

DECISION MAKING

Isotretinoina dalle linee guida alla pratica in real-life

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Prof. Vincenzo Bettoli
Prof. Stefano Veraldi

EVENTO

A CURA DI

Vincenzo Bettoli
Valentina Trevisan
Marta Fusano

ISBN 978-88-98334-77-3

OXYS
PUBLISHING

Oxys™ Publishing

Reg. trib. MI n. 342/7-09

Copyright © 2025

All rights reserved

ISBN 978-88-98334-77-3



Stampato in Italia su carta ecologica FSC, nel rispetto del *Forest Stewardship Council*
per la gestione forestale responsabile e la tracciabilità dei prodotti derivati.

Confronto linee guida

Vincenzo Bettoli

Dermatologo, Ferrara

L'isotretinoina rappresenta uno dei farmaci più significativi nella storia della dermatologia per il trattamento dell'acne severa. Questo medicinale, benché controverso, è considerato essenziale da clinici e pazienti, grazie alla sua comprovata efficacia, documentata da oltre quarant'anni di esperienza. Tuttavia, il modo in cui il farmaco viene gestito varia notevolmente tra i diversi contesti geografici, e le linee guida americane ed europee offrono spunti di riflessione significativi sulle pratiche cliniche e sulle raccomandazioni.

Le linee guida americane, recentemente aggiornate dall'American Academy of Dermatology (2024), si distinguono per un approccio inclusivo e pragmatico. Esse attribuiscono una forte raccomandazione all'uso dell'isotretinoina non solo per le forme più severe di acne nodulare e conglobata, ma anche per i casi in cui l'acne provoca un pesante impatto psicosociale. Questo rappresenta un passo avanti rispetto alle indicazioni tradizionali, poiché permette di considerare il trattamento in situazioni in cui, pur in assenza di lesioni particolarmente gravi, il paziente manifesta disagio psicologico significativo o un rischio di cicatrici permanenti. Tale approccio risulta particolarmente utile in un contesto in cui la qualità della vita è un parametro sempre più valorizzato nella scelta delle terapie. I colleghi americani sottolineano inoltre l'importanza di un dosaggio flessibile e personalizzato, favorendo il trattamento giornaliero rispetto a quello intermittente, con l'obiettivo di bilanciare efficacia e tollerabilità.

D'altro canto, **le linee guida europee, aggiornate nel 2016, mantengono un approccio più conservativo.** L'uso dell'isotretinoina è raccomandato solo per i casi di acne nodulare e conglobata, dopo il fallimento di trattamenti combinati con antibiotici topici e sistemici. Questa impostazione, dettata in parte dalle normative dell'EMA, riflette un'attenzione maggiore alla prevenzione degli effetti collaterali, in particolare quelli legati alla teratogenicità. Viene infatti sottolineata la necessità di programmi rigorosi di prevenzione delle gravidanze durante il trattamento, con l'introduzione di test regolari e l'obbligo di contraccezione efficace. La dose consigliata nelle linee guida europee è generalmente più bassa rispetto a quella suggerita negli Stati Uniti, con un range che va da 0,3 a 0,5 mg/kg al giorno considerata come dose ottimale. Considerando la necessità di minimizzare gli effetti collaterali e ridurre il rischio di abbandono della terapia. Tuttavia, **va evidenziato che, nella pratica clinica, molti dermatologi europei scelgono comunque di prescrivere l'isotretinoina come prima linea in pazienti selezionati, in particolare quelli con quadri clinici particolarmente gravi e che manifestano un rischio elevato di cicatrici.** Le linee guida europee suggeriscono comunque di iniziare con un dosaggio di 0,1-0,2 mg/kg che sarà progressivamente incrementato fino a riaggiungere la dose massima tollerata dal paziente.

Linee Guida Europee^a

Summary of therapeutic recommendations¹ for induction therapy

	Comedonal acne ³	Mild to moderate papulopustular acne	Severe papulopustular/moderate nodular acne	Severe nodular/conglobate acne ¹³
High strength of recommendation	-	Adapalene + BPO (f.c.) <i>or</i> BPO + Clindamycin (f.c.) ⁵	Isotretinoin	Isotretinoin
Medium strength of recommendation	Topical retinoid ⁴	Azelaic acid <i>or</i> BPO <i>or</i> Topical Retinoid ⁴ <i>or</i> Topical Clindamycin + Tretinoin (f.c.) ^{5,6} <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,7,8} + Adapalene ⁹	Systemic Antibiotic ^{5,8} + Adapalene ⁹ <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,8} + Azelaic acid ¹⁰ <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,8} + Adapalene + BPO (f.c.)	Systemic Antibiotic ^{5,8} + Azelaic Acid <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,8} + Adapalene + BPO (f.c.)
Low strength of recommendation	Azelaic acid <i>or</i> BPO	Blue Light <i>or</i> Oral Zinc <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,7,8} + Azelaic Acid ¹⁰ <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,7,8} + Adapalene + BPO (f.c.) ¹¹ <i>or</i> Systemic Antibiotic ^{5,7,8} + BPO ¹² <i>or</i> Topical Erythromycin + Isotretinoin (f.c.) ⁵ <i>or</i> Topical Erythromycin + Tretinoin (f.c.) ⁵	Systemic Antibiotic ^{5,8} + BPO ¹²	Systemic Antibiotic ^{5,8} + Adapalene ^{9,11} <i>or</i> Systemic Antibiotics ^{5,8} + BPO ¹¹
Alternatives for females²	-	-	Hormonal Antiandrogens + Systemic Antibiotic ^{5,8} + Topicals (apart from antibiotics) <i>or</i> Hormonal Antiandrogens + Topical Treatment (apart from antibiotics)	Hormonal Antiandrogens + Systemic Antibiotic ^{5,8} + Topicals (apart from antibiotics) <i>or</i> Hormonal Antiandrogens + Topical Treatment (apart from antibiotics)

Legend

- Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e. g. financial resources/ reimbursement limitations, legal restrictions, availability, drug licensing).
- Low strength of recommendation
- The recommendation for comedonal treatment passed with vote of 60% agreement only, see chapter 5.1 for more details.
- Adapalene to be preferred over tretinoin/ isotretinoin (see chapter 5.4.1)
- Prescribers of antibiotics should be aware of the potential risk of the development of antibiotic resistances.
- The f.c. of clindamycin/tretinoin shows comparable efficacy and safety to the f.c. BPO/clindamycin, downgrading to a medium strength of recommendation was done based on general concerns with respect to the development of antibiotic resistance
- In case of more widespread disease/ moderate severity, initiation of a systemic treatment can be recommended.
- Doxycycline and lymecycline (see chapter 5.4.2), limited to a treatment period of three months
- Only studies found on systemic AB + adapalene; topical isotretinoin and tretinoin can be considered for combination treatment based on expert opinion
- Indirect evidence from nodular and conglobate acne and expert opinion
- Indirect evidence from severe papulopustular acne
- Indirect evidence from a study also including chlorhexidin, recommendation additionally based on expert opinion
- Systemic treatment with corticosteroids can be considered
- f.c. Fixed combination

Linee Guida Americane^b

Management of Acne Vulgaris

Adults, adolescents, and preadolescents (≥ 9 years) with acne vulgaris

Baseline Evaluation

SEVERITY ASSESSMENT:

- Acne objective severity should be assessed consistently, using the Physician Global Assessment (PGA) or other scales
- Assess satisfaction with appearance, extent of scar / dark marks, treatment satisfaction, long-term acne control, and impact on quality of life.

Routine microbiological and endocrine testing are not indicated

Mild

Moderate to severe

TOPICAL TREATMENTS

Multimodal therapy combining multiple mechanisms of action is recommended

Multimodal Topical Therapy

Topical retinoids

BP

Topical antibiotics

• Monotherapy is not recommended

Topical antibiotic & BP

Topical retinoid & BP

Topical retinoid & antibiotic

• Concomitant use of BP can prevent the development of antibiotic resistance.

Clascoterone

Salicylic acid

Azelaic acid

SYSTEMIC ANTIBIOTICS

Limit systemic antibiotic use when possible to reduce the development of antibiotic resistance and other antibiotic-associated complications.

Use concomitant BP and other topical treatment

Doxycycline

Minocycline

Sarecycline

Doxycycline over azithromycin

HORMONAL AGENTS

Combined oral contraceptives

Spironolactone

• Potassium monitoring is of low usefulness in patients without risk factors for hyperkalemia (e.g., older age, medical comorbidities, medications).

Intralesional corticosteroids

• Adjuvant treatment for larger acne papules or nodules at risk of acne scarring or for rapid improvement in inflammation and pain.

ISOTRETINOIN

Isotretinoin

- Patients with psychosocial burden or scarring should be considered candidates for isotretinoin.
- We recommend monitoring only LFT and lipids
- Population-based studies have not identified increased risk of neuropsychiatric conditions or inflammatory bowel disease with isotretinoin.
- For persons of pregnancy potential, pregnancy prevention is mandatory.

Daily dosing over intermittent dosing

Either lidose-isotretinoin or standard isotretinoin

Key:

- Strong recommendation in favor of the intervention
- Conditional recommendation in favor of the intervention
- Strong recommendation against the intervention
- Conditional recommendation against the intervention

Abbreviations: BP: Benzoyl peroxide
LFT: Liver function test

DECISION MAKING

Un aspetto interessante che emerge nel confronto tra le due linee guida riguarda la qualità delle evidenze a supporto dell'isotretinoina. Entrambi i documenti riconoscono che, nonostante l'ampio utilizzo del farmaco, la qualità dei trial clinici disponibili è spesso limitata. Paradossalmente, questa apparente debolezza viene compensata dalla vasta esperienza sul campo, che costituisce una prova importante della sua efficacia. La lunga storia del farmaco, approvato inizialmente dalla FDA nel 1982, e il numero elevato di pazienti trattati con successo testimoniano la sua centralità nella gestione dell'acne severa. Questo è particolarmente evidente nelle linee guida americane, che riconoscono esplicitamente l'importanza dell'esperienza clinica accumulata nel tempo, mentre le linee guida europee rimangono più rigide nella richiesta di evidenze basate su studi formali.

Dal punto di vista pratico, **un tema comune a entrambe le linee guida è la gestione degli effetti collaterali. La secchezza labiale, la cui presenza è comunque necessaria in quanto indicatore di attività del farmaco, la secchezza della cute ed in casi molto più rari dolori muscoloscheletrici caratterizzano questa terapia. Dal momento che questi effetti collaterali sono dose dipendenti**, il corretto bilanciamento del dosaggio diventa quindi cruciale per ottimizzare la tollerabilità del trattamento e massimizzare l'aderenza terapeutica. In Europa, l'adozione di un approccio graduale al dosaggio è spesso preferita, mentre negli Stati Uniti si sottolinea l'importanza della personalizzazione del trattamento in base alle caratteristiche del singolo paziente.

Infine, **la prevenzione della teratogenicità è una priorità assoluta indipendentemente dall'area geografica dove vive il paziente.** Le strategie includono l'obbligo di test di gravidanza frequenti, la contraccezione obbligatoria e il monitoraggio rigoroso, nonché la formazione continua non solo delle pazienti ma anche dei pazienti sesso maschile e degli operatori sanitari. Nonostante queste misure, persistono casi di gravidanze durante il trattamento, segnalando la necessità di ulteriori miglioramenti nella comunicazione e nell'applicazione delle direttive.

In sintesi, l'isotretinoina si conferma un farmaco di riferimento per la dermatologia, la cui efficacia è ormai consolidata da decenni di esperienza clinica. Sebbene le linee guida americane ed europee differiscano in alcune raccomandazioni, entrambe riconoscono l'importanza di questo trattamento e la necessità di un approccio responsabile e personalizzato per massimizzarne i benefici e minimizzarne i rischi.

ESAMI CLINICI CHE SI POSSONO CONSIGLIARE DURANTE LA TERAPIA^c

Sia le linee guida terapeutiche Europee che Americane sono concordi sull'importanza di consigliare il monitoraggio di enzimi epatici e lipidi ematici: *all'inizio della terapia, dopo 1 mese e dopo 3 mesi.*

Lo studio condotto nel 2022 e pubblicato su JAMA Dermatology^c ha utilizzato il metodo Delphi per stabilire un consenso tra esperti riguardo il monitoraggio laboratoristico nel trattamento dell'acne con isotretinoina.

La partecipazione di un gruppo internazionale di esperti dermatologi, farmacologi ed epatologi ha garantito un approccio multidisciplinare alle raccomandazioni le cui conclusioni principali sono state le seguenti:

- **Necessità di test di laboratorio:**

Non tutti i test attualmente eseguiti durante il trattamento con isotretinoina sono necessari; molti possono essere razionalizzati (ALT, trigliceridi).

- **Momenti consigliati per i test:**

- * Prima dell'inizio del trattamento (per valutare la sicurezza di base del paziente).
- * Dopo modifiche al dosaggio o alla dose massima.
- * Eventualmente alla fine del trattamento.

- **Riduzione della frequenza dei test:**

- * I test mensili di routine, spesso prescritti, non sono sempre necessari, a meno che non vi siano specifiche indicazioni cliniche.

- **Importanza del contesto clinico:**

- * La decisione di eseguire ulteriori test deve essere guidata dallo stato clinico del paziente e non da protocolli generalizzati.
- * Il coinvolgimento di specialisti come epatologi è raccomandato solo nei casi complessi.

Implicazioni cliniche

Le raccomandazioni dello studio puntano a ottimizzare la gestione dei pazienti trattati con isotretinoina, riducendo test inutili e focalizzandosi sui momenti più critici del trattamento. Questo approccio mira a bilanciare efficacia, sicurezza e costi, migliorando al contempo l'esperienza del paziente.

RISCHIO NEUROPSICHIATRICO^d

Un recente studio pubblicato da Kridin e Ludwig^d ha esplorato l'associazione tra isotretinoina e il rischio di disturbi psichiatrici, un tema da tempo oggetto di dibattito.

Lo studio ha colmato un'importante lacuna di conoscenza confrontando pazienti affetti da acne trattati con isotretinoina e quelli trattati con antibiotici orali. **I risultati hanno evidenziato che l'isotretinoina non è associata a un aumento significativo del rischio di disturbi psichiatrici rispetto agli antibiotici orali;** anzi, in alcuni casi, potrebbe contribuire a migliorare i sintomi depressivi grazie alla riduzione dell'acne.

Tuttavia, gli autori sottolineano l'importanza di un monitoraggio attento dei pazienti, in particolare di coloro con una storia di problematiche psichiatriche, per identificare precocemente eventuali segnali di disagio mentale.

Le recenti linee guida americane sottolineano come non ci siano studi che identifichino un aumentato rischio neuropsichiatrico in pazienti che assumono isotretinoina.

La Gestione del Dosaggio dell'Isotretinoina

Vincenzo Bettoli

Dermatologo, Ferrara

L'isotretinoina è un farmaco di riferimento nel trattamento dell'acne severa, ma la sua gestione richiede un'attenzione particolare, soprattutto per quanto riguarda il dosaggio. Il dosaggio deve essere personalizzato, bilanciando efficacia e tollerabilità, e considerando le caratteristiche individuali del paziente. Questo principio emerge chiaramente sia dalle linee guida europee che dalla pratica clinica quotidiana.

STRATEGIE DI DOSAGGIO

Il dosaggio dell'isotretinoina non può essere uniforme per tutti i pazienti. Ogni individuo ha una risposta unica al farmaco, influenzata da fattori vari come il peso corporeo, il proprio metabolismo, l'entità dell'assorbimento intestinale, la biodisponibilità, le condizioni ambientali e la tollerabilità agli effetti collaterali. Studi clinici ed osservazioni sul campo hanno dimostrato che un approccio personalizzato può migliorare significativamente i risultati del trattamento, riducendo al minimo gli effetti indesiderati.

Nelle linee guida europee del 2016, il dosaggio ideale raccomandato per l'acne papulo-pustolosa severa varia tra 0,3-0,5 mg/kg al giorno. Per un'acne conglobata si può arrivare a 0,5 mg/kg. Come già indicato precedentemente, le linee guida europee suggeriscono di iniziare alla dose di 0,1 mg/kg e crescere progressivamente fino a raggiungere la dose massima tollerata dal/dalla paziente. Il parametro abitualmente considerato come da non raggiungere è la cheilite tipo III che equivale alla presenza di ragadi labiali, le quali alterano significativamente la qualità di vita dei pazienti. È evidente che i dosaggi più alti si associano ad effetti collaterali più gravi che spesso portano i pazienti a sospendere la terapia.

La posizione delle linee guida europee a proposito del dosaggio iniziale basso a crescere si ispira ad uno studio pubblicato nel 2009. Si è valutato questo metodo per ridurre i casi di peggioramento di acne che avvengono durante le prime settimane di terapia con isotretinoina (flare). I dosaggi elevati del farmaco sono un fattore di induzione prioritario e noto. Questo approccio ha ridotto l'incidenza dei flare del 50% sia in termini di frequenza che di severità, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

Negli Stati Uniti, invece, si preferisce un dosaggio giornaliero fisso, indipendentemente dal peso corporeo, con l'obiettivo di semplificare la gestione. Tuttavia, questo approccio può risultare problematico in pazienti con caratteristiche estreme. Ad esempio, una dose di 20 mg/die corrisponde a 0,4 mg/kg in un paziente di 50 kg, ma a soli 0,2 mg/kg in uno di 100 kg. Questo sottolinea l'importanza di adattare la terapia alle esigenze individuali.

DOSAGGIO CUMULATIVO E DURATA DEL TRATTAMENTO

Il concetto di dose cumulativa totale è stato oggetto di dibattito. Studi iniziali suggerivano che una dose totale di 120-150 mg/kg riducesse il rischio di recidive. Tuttavia, studi più recenti hanno messo in discussione questa necessità, soprattutto per forme lievi e moderate di acne **dimostrando che le metodiche utilizzate per giungere a quelle conclusioni presentavano numerose debolezze**. L'attuale tendenza è quella di proseguire il trattamento fino alla guarigione clinica, più un mese aggiuntivo per consolidare i risultati, senza raggiungere necessariamente dosaggi cumulativi elevati.

GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

La gestione degli effetti collaterali è cruciale per il successo della terapia. La secchezza cutaneo-mucosa è quasi universale, ma può essere controllata con emollienti e stick labbra. Effetti collaterali più gravi, come dolori articolari o problemi neuropsichiatrici, devono essere attentamente monitorati, e il dosaggio deve essere ridotto se necessario.

Un esempio pratico è l'acne fulminans, una complicanza rara ma grave che può essere prevenuta iniziando il trattamento con dosaggi estremamente bassi e aumentandoli gradualmente. Questo approccio non solo minimizza i rischi, ma garantisce una migliore accettazione del farmaco da parte del paziente.

CONCLUSIONI

La gestione del dosaggio dell'isotretinoina rappresenta una caratteristica fondamentale per ottimizzare i risultati del trattamento. **La personalizzazione del dosaggio, basata su una valutazione accurata delle caratteristiche individuali del paziente e sull'attenzione agli effetti collaterali, è importante per bilanciare efficacia e qualità della vita.** Un approccio flessibile e adattabile, supportato da linee guida e studi clinici, permette di sfruttare al meglio le potenzialità di questo farmaco, garantendo benefici significativi ai pazienti senza compromettere la loro sicurezza o il loro benessere.

Modulistica e prescrizione

Valentina Trevisan, Marta Fusano

Dermatologhe, Milano

La prescrizione dell'isotretinoina richiede attenzione particolare e segue un rigido protocollo stabilito dall'AIFA, necessario per garantire la sicurezza, in particolare per il rischio teratogeno associato al farmaco.

Il Programma di Prevenzione del Rischio Teratogeno è il fulcro di questo sistema:

- Ogni paziente deve essere adeguatamente informato sui rischi e sulle precauzioni.
- Il medico deve spiegare i pericoli derivanti dall'assunzione del farmaco in gravidanza e la necessità di adottare misure contraccettive efficaci per tutta la durata della terapia e per almeno un mese successivo alla sua conclusione.
- Queste misure vanno adottate in tutte le persone che possono portare a termine una gravidanza (anche in persone assegnate femmine alla nascita che stanno eseguendo una transizione ma presentano ancora organi riproduttivi femminili).

I documenti obbligatori comprendono:

- **Il materiale per il medico** che è una checklist/consenso informato per i pazienti a rischio gravidanza potenzialmente fertili che andrà compilato da entrambi e contiene spiegazioni dettagliate su rischi, contraccezione e precauzioni generali. E' parte integrante del programma di prevenzione del rischio teratogeno.
- **Il materiale per il paziente** che consiste in una scheda promemoria per pazienti potenzialmente fertili e non (uomini e donne) che riporta consigli e rischi che l'assunzione del farmaco comporterebbe. L'utilità del materiale è anche quello di registrare appuntamenti ed in caso di pazienti a rischio gravidanza le date dei test di gravidanza e l'esito.
- **Il modulo AIFA** che consiste in un piano terapeutico che va consegnato al paziente che andrà consegnato al MMG per le successive prescrizioni. Questo modulo va rinnovato ogni 6 mesi o ogni qualvolta che si procede ad un cambio di dosaggio.

Questi moduli, disponibili sul sito AIFA, devono essere utilizzati per garantire che tutte le misure preventive siano rispettate.



GESTIONE DEL
RISCHIO FARMACI
A BASE DI
RETINOIDI



MODULO AIFA

La prescrizione è regolamentata da norme precise. La prima deve essere effettuata esclusivamente da un dermatologo.

Ogni prescrizione deve indicare:

Nome e dosaggio del farmaco
Fabbisogno e durata (massimo 30 giorni)
Certificazione del test di gravidanza con esito negativo (obbligatoria per tutti i pazienti a rischio gravidanza)

- **La ricetta**, valida per soli sette giorni dalla data del test di gravidanza, deve essere consegnata in farmacia entro questo periodo.
- **I test di gravidanza** devono essere eseguiti prima di iniziare la terapia, mensilmente durante il trattamento e un mese dopo la sua conclusione. I test di gravidanza devono avere una sensibilità minima di 25 mUI/ml eseguiti su sangue o urina.
- **Per il farmacista**, è essenziale verificare che la ricetta sia compilata correttamente e che la data di certificazione sia valida. Il farmaco può essere dispensato solo se la prescrizione è conforme. Inoltre, i farmacisti devono istruire i pazienti a non condividere il farmaco e a restituire eventuali capsule inutilizzate.

- **Le precauzioni generali** prevedono che il farmaco non venga mai condiviso e che durante la terapia e per un mese successivo non sia consentita la donazione di sangue, per evitare rischi teratogeni al ricevente. Gli effetti collaterali devono essere segnalati attraverso i canali di farmacovigilanza.

La gestione della prescrizione dell'isotretinoina è un processo che richiede precisione e collaborazione tra specialisti, medici di base e farmacisti, per garantire sia la sicurezza del paziente sia la conformità alle normative vigenti.

BIBLIOGRAFIA

- Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European Evidence-based (S3). Guideline for the Treatment of Acne: Update 2016. European Dermatology Forum
- Reynolds et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2024, vol 90 n 5
- Xia E et al. Isotretinoin Laboratory Monitoring in Acne Treatment: A Delphi Consensus Study. JAMA Dermatol. 2022. PMID: 35704293
- 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; DOI: 10.1016/j.jaad.2022.10.031

