

## NEW (Rabdomiolisi) /MONITORAGGIO

### DERIVATI RETINOIDI E REAZIONI AVVERSE MUSCOLARI

L'acitretina e l'isotretinoina sono derivati retinoidi impiegati, rispettivamente, nel trattamento delle forme gravi di psoriasi e di acne nodulo-cistica resistente a precedenti terapie.

Nella banca dati GIF/AIFA sono presenti 10 segnalazioni, di cui 5 insorte nel 2009, di ADR associate all'assunzione di questi farmaci e riconducibili alla classe della classificazione MedDRA "Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo".

Le 10 segnalazioni includono le seguenti reazioni avverse: rabdomiolisi (3 casi), tumefazione e limitazione articolare (1 caso), miopatia (2 casi), dolore osseo (2 casi), mialgia (2), tendinite del tendine di Achille (1 caso).

Quasi tutte le ADR sono insorte dopo 1-3 mesi dall'inizio della terapia.

I disturbi muscolari, in generale, sono previsti dalle schede tecniche di entrambi i prodotti. In particolare, la scheda tecnica dell'acitretina riporta come occasionale l'insorgenza di dolori muscolari e osteoarticolari, mentre per il trattamento a lungo termine sono noti possibili peggioramenti di una preesistente iperostosi a livello vertebrale, comparsa di nuovi focolai di iperostosi e di calcificazioni extra scheletriche, tutte ADR già osservate con trattamenti prolungati con altri retinoidi per via sistemica.

Per quanto riguarda l' isotretinoina, rientrano tra gli effetti indesiderati della scheda tecnica la mialgia, con o senza aumento dei valori di CPK, e l'artralgia, a volte associate ad una ridotta tolleranza all'esercizio fisico impegnativo. Vengono inoltre riportate iperostosi, artrite, calcificazione dei legamenti e dei tendini e altre alterazioni a carico delle ossa, tendinite.

Sulla base di quanto riportato in letteratura, non è possibile definire il meccanismo patogenetico alla base dell'insorgenza di queste reazioni, la maggior parte della quali è di norma reversibile alla sospensione della terapia.

Di tutte le ADR segnalate, l'unica che non è prevista né in scheda tecnica, né nella banca dati Micromedex (ultimo accesso 13/07/2010), è la rabdomiolisi.

Recentemente, è stata pubblicata in letteratura una rassegna che prende in esame gli eventi avversi neuromuscolari legati alla terapia con acitretina e isotretinoina, da cui emerge che l'uso orale di tali retinoidi può essere associato a rari casi di miopatia o rabdomiolisi, con un possibile aumento della CPK in pazienti che praticano una intensa attività fisica [1].

Gli autori suggeriscono di non iniziare il trattamento in presenza di eventuali malattie sistemiche a carico del tessuto muscolare e/o nervoso e di disturbi neuromuscolari. Raccomandano, inoltre, di evitare un intenso esercizio fisico e trattamenti concomitanti con farmaci potenzialmente neurotossici o miotossici<sup>1</sup>.

Relativamente a quest'ultimo aspetto, in alcuni dei casi presenti banca dati GIF/AIFA il paziente assumeva, oltre ai retinoidi, farmaci concomitanti che possono predisporre o indurre disturbi neuromuscolari (quali artrite, mialgia, crampi muscolari, tetania, artralgia, parestesie, astenia etc.). Inoltre, per 2 dei 3 casi di rabdomiolisi, il segnalatore riporta come condizione concomitante e predisponente un'intensa e contemporanea attività fisica da parte del paziente.

Allo scopo di minimizzare il possibile rischio neuromuscolare, gli autori dell'articolo propongono un algoritmo in grado di garantire un adeguato monitoraggio dei pazienti che assumono retinoidi per via orale [1].

Sulla base di queste informazioni, prima di prescrivere derivati retinoidi si raccomanda di verificare attentamente le controindicazioni e di effettuare un'anamnesi accurata per ridurre il rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico. E' importante, infine, monitorare il paziente, soprattutto nei primi mesi di terapia, e valutare la possibilità di interrompere il trattamento qualora si verificassero ADR gravi e potenzialmente irreversibili come la rabdomiolisi.

### *Bibliografia*

1. Chroni et al. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf.* 2010 Jan; 33:25-34