne ovat välttämättömiä aivojen kehitykselle ja normaalille toiminnalle. Liialliseen saantiin liitetään kuitenkin mahdollisesti suurentunut masennus- ja itsemurhariski.

Myös isotretinoiini on rasvaliukoinen ja läpäisee veri-aivoesteen. Sen mahdollisia neuropsykiatrisia haittoja on perusteltu eläinkokeilla ja neurobiologisilla mekanismeilla (8).

Isotretinoiinin ja mielenterveysriskien tai itsetuhoisuuden korrelaatiota on selvitetty yksittäisissä tutkimuksissa, systemoiduissa kirjallisuuskatsauksissa ja niihin pohjautuvissa meta-analyysissä. Ne poikkeavat tieteellisiltä menetelmiltään ja päätelmiltään toisistaan.

Ihotautien ja psykiatrian julkaisuissa painotukset voivat olla erilaiset. Erojen syynä voi olla myös kysymyksenasettelu, sisäänottokriteerit, julkaistavien lopputulosmittareiden valikointi tai julkaisuharha. Meta-analyysissä yksittäiset tutkimukset ovat heterogeenisiä.

Kanadalaisessa 20 vuotta kattavassa rekisteriaineistossa osoitettiin ensimmäisen kerran tilastollisesti merkittävä yhteys isotretinoiinin ja lääkitystä vaativan masennusoireyhtymän välillä. Asetelmana oli tapaus-ristikkäistutkimus. Isotretinoiini lähes kolminkertaisti masennusriskin aknepotilailla, joilla ei ollut aikaisempaa anamneesia masennuksesta (suhteellinen riski RR 2,68, 95 %:n luottamusväli 1,10–6,48) (9).

31 tutkimukseen perustuvassa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä isotretinoiini taas ei lisännyt masennusoireiden riskiä tavanomaisilla aknessa käytetyillä annoksilla. Oirekyselyillä mitatut masennusoireet jopa vähenivät merkittävästi lääkityksen aikana (RR 0,59, 95 %:n luottamusväli 0,38–0,90) (10).

Samaan tulokseen päädyttiin toisessa meta-analyysissä. Oirekyselyillä mitatut aknepotilaiden masennusoireet vähenivät selvästi isotretinoiinilääkityksen aikana (standardoitu keskiarvojen erotus SMD –0,33, 95 %:n luottamusväli –0,51 – –0,15) (11).

Tuoreimmassa syksyllä 2023 julkaistussa 24 tutkimuksen meta-analyysissä isotretinoiinin käytöllä ei todettu yhteyttä psykiatriin diagnooseihin (RR 1,08, 95 %:n luottamusväli 0,99–1,19). 2–4 vuoden kuluttua lääkityksestä isotretinoiinilla hoidetut olivat yrittäneet itsemurhaa harvemmin kuin ne, joita ei ollut hoidettu isotretinoiinilla (12).

Itsemurha tai sen yritys isotretinoiinilääkityksen aikana on harvinaista. Eräs rekisteriaineisto sisälsi viideltä vuodelta kaikki Ranskassa annetut isotretinoiinihoidot (328 018 potilasta). Itsemurhia oli 17 ja sairaalahoitoa vaatineita itsemurhayrityksiä 184 (13).

Vertailun vuoksi vuonna 2021 Suomessa itsemurhakuolleisuus kokonaisuudessaan 100 000 henkilöä kohti oli 13 (14).

Yhdysvaltalaisessa yksityiseen sairausvakuutukseen perustuvassa aineistossa verrattiin isotretinoiinia saaneita aknepotilaita väestöön. Aineisto koostui noin 30 000 potilaasta. Itsemurhakäyttäytyminen oli hallitsevampaa väestössä kuin isotretinoiinilla hoidetuilla (OR-luku 1,47, 95 %:n luottamusväli 1,27–1,70) (15).

## Miten huomioida epävarmuus työssä?

Kysymykseen isotretinoiinin ja masennuksen tai itsetuhoisuuden yhteydestä ei siis vielääkään ole selvää vastausta. Siksi aknen hoidossa tarvitaan valppautta ja riittävää varovaisuutta.

Hoidon tulee olla kokonaisvaltaista, ja on huomioitava myös psykologiset tekijät. Aknella itsessään on psykologisia vaikutuksia, jotka voivat heikentää elämänlaatua.

Lain mukaan potilaalla on oikeus saada tietoa eri hoitojen vaikutuksista. Potilaalle on kerrottava hoidon riskeistä ja kirjattava riski-informaatio potilasasiakirjoihin (16). Tämä on isotretinoiinilääkitystä aloittavan ihotautilääkärin tehtävä.

Anamneesissa on hyvä kysyä mahdollisesta aiemmasta masentuneisuudesta ja tarvittaessa myös itsemurha-ajatuksista. Se ei suurena itsemurhariskiä (17). Masennuksesta aikaisemmin kärsineet tunnistavat pahenevat oireet.

Kaikkien potilasta hoitavien terveydenhuollon ammattilaisten sekä perheen ja läheisten on hyvä tietää potilaan isotretinoiinilääkityksestä ja sen mahdollisista haitoista. Tämä helpottaa mielenterveysongelmien havaitsemista.

Bukowskin päähenkilö kertoo: ”Häpesin hirveästi. Joskus seisoin kotona kylpyhuoneen peilin ääressä ja puhkaisin yhden finneistä. Peiliin lässähti keltaista märkää. Oli jotenkin karmaisevan kiehtovaa, että siellä oli semmoista sotkua. Mutta tiesin, kuinka vaikeaa toisten ihmisten oli katsoa minua.” (3)

Vaikean aknen tehokas hoito voi parantaa potilaan minäkuva, sosiaalisia suhteita, mielialaa ja elämänlaatua. Lääkitystä ei ole syytä evätä, kun sen käyttö on aiheellista ja hoitopäätös on tehty yhdessä potilaan kanssa harkitusti.

*Lääkehoitotyöryhmä: Maria Paile-Hyvärinen, Katariina Klintrup, Jorma Lahtela, Minna Lehtisalo, Aino Pennanen, Jaana Puhakka, Jori Ruuskanen, Anton Saarinen, Merja Viikki, Pertti Saloheimo.*

### Kirjoittaja

Leena Koulu  
ihotautiopin dosentti  
Tyks Ihoklinikka

### Sidonnaisuudet

Leena Koulu: Ei sidonnaisuuksia.

### Kirjallisuutta

- 1 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* 2023;88:388–94.

- 2 Loh CH, Chan YH, Choi E. Interpreting with caution of the lack of association between isotretinoin, depression, and suicide. *J Am Acad Dermatol* 2023;89:e213–e214. [doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.054](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.054)
- 3 Bukowski C. Siinä sivussa, 2. painos. Helsinki: WSOY 2004.
- 4 Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:532–41.
- 5 Rehn LMH, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: a study of male Finnish conscripts. *JEAD* 2008;22:561–7.
- 6 Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. 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.
- 7 Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health* 2006;42:793–6.
- 8 Hu P, van Dam A-M, Wang Y, Lucassen PJ, Zhou J-N. Retinoic acid and depressive disorders: evidence and possible neurobiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;112:376–91.
- 9 Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: A Case-Crossover Study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:526–32.
- 10 Huang Y-U, Cheng Y-C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1068–76.
- 11 Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e021549.
- 12 Tan NKW, Tang A, MacAlevey NCYL, Tan BKJ, Oon HH. Risk of suicide and psychiatric disorders among isotretinoin users: a meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2024;160:54–62. [doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4579](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4579)
- 13 Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S ym. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010–2014 French Health Insurance Data. *JEADV* 2020;34:1293–301.
- 14 Partonen T, Kiviruusu O, Grainger M, Eklin A, Suvisaari J. Itsemurhakuolemat Suomessa vuosina 2016–2021. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Tutkimuksesta tiiviisti 47/2022.
- 15 Ugonabo N, Love E, Wong PW ym. Psychiatric disorders and suicidal behavior in patients with acne prescribed oral antibiotics versus isotretinoin: analysis of a large commercial insurance claims database. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:878–84.
- 16 Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 17.8.1992/785. <https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1992/19920785#L2P5>
- 17 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, MIELI Suomen Mielenterveys ry:n, Suomen psykiatriyhdistyksen, Suomen nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Itsemurhien ehkäisy ja itsemurhaa yrittäneen hoito. Käypä hoito -suositus 17.4.2023. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)