

SİSTEMİK RETİNOİDLER

Güzin Özarmağan

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir. Asitretinin lipofilik özelliği etretinata göre 50 kez daha azdır ve yarılanma ömrü 48 saat gibi kısa bir süredir¹. Etil alkol varlığında asitretin esterleşerek etretinata dönüşür ve alkol miktarına göre etretinat konsantrasyonu artar. Alkol olmaksızın asitretinin etretinata dönüşümünü gösteren veri bulunmamakta ve dönüşüm için gereken minimum alkol miktarı bilinmemektedir. Ancak günlük yiyecek ve içeceklerin yanı sıra reçetesiz satılan bazı ilaçlarda bulunan alkolün etretinata dönüşüme yol açacağı varsayımı ile yarılanma ömrü açısından asitretin de etretinat gibi değerlendirilmektedir. Aynı dozlarda etretinat asitretinden daha etkilidir buna karşın farmokinetik özellikleri nedeniyle 1988'den itibaren Avrupa ülkelerinde, 1997'den itibaren ise ABD'de kullanımdan kaldırılmış, yerini asitretine bırakmıştır². Ülkemizde psoriasisde kullanılan tek retinoid 1995'de ruhsatlanmış olan asitretindir.

Etki Mekanizması

Retinoidlerin psoriasisdeki etkilerini açıklayan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Antipsoriatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiyogenik etki), polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak (anti-enflamatuvar etki) ve T lenfosit yanıtını

modülasyon (interlökin-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) yoluyla gösterir³. Histolojik olarak asitretin kullanımı ile stratum korneumun incelendiği, epidermis ve dermisdeki enflamasyonun azaldığı görülür. Asitretin diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir.

Etkinlik

Psoriasisde asitretinle yapılan klinik çalışmaların çoğu, lokalize veya generalize püstüller, şiddetli ve eritrodermik gibi farklı klinik tiplerde gerçekleştirilmiştir. Plak tip psoriasisde tek başına kullanıldığı tek randomize kontrollü çalışma Olsen ve ark.'na⁴ aittir. Başlangıç olarak 25-50 mg/gün olan asitretin dozunun daha sonra hastaya göre ayarlandığı çalışmada 8 hafta sonunda eritem (%28), skuamlanma (%33) ve plakların indürasyonunda (%38) anlamlı azalma gösterilmiştir. Murray ve ark.'nın⁵ açık çalışmasında günlük 50 mg ile başlayıp 40 mg'ye azaltılan asitretinle Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) de başlangıca göre ortalama %76 azalma kaydedilmiştir. "Intend to treat" analizle ortalama 267 günde PAŞİ 75 oranı %46, PAŞİ 50 ise %76 bulunmuş, 63 hastanın 14'ü yan etki nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır. Gollnick ve ark.'nın⁶ 112 hastasının %23'ünde %75 iyileşme, Meffert ve Sönnichsen⁷ olgularının %10'unda %90 iyileşme kaydedilmiştir. Geiger⁸; bu 3 çalışmayı günümüzde geçerli olan kriterlerle retrospektif olarak tekrar incelemiş ve per protokol analiz sonucu ortalama 40 mg/gün asitretin ile 12 hafta sonra PAŞİ 75 oranını %52, PAŞİ 50 oranını ise %85 olarak değerlendirmiştir.

Plak psoriasisde asitretin monoterapisinin etkisinin geç oluşu ve hastaların toleransı göz önüne alınarak genellikle kombine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güzin Özarmağan, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 373 58 58 E-posta: g.ozarmağan@gmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

tedaviler uygulanırken püstüleri psoriasisde retrospektif değerlendirmeler ve olgu bildirimlerine dayanılarak asitretin monoterapisi ilk seçenek olmaktadır. Eritrodermik psoriasisde asitretinin etkili olduğu yönünde kanıt olmamakla beraber retrospektif çalışmalara dayanılarak etkili olduğu ileri sürülmektedir⁹.

İzlem

Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanılma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki 3 yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır. Tedavi öncesi gebelik testi uygulanmalı, tedaviye menstruel siklusun iki veya üçüncü günü başlanmalıdır. Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, üre, açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ölçümleri yapılmalı, önce aylık daha sonra üç aylık aralarla ayrıca doz artışlarını takiben ölçümler yinelenmelidir. Gebelik testi ise her ay tekrarlanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde normalin iki katı artış olursa doz azaltılmalı, üç katı artış olursa tedavi kesilmelidir. Gerekirse tedaviye bir süre ara verip daha sonra düşük dozda tekrar başlanabilir. Lipidlerdeki artış durumunda lipid düşürücülere başlanmadan önce diyet ve yaşam tarzı değiştirilmelidir. Etreinata dönüşme olasılığına karşı tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki 3 yıl boyunca asitretin alan hastalar kan bağışında bulunmamalıdır. Tedavi süresince alkolden uzak durulmalı, kesildikten sonraki iki ay boyunca kadın hastalar alkol almamalıdır. Asitretin ile tedavide yapılacak laboratuvar tetkikleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Yan Etki ve Güvenilirlik

Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X’tir. Postmenapozal kadın ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Erkek hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bu dönemde de kullanılmasını tavsiye etmemektedir^{10,11}.

Asitretin tedavisi alanlarda %15 oranında transaminazlarda artış görülür. Tedavinin 2-8. haftalarında izlenen bu artışlar genellikle geçicidir ve dozla ilişkilidir. Roenigk ve ark.¹² iki yıl süre ile günde 25-50 mg asitretin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi ile karaciğer toksisitesi varlığını gösterememişlerdir. Tedavi sırasında

transaminazlarda ciddi artış varlığında hepatotoksisteden kuşkulanırsa tedavi sonlandırılmalı ve hepatologlarca değerlendirilmelidir. Hiperlipidemi yüksek dozlarda daha sıktır. Trigliserid artışı hastaların %20-40’ında, kolesterol düzeyindeki artış ise %10-30’unda görülür. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein fraksiyonlarındaki artışa ek olarak HDL düzeyinde düşüş olması kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturacağından asitretin alanların lipid değerleri düzenli kontrol edilmelidir. Gerekğinde atorvastatin verilebilir ancak rabdomyoliz riskini arttıracığından gemfibrozillerle kombinasyondan kaçınılmalıdır. Balık yağından zengin diyetin olumlu etkisi ve statinlere omega-3 eklenmesi ile trigliserid düzeylerinin kontrol altına alındığı kaydedilmiştir^{13,14}.

Retinoidlerin iskelet toksisitesi tartışmalıdır. Konuyla ilgili yayınlarda belirtilen etkiler heterojen olup, tedavi öncesi durum hakkında bilgi yoktur¹⁵⁻¹⁷. Asitretinle iskelet toksisitesi kanıtlanmadığından radyolojik izlem önerilmemektedir¹⁸. Sistemik retinoid kullanımı ile idiyopatik intrakranial hipertansiyon olguları bildirmiş olmakla beraber asitretin monoterapisi ile psödotümör serebri ilişkisini destekleyen kanıta dayalı veri bulunmamaktadır¹⁹. Asitretin kullanımı sırasında tetrasiklin grubu antibiyotik verilmemeli, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi yakınmalarda göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

En sık görülen etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu olanlardır. Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç ve tabanlarda soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan önenebilir ve kalıcı olmayan etkilerdir²⁰.

Dozaj

Retinoidlerin psoriasis tedavisinde etkinliğine yönelik randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmalarda genellikle yan etkiler irdelenmiştir, uygulanan asitretin dozu ve süresi çok farklıdır, bundan dolayı sonuçları karşılaştırmak, yorum yapmak mümkün değildir.

Asitretin 1996’da, psoriasisde 8 hafta çift kör, 16 hafta açık etiketli günlük 25-50 mg’nin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonucu FDA tarafından bu dozlar için onay almıştır. Aynı çalışma 10 yıl sonra retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş ve asitretinin günlük 25 mg’lik dozunun 24 hafta sonrasında 50 mg kadar etkili ve yan etkilerin 50 mg’ye göre daha az olduğu saptanmıştır²¹. Doz ayarlamaya yönelik çalışmalarda dozlara göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları azdır, değerlendirmeler ise 8 hafta gibi kısa bir süre sonunda yapılmıştır²²⁻²⁴. Düşük dozlarda (10-25 mg/gün) asitretinin etkinliği plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır, 50-75 mg/gün gibi dozlarda ise yan etki riski artmakta, hasta toleransı azaldığı için tedaviye devam edilememektedir. Bu nedenle uygulanacak doz, etki, yan

Tablo 1. Asitretin tedavisinde yapılacak laboratuvar tetkikleri

	Tedavi öncesi	4. hafta	8. hafta	12. hafta	16. hafta
Tam kan sayımı	+		+	+	+
ALT, AST	+	+	+	+	+
Serum kreatinin, BUN	+				
Açlık kan şekeri	+				
Trigliserid, kolesterol, HDL	+	+	+	+	+
Gebelik testi	+	+	+	+	+

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transaminaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, BUN: Kan üre azotu

etki ve tedaviye uyumu optimize edecek şekilde hastaya göre ayarlanmalı ve klinik değerlendirme tedavinin 12. haftasından sonra yapılmalıdır²⁵.

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Orta ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Ciddi böbrek yetmezliği,
- Gebelik ve laktasyon,
- Üç yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hasta,
- Alkolizm.

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Diabetes mellitus,
- Hiperlipidemi (özellikle hipertriglisideremi),
- Hasta kooperasyonunun olmaması,
- Eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımı.

İlaç Etkileşimleri

Asitretin tedavisindeki ilaç etkileşimleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Kombinasyon Tedavisi

Retinoidler sinerjistik klinik etki ve/veya yan etki riskini azaltma amacı ile topikal, fototerapi veya sistemik ajanlarla bir arada kullanılmaktadır. Asitretin tedavisindeki kombinasyon önerileri Tablo 3’te gösterilmektedir.

Diğer sistemik tedavileri almakta olan hastalarda asitretine veya asitretinden diğer sistemik tedavilere geçiş durumlarında uygulanacak

Tablo 2. Asitretin tedavisindeki ilaç etkileşimleri

Sorumlu ilaç	Etki
Tetrasiklin	Psödotümör serebri olasılığı
Metotreksat	Karaciğer toksisitesi riski
Düşük doz progesteron	Kontraseptif etki azalması
Lipid düşürücüler	Rabdomyoliz riski
Glibenclamide	Glikoz düşürücü etkinin artışı
A vitamini	Hipervitaminöz
Fenitoin	Asitretin fenitoinin proteine bağlanmasını azaltır, klinik anlamı bilinmiyor
Kortikosteroid	Hiperlipidemi riski artar

Tablo 3. Asitretin tedavisindeki kombinasyon önerileri

	Öneri	Sonuç
Fototerapi ²⁶⁻²⁸	++	Etkinliğin artması Toplam UV dozunda azalma (karsinogenite riskinde azalma)
Metotreksat ²⁹	-	Hepatotoksisite riski?
Siklosporin	-	Etkinlik artışı?
Etanersept ³⁰	+	Asitretinle kombine 1×25 mg/hafta etanersept vs 2×25 mg/hafta etanersept benzer etki (randomize kontrollü çalışma)
Diğer biyolojik ajanlar ^{31,32}	+/-	?
UV: Ultraviyole		

dozlarla ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Psoriasis tedavisinde zorunlu olarak yapılan bu geçişlerde uygulanacak ajana göre klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Metotreksattan asitretin geçişte olası hepatotoksisite açısından takibin yanı sıra asitretinin başlangıç dozunun düşük tutulması önerilmektedir. Siklosporinden asitretine geçişte ise siklosporin dozu azaltılarak kesilirken asitretinle idame sağlamak amaçlanmaktadır. İki ajanın birlikte kullanımının hiperlipidemi açısından olumsuzluğuna karşın asitretinin malignite gelişimini önleme özelliği bu rotasyonun olumlu yönünü oluşturmaktadır^{33,34}.

Pediyatrik Kullanım

Pediyatrik hasta grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretin etki ve güvenliğini gösterir kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli kullanım sonucu epifizlerin erken kapanması, hiperostoz gibi iskelet toksisitesi riski açısından pediyatrik olgularda radyolojik değerlendirme önerilmektedir³⁵.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda başka seçenek yoksa, kontraseptif önlemler alınarak kullanılmalıdır,
- Başlangıç için önerilen doz ≤ 25 /mg/gün kadar olmalıdır,
- Doz keilit ve kseroz gelişene kadar iki haftada bir artırılarak optimal doza (25-50 mg/gün veya 0,3-0,5 mg/kg/gün) ulaşılmalıdır,
- Klinik yanıt artırmak için topikal tedaviler (steroid, vitamin D analogları) veya fototerapi eklenebilir,
- Yaygın püstüler psoriasis tedavisinde ilk seçenek olarak 0,5-1 mg/kg/gün verilerek alevlenmeye karşı idame ettirilmesi önerilir,
- Plak psoriasisde diğer tedavilerle kombinasyon monoterapiden daha etkilidir,
- Klinik yanıt >3 ay değerlendirilmeli,
- Asitretin tedavisinin süresini sınırlayan, toplam doz kısıtlaması yoktur,
- İskelet toksisitesi riskinde artış kanıtı olmadığından radyografik kontrol gereksizdir.

Kaynaklar

1. Lee CS, Koo J: A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother 2005;6:1725-34.
2. Saurat JH, Kuenzli S: Retinoids. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R: Dermatology'de. 1.st. London, Mosby Elsevier; 2003:1991-2006.
3. Booi MT, Van De Kerkhof PC: Acitretin revisited in the era of biologics. J Dermatolog Treat 2011;22:86-9.
4. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM: A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1989;21:681-6.
5. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al: A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991;24:598-602.
6. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al: Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. J Am Acad Dermatol 1988;19:458-68.

7. Meffert H, Sönnichsen N: Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:176-7.
8. Geiger JM: Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3.
9. Warren RB, Griffiths CE: Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26:438-47.
10. Gollnick HP: Oral retinoids efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl 49):6-17.
11. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:459-77.
12. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al: Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
14. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB: Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:76-82.
15. DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, Peck GL: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177-82.
16. Okada N, Nomura M, Morimoto S, Ogihara T, Yoshikawa K: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994;21:308-11.
17. Halkier-Sørensen L, Andresen J: A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:83-7.
18. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, et al: Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-6.
19. Starling J, Koo J: Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005;4:690-6.
20. Katz HI, Waalen J, Leach EE: Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:7-12.
21. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR: Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006;142:1000-4.
22. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, et al: Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):28-33.
23. Kragballe K, Jansén CT, Geiger JM, et al: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989;69:35-40.
24. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al: Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-68.
25. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
26. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG: Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:436-42.
27. Lauharanta J, Geiger JM: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:107-12.
28. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
29. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE: Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.
30. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G: Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
31. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M: Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-8.
32. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR: Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17:86-9.
33. Maryles S, Rozenblit M, Lebwohl M: Transition from methotrexate and cyclosporine to other therapies including retinoids, ultraviolet light and biologic agents in the management of patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):7-16.
34. Koo J: Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:25-8.
35. Halkier-Sørensen L, Laurberg G, Andresen J: Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:999-1006.