

Acytretyna, systemowy retinoid stosowany w leczeniu łuszczycy – aktualny stan wiedzy

Marta Pastuszka, Andrzej Kaszuba

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 4: 293–301

Streszczenie

Acytretyna, syntetyczny retinoid, jest aktywnym metabolitem etretynatu. Ze względu na korzystne właściwości farmakologiczne praktycznie go zastąpiła i jest stosowana w terapii ciężkich postaci łuszczycy (np. erytrodermii łuszczycowej lub łuszczycy krostkowej). Charakteryzuje się blisko 50-krotnie mniejszą od etretynatu lipofilnością i znacznie krótszym czasem półtrwania. Istnieją jednak dowody, że może ulegać zwrotnej konwersji do etretynatu (zwłaszcza po spożyciu alkoholu). Acytretyna prowadzi do normalizacji wszystkich procesów typowych dla zmian łuszczycowych, tj. zmniejsza nadmierną proliferację keratynocytów, ich nieprawidłowe różnicowanie się oraz gromadzenie nacieku zapalnego. Jej skuteczność jest porównywalna z uzyskiwaną podczas terapii etretynatem (zwykle przepisyuje się ją w dawce między 25 mg/dobę a 50 mg/dobę). Często stosuje się ją w leczeniu skojarzonym. Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z terapią okazuje się teratogenność (wg klasyfikacji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków dotyczącej preparatów stosowanych w ciąży należy ona do kategorii X). Pozostałe działania niepożądane zależą od dawki. W przeciwieństwie do innych preparatów stosowanych w leczeniu łuszczycy (takich jak metotreksat czy cyklosporyna) nie wywołuje immunosupresji.

Słowa kluczowe: acytretyna, łuszczycyca, skuteczność, bezpieczeństwo.

Wstęp

Retinoidy to grupa naturalnych i syntetycznych analogów witaminy A. Zalicza się do nich tretynoinę, izotretynoinę, etretynat oraz acytretynę, które różnią się pod względem farmakokinetyki, profilu toksyczności oraz zastosowania klinicznego [1].

Pierwsze prace na temat skuteczności etretynatu (aromatyczny ester) w leczeniu łuszczycy ukazały się w 1975 r., a acytretyny w 1984 r. Acytretyna (w Polsce znana pod nazwą Neotigason) jest syntetycznym retinoidem, będącym aktywnym metabolitem etretynatu (ten ostatni może być zatem traktowany jako prolek). Ze względu na bardzo krótki czas jej półtrwania (ok. 2 dni), blisko 50-krotnie mniejszą od etretynatu lipofilność oraz podobną do tego ostatniego skuteczność w terapii łuszczycy, od 1997 r. acytretyna praktycznie zastąpiła na świecie etretynat [2].

Mechanizm działania

Mechanizm działania acytretyny (podobnie jak i innych leków z tej grupy) nie został jeszcze do końca poznany.

Wiadomo obecnie, że retinoidy wiążą się w komórce ze specyficznym nośnikiem białkowym – CRABP (*cellular retinoic acid binding protein*), który występuje w dwóch podtypach: CRABP I i CRABP II (w naskórku osób z łuszczycą przeważa ekspresja CRABP II). Następnie są transportowane do jądra komórkowego, gdzie aktywują specyficzne receptory RARs (*retinoic acid receptors*) oraz RXRs (*retinoid X receptors*), w obrębie których wyróżnia się trzy podtypy: α , β i γ . Receptory te, wykazujące podobieństwo w budowie do receptorów dla glikokortykosteroidów i hormonów tarczycy, występują w komórkach naskórka, gruczołów łojowych, mieszków włosowych oraz układu immunologicznego. Warto zaznaczyć, że w naskórku łuszczycowym spotyka się głównie receptory RAR- γ oraz RXR- α . Powyższe receptory pełnią funkcję czynników transkrypcyjnych – na skutek opisanych procesów dochodzi do aktywacji specyficznych, krótkich sekwencji DNA (RAREs i RXREs), położonych w rejonach promotorowych określonych genów (w tym genów odpowiedzialnych za wzrost i różnicowanie komórek), w wyniku czego następuje pobudzenie lub hamowanie ich transkrypcji [3].

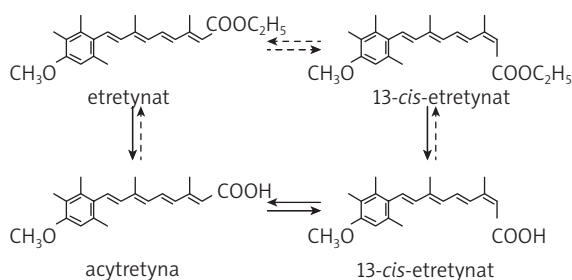
Adres do korespondencji: lek. med. Marta Pastuszka, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, e-mail: marta14-09@o2.pl

Należy podkreślić, że acytretyna prowadzi do normalizacji wszystkich procesów typowych dla zmian tłuszczycowych, tj. zmniejsza nadmierną proliferację keratynocytów, ich nieprawidłowe różnicowanie się oraz gromadzenie nacieku zapalnego. Działanie przeciwzapalne acytretyny jest wynikiem hamowania chemotaksji leukocytów wielojądrowych z naczyń krwionośnych do naskórka tłuszczycowego oraz uwalniania mediatorów zapalnych przez neutrofile. Wykazuje ponadto właściwości immunomodulujące oraz hamuje procesy angiogenezy (zarówno w mechanizmie bezpośrednim – poprzez hamowanie migracji komórek śródbłonna i tworzenie nowych naczyń, jak i pośrednim – przez zmniejszenie produkcji śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń VEGF przez ludzkie keratynocyty) [4, 5].

Farmakokinetyka acytretyny

Istotne są następujące zagadnienia dotyczące farmakokinetyki acytretyny (tab. 1):

- Biodostępność podawanej doustnie acytretyny zwiększa się nawet 2-krotnie, jeżeli jest ona przyjmowana razem z posiłkiem (zwłaszcza tłustym). Należy jednocześnie zaznaczyć, że występują znaczne różnice osobnicze w absorpcji tego leku, a więc i w jego stężeniu w surowicy, na które nie ma jednak wpływu masa ciała.



Ryc. 1. Struktura chemiczna acytretyny i etretynatu oraz ich metabolitów

ła. Maksymalne stężenie acytretyny w surowicy po jej podaniu doustnym stwierdza się po 4 godz. [6].

- Acytretyna wiąże się z białkami osocza w ponad 99%, a główną frakcją transportującą są albuminy [7].
- Cechuje się ona blisko 50-krotnie mniejszą lipofilnością niż etretynat [8]. W przeciwieństwie więc do tego ostatniego nie kumuluje się w tkance tłuszczowej, co z kolei przekłada się na znacznie krótszy czas jej półtrwania (etretynat odkłada się w tkance tłuszczowej i jest z niej powolnie uwalniany) [9].
- Czas półtrwania acytretyny wynosi ok. 2 dni, etretynatu 80–175 dni [10].
- Acytretyna jest metabolizowana w wątrobie (w proces ten zaangażowany jest cytochrom P-450) i wydalana wraz z moczem i kałem. Jej głównym aktywnym metabolitem jest 13-*cis*-acytretyna (ryc. 1.), może ona jednak ulegać przekształceniu także do etretynatu (patrz poniżej) [11].
- Po wprowadzeniu acytretyny do leczenia tłuszczycy wydawało się, że okres stosowania skutecznej antykoncepcji po zakończeniu terapii tym preparatem można skrócić do 2 mies. (w przypadku etretynatu wynosi on 2 lata), co odpowiadało czasowi eliminacji leku z organizmu [12]. Na podstawie licznych badań okazało się jednak, że acytretyna może ulegać zwrotnej konwersji do etretynatu (zwłaszcza po spożyciu alkoholu). Wykazano istnienie korelacji między ilością spożytego alkoholu a stężeniem etretynatu w surowicy osób leczonych acytretyną. Nie stwierdzono natomiast zależności między czasem leczenia (łączną dawką leku) a wykrywalnością etretynatu [13, 14]. Należy podkreślić, że na podstawie badań chromatograficznych zaobserwowano, że opisana powyżej przemiana dotyczy tylko acytretyny, a nie jej głównego metabolitu – 13-*cis*-acytretyny.
- Lek przenika przez łożysko, a jak wykazano w eksperymentach na zwierzętach doświadczalnych, jest także wydalany z mlekiem. Obliczono, że dawka acytretyny, jaką otrzymywałby noworodek karmiony piersią przez matkę przyjmującą ten preparat, wynosi około 50 µg/dobę [15].

Tabela 1. Porównanie właściwości farmakokinetycznych acytretyny i etretynatu

Parametr	Acytretyna	Etretynat
masa molowa [g/mol]	326	354
transportowe białka osocza	albuminy	lipoproteidy, albuminy
biodostępność po podaniu doustnym [%]	36–95	30–70
aktywne metabolity	13- <i>cis</i> -acytretyna etretynat	<i>all-trans</i> acytretyna 13- <i>cis</i> -acytretyna
czas półtrwania [dni]	2–3	80–175
konieczny okres zapobiegania ciąży po zaprzestaniu terapii [lata]	2	2
miejsca magazynowania:		
wątroba	nie	nie
tkanka tłuszczowa	nie	tak
nadnercza	nie	tak

- Acytretyna nie wywiera wpływu na metabolizm endogennej witaminy A w skórze. Po zaprzestaniu podawania leku jest on szybko eliminowany z naskórka, w wyniku czego już w ciągu kilku dni obserwuje się ustępowanie niepożądanych objawów skórno-śluzówkowych [16].

Skuteczność acytretyny w różnych postaciach łuszczycy

Acytretyna wykazuje największą skuteczność w leczeniu łuszczycy krostkowej (zarówno uogólnionej, jak i dłoni i stóp) oraz erytrodermii łuszczycowej. W przypadku łuszczycy zwyczajnej w celu uzyskania zadowalającej poprawy klinicznej wskazana jest terapia skojarzona, np. z naświetlaniami promieniowaniem ultrafioletowym (UV). Stwierdzono ponadto korzystne działanie tego retinoidu w łuszczycy stawowej.

Łuszczycyca zwyczajna

Skuteczność w monoterapii

Murray i wsp. przeprowadzili otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w trakcie którego osoby z ciężką łuszczycą otrzymywały acytretynę w dawce 25–50 mg. Po 12 mies. terapii wskaźnik PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 50 osiągnęło 76%, a PASI 75 – 46% badanych [17]. Podobne rezultaty uzyskano również w innym wieloośrodkowym badaniu klinicznym, w którym po 12 tyg. leczenia acytretyną w średniej dawce 40 mg/dobę PASI 50 odnotowano u 85%, a PASI 75 – u 52% osób [18].

Lassus i wsp. przeprowadzili z kolei badanie kliniczne z randomizacją w grupie 80 chorych na łuszczycę, u których porównywano skuteczność tego retinoidu w zależności od zastosowanej dawki (10 mg, 30 mg lub 50 mg). Po 8 tyg. terapii średnia redukcja wartości wskaźnika PASI wynosiła odpowiednio: w grupie otrzymującej acytretynę w dawce 10 mg – 61%, w dawce 30 mg – 79%, a w dawce 50 mg – 86% (w grupie z placebo – 30%) [19]. W innym badaniu klinicznym z randomizacją Goldfarb i wsp. porównywali efekty kliniczne po zastosowaniu acytretyny w dawce 10 mg, 25 mg, 50 mg i 75 mg. Po 8 tyg. leczenia okazało się, że skuteczność acytretyny w dawce 10 mg lub 25 mg nie różni się istotnie od placebo. Znaczną poprawę kliniczną uzyskano natomiast u pacjentów leczonych acytretyną w dawkach 50 mg i 75 mg (w obu powyższych grupach skuteczność acytretyny była podobna) [20].

W badaniach klinicznych z randomizacją porównujących skuteczność acytretyny i etretynatu (np. badanie przeprowadzone przez Gollnicka i wsp.) w większości nie wykazano istotnych statystycznie różnic [21].

Acytretyna i etretynat wykazują porównywalną skuteczność. Efekty kliniczne terapii acytretyną są proporcjonalne do zastosowanej dawki. Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 25 mg/dobę, którą po 2–4 tyg. można

zwiększyć do 50 mg/dobę (terapia jest zazwyczaj wielomiesięczna).

Skuteczność w terapii skojarzonej

Zastosowanie terapii skojarzonej u osób z łuszczycą zwyczajną pozwala na szybsze uzyskanie remisji, a tym samym ograniczenie przyjmowania retinoidów. Acytretynę najczęściej łączy się z:

- metodą PUVA (retinoidy + PUVA – Re-PUVA) – obecnie Re-PUVA wydaje się najskuteczniejszą formą leczenia w ciężkich przypadkach łuszczycy zwyczajnej, pozwala nie tylko na uzyskanie remisji klinicznej, ale w porównaniu z metodą PUVA także na zmniejszenie łącznej dawki promieniowania UVA o 30–50% oraz skrócenie czasu leczenia średnio o 18 dni [22];
- fototerapię promieniowaniem UVB (retinoidy + UVB – Re-UVB) – skojarzone leczenie acytretyną i promieniowaniem UVB umożliwia uzyskanie satysfakcjonujących efektów klinicznych wolniej niż w przypadku Re-PUVA, ale znacznie szybciej i w większym odsetku przypadków niż podczas stosowania monoterapii za pomocą acytretyny lub naświetlań promieniowaniem UVB [23]; 3-miesięczna terapia Re-PUVA powoduje 75-procentową redukcję wskaźnika PASI, w porównaniu z 35-procentową w grupie leczonych naświetlaniami promieniowaniem UVB i 42-procentową w przypadku samej acytretyny [24];
- pochodnymi witaminy D₃ – znaczną skuteczność takiego połączenia potwierdzają 2 badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w grupach z dużą liczbą pacjentów; w jednym z nich (grupa badana liczyła 154 chorych na łuszczycę zwyczajną), stosując acytretynę w dawce 20–70 mg/dobę i miejscowe preparaty z kalcypotriolem, uzyskano znaczną poprawę lub całkowitą remisję kliniczną u 67% leczonych (w grupie aplikującej na skórę placebo – u 41%) [25];
- lekami biologicznymi – acytretyna nie jest preparatem immunosupresyjnym, dlatego teoretycznie może być stosowana w połączeniu z lekami biologicznymi; Gisondi i wsp. przeprowadzili kontrolowane, zaślepione badanie kliniczne z randomizacją w grupie 60 osób z łuszczycą plackowatą, w którym porównywali skuteczność monoterapii za pomocą etanerceptu (w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu) lub acytretyny (0,4 mg/kg m.c./dobę) z terapią skojarzoną tymi preparatami (etanercept – 25 mg raz w tygodniu + acytretyna – 0,4 mg/kg m.c./dobę); w 24. tyg. leczenia PASI 75 osiągnęło odpowiednio 45%, 30% i 44% pacjentów [26]; znakomite efekty uzyskano także u 7 chorych na łuszczycę zwyczajną leczonych infliksymabem i acytretyną [27].

Ogólne zasady terapii Re-PUVA i Re-UVB polegają na włączeniu acytretyny w dawce 50 mg/dobę na ok. 2 tyg., a następnie jej zmniejszeniu, zwykle do 25 mg/dobę i dołączeniu metody PUVA lub promieniowania UVB. Z kolei u pacjentów, u których leczenie metodą PUVA lub UVB nie przynosi spodziewanych wyników, można dołączyć acy-

tretynę w dawce 25 mg/dobę po 1–2 tyg. od zredukowania dawki promieniowania o 30–50%. Zastosowanie Re-PUVA lub Re-UVB pozwala więc na zmniejszenie ogólnej dawki acytretyny (lepsza tolerancja leczenia), promieniowania UV (mniejsze ryzyko odległych działań niepożądanych) oraz skrócenie czasu terapii. Do leczenia ogólnego retinoidami można dołączyć inne preparaty miejscowe (kortykosteroidy, cygnolinę), zachowując jednak dużą ostrożność ze względu na ścieżenie skóry.

Nie zaleca się natomiast łączenia acytretyny z następującymi lekami:

- metotreksatem – w piśmiennictwie istnieją opisy pojedynczych przypadków wystąpienia toksycznego zapalenia wątroby po łącznym stosowaniu metotreksatu i etretynatu [28];
- cyklosporyną – w metabolizmie obu tych preparatów bierze udział cytochrom P-450, a zatem leczenie nimi powinno być prowadzone naprzemiennie (najpierw podaje się cyklosporynę, następnie w terapii podtrzymującej acytretynę), przez mniej niż 1 rok [29].

Erytrodermia łuszczykowa

Skuteczność w monoterapii

Podstawową zasadą terapii jest rozpoczynanie leczenia od małych dawek acytretyny, zwykle 10–30 mg, które z reguły są wystarczające do uzyskania remisji.

Skuteczność w terapii skojarzonej

Niekiedy wykorzystuje się metodę Re-PUVA lub Re-UVB, podobnie jak w łuszczyce zwyczajnej, ale stosując mniejsze dawki retinoidu i promieniowania UV.

Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp

Skuteczność w monoterapii

Istotnie wyższą skuteczność acytretyny vs placebo w leczeniu łuszczyki krostkowej dłoni i stóp wykazano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją. W pierwszym z nich po 4 tyg. terapii tym retinoidem w dawce 50 mg/dobę uzyskano 5-krotne zmniejszenie liczby wykwitów chorobowych (w grupie placebo – 1,4-krotne) [30]. Podobne efekty kliniczne obserwowano również w drugim badaniu, w którym dodatkowo wykazano, że skuteczność acytretyny jest porównywalna z uzyskiwaną po stosowaniu etretynatu [31].

Skuteczność w terapii skojarzonej

Zazwyczaj stosuje się połączenie z miejscowymi naświetlaniami PUVA (PUVA-soak), uzyskując wybitną poprawę kliniczną.

Podsumowując – monoterapia acytretyną skutecznie hamuje proces chorobowy u osób z łuszczyką krostkową

dłoni i stóp, ale utrzymanie uzyskanej remisji wymaga ciągłego przyjmowania retinoidu w dużych dawkach (50 mg/dobę). Również podczas stosowania terapii łączonych czas utrzymywania się poprawy klinicznej jest trudny do przewidzenia, niekiedy zaostrenia obserwuje się jeszcze w trakcie aktywnie prowadzonego leczenia.

Łuszczyca krostkowa uogólniona

Skuteczność w monoterapii

U dużej grupy pacjentów monoterapia z zastosowaniem acytretyny pozwala na uzyskanie całkowitej remisji klinicznej, a zahamowanie wysiewu nowo zdiagnozowanych zmian często można zaobserwować już w ciągu kilkadziesiąt godzin. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 50 mg/dobę, terapia zwykle trwa 1–4 mies. [32].

Łuszczyca stawowa

Skuteczność w monoterapii

Leczenie rozpoczyna się od maksymalnych dawek retinoidu, które następnie można zmniejszyć do 0,2–0,3 mg/kg m.c./dobę, jest ono zwykle długotrwałe.

Skuteczność w terapii skojarzonej

Najczęściej stosuje się metodę Re-PUVA.

Kliniczne zastosowanie acytretyny w innych schorzeniach dermatologicznych

Zapobieganie rozwojowi nieczerniakowych raków skóry u biorców przeszczepów

Liczne obserwacje (w tym 3 badania kliniczne z randomizacją) wskazują, że stosowanie acytretyny u biorców przeszczepów zapobiega rozwojowi raków skóry (zarówno kolczystokomórkowych, jak i podstawnokomórkowych). W jednym badaniu klinicznym z randomizacją acytretynę podawano w dawce 30 mg/dobę przez 6 mies. 44 pacjentom po przeszczepach organów litych, w drugim w dawce 25 mg/dobę przez 12 mies. 23 chorym po przeszczepach nerki. W obu badaniach częstość rozwoju raków skóry była istotnie mniejsza niż u osób, którym po przeszczepie narządów nie podawano acytretyny [40]. U 26 pacjentów biorących udział w trzecim badaniu nie obserwowano takiej zależności, widoczna była natomiast regresja zmian o charakterze rogowacenia słonecznego (acytretynę stosowano w dawce 0,2–0,4 mg/kg m.c./dobę) [33].

Rybia łuska wrodzona

W badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 29 dzieci z różnymi postaciami rybiej łuski wrodzonej, acytretyna w dawce do 0,5 mg/kg m.c./dobę okazała się bardzo skuteczna (tylko u 3 dzieci obserwowano niewielką popra-

wę kliniczną) i stosunkowo bezpieczna (wśród najczęściej obserwowanych działań niepożądanych wymieniano suchość skóry i błon śluzowych oraz niewielkie zwiększenie stężenia triglicerydów i poziomu prób wątrobowych) [34]. Podobne rezultaty uzyskano także w innym badaniu, w którym acytretyną leczono 33 pacjentów (21 dorosłych i 12 dzieci) z powodu ciężkich zaburzeń rogowacenia: różnych postaci rybiej łuski wrodzonej, rogowca dłoni i stóp lub choroby Dariera (czas terapii wynosił 4 mies.) [35].

Rogowiec dłoni i podeszew

Badania, przeprowadzone jednak w grupach z małą liczbą pacjentów, potwierdzają skuteczność acytretyny w terapii różnych odmian rogowca dłoni i podeszew, np. zespołu Vohwinkela, punktowego rogowca dłoni i stóp, rogowca epidermolitycznego czy zespołu Papillona-Lefèvre'a [36, 37].

Choroba Dariera

Skuteczność acytretyny w leczeniu choroby Dariera potwierdziło badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone przez Christophersona i wsp., w którym wykazano, że efekty kliniczne uzyskane podczas jej stosowania są porównywalne z tymi po etretynacie [38]. Na podstawie innych dostępnych w piśmiennictwie badań wydaje się, że u osób z chorobą Dariera acytretyna jest skuteczna już w dawce 10–25 mg/dobę [39].

Łupież czerwony mieszkowy

U osób z łupieżem czerwonym mieszkowym (*pityriasis rubra pilaris* – PRP) acytretynę stosuje się zazwyczaj w dawce 25–35 mg/dobę, a leczenie powinno być prowadzone przez wiele miesięcy (nawet do 40 mies.), z czym łączy się niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Podejmowane są również próby stosowania u tych chorych terapii Re-PUVA i Re-UVB.

Skuteczność acytretyny u pacjentów z PRP potwierdza retrospektywne badanie kliniczne, w którym u 9 osób leczonych acytretyną w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę przez ok. 19 mies. uzyskano całkowitą lub znaczną poprawę kliniczną; nie obserwowano poważniejszych działań niepożądanych [40].

Liszaj płaski

W badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez Laurberga i wsp. znaczną poprawę kliniczną uzyskano u 64% osób z liszajem płaskim (*lichen planus* – LP) przyjmujących acytretynę w dawce 30 mg/dobę (vs 13% w grupie placebo) [41]. Skuteczność acytretyny w terapii LP potwierdza również metaanaliza dokonana przez Cribiera i wsp. (uwzględniono w niej grupę 86 pacjentów z LP) [42]. Terapia ta wydaje się szczególnie korzystna u osób z przerostą postacią LP.

Postać ogniskowa tocznia rumieniowatego

W jednym z badań klinicznych z randomizacją, w którym wzięto udział 58 pacjentów z postacią ogniskową tocznia rumieniowatego, porównywano skuteczność acytretyny (w dawce 50 mg/dobę przez 8 tyg.) z hydrochlorochiną (400 mg/dobę). Poprawę kliniczną obserwowano u 46% osób leczonych retinoidem oraz u 50% chorych z grupy otrzymującej hydrochlorochinę. Działania niepożądane częściej stwierdzano u pacjentów otrzymujących acytretynę (u 4 trzeba było nawet przerwać leczenie) [43]. W innym badaniu klinicznym acytretyna okazała się skuteczna u 15 z 20 zakwalifikowanych do badania osób z tą postacią tocznia.

Liszaj twardzinowy

Skuteczność acytretyny (w dawce 20–30 mg/dobę) w terapii liszaja twardzinowego wykazano w badaniu klinicznym z randomizacją, w którym wzięto udział 78 pacjentów [44].

Inne schorzenia

W piśmiennictwie dostępne są opisy pojedynczych badań klinicznych wskazujących na korzystne działanie acytretyny także w przypadku hiperkeratotycznego wyprysku rąk (jedno badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w grupie liczącej 29 pacjentów) [45], ziarniniaka grzybiastego [1], brodawek wirusowych (w jednym z badań uzyskano ustąpienie zmian u 16 z 20 dzieci poddanych terapii za pomocą tego retinoidu) [46] oraz u pacjentów z kłykciami olbrzymimi Buschkego-Loewensteina czy *epidermodysplasia verruciformis* (w obu ostatnich przypadkach jako terapii adiuwantowej) [47].

Przeciwwskazania do stosowania acytretyny

Przeciwwskazaniami do stosowania acytretyny są: ciąża, laktacja, brak zgody pacjentki na stosowanie skutecznej antykoncepcji, ciężkie uszkodzenie wątroby lub nerek oraz znaczna hiperlipidemia.

Zalecane badania przed włączeniem terapii acytretyną

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na teratogenne działanie acytretyny, należy się upewnić, że pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji, od 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, podczas całego okresu terapii oraz przez 2 lata po jej zakończeniu (podpisanie oświadczenia). W Stanach Zjednoczonych rekomenduje się stosowanie antykoncepcji do 3 lat po ukończeniu leczenia [48]. Skuteczną antykoncepcję powinny także stosować kobiety z niepłodnością w wywiadzie. Terapię można rozpocząć dopiero w 2.–3. dniu następnej, normalnej menstruacji po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji.

Jednocześnie 2 tyg. przed włączeniem leczenia należy wykluczyć ciążę przez uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii konieczne trzeba wykonać następujące badania: morfologia krwi obwodowej, wskaźniki czynności wątroby (stężenia transaminaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej), stężenia glukozy, mocznika, kreatyniny oraz pełny lipidogram (z oznaczeniem frakcji HDL i LDL cholesterolu) [1].

Zalecenia postępowania podczas terapii acytretyną

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym obowiązuje zakaz spożywania alkoholu w trakcie terapii acytretyną i przez 2 mies. po jej zakończeniu (ryzyko powstania etretynatu). Należy stosować skuteczną antykoncepcję i wykonywać testy ciążowe co miesiąc w trakcie całego leczenia.

U wszystkich pacjentów trzeba wykonywać badania laboratoryjne (próby wątrobowe, lipidogram, stężenie glukozy) co 2–4 tyg. (przez pierwsze 2 mies.), a następnie co 3 mies., jeśli nie ma odchyłeń od normy [1]. Leczenie należy przerwać, jeżeli: aktywność transaminaz zwiększy się 3-krotnie powyżej górnej granicy normy, stężenie cholesterolu jest większe niż 300 mg/dl lub przy stężeniu triglicerydów powyżej 500 mg/dl (ryzyko rozwoju ostrego zapalenia trzustki). Osoby z cukrzycą, chorobą alkoholową, zaburzeniami metabolizmu lipidów w wywiadzie lub rodzinie powinny być częściej monitorowane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia hipertriglicydemii. Należy unikać lub zachować szczególną ostrożność podczas stosowania acytretyny jednocześnie z następującymi lekami: metotreksat (potencjalnie szkodliwy wpływ na wątrobę), tetracykliny (ryzyko wystąpienia rzekomego guza mózgu), fenytoina (acytretyna zmniejsza jej zdolność wiązania się z białkami), leki przeciwcukrzycowe (ryzyko rozwoju hipoglikemii – retinoidy mogą zwiększać wrażliwość na insulinę; konieczność częstych pomiarów stężenia glukozy, zwłaszcza w początkowym okresie terapii), glikokortykosteroidy (niebezpieczeństwo wystąpienia hiperlipidemii), minitabletki gestagenne (acytretyna zmniejsza ich skuteczność) oraz preparaty witaminy A lub inne leki z grupy retinoidów (ryzyko rozwoju hiperwitaminy A). Pacjenci w trakcie terapii acytretyną i przez rok po jej zakończeniu nie mogą być honorowymi dawcami krwi. Należy unikać spożywania alkoholu (zaburza on bowiem gospodarkę lipidową i prowadzi do wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych). Powinno się ograniczyć ekspozycję na promieniowanie UV (zalecenie to nie wynika z fotouczulających właściwości leku, ale podyktowane jest ścieczeniem skóry obserwowanym podczas terapii retinoidami). Należy unikać wykonywania zabiegów laserowych oraz woskowania jako metody depilacji (ścieczenie i zwiększona uciążliwość skóry). Powinno się stosować specjalne szminki natłuszczające wargi oraz

emolienty do ciała. Ze względu na możliwość wystąpienia suchości spojówek, pacjenci nie powinni nosić szkieł kontaktowych. Nie zaleca się stosowania acytretyny u dzieci. Jeżeli w szczególnych przypadkach (nieskuteczność innych metod) zostanie podjęta terapia tym retinoidem, należy kontrolować parametry wzrostu i kostnienia. U dzieci poniżej 12. roku życia lek ten zwykle stosuje się w dawce 0,5 mg/kg m.c. (całkowita dawka nie powinna przekraczać 35 mg/dobę).

Działania niepożądane podczas stosowania acytretyny

Teratogenność

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z leczeniem wszystkimi retinoidami, w tym acytretyną, jest teratogenność (wg klasyfikacji FDA dotyczącej leków stosowanych w ciąży należy ona do kategorii X). Stosowanie leku w ciąży może prowadzić do rozwoju wad wrodzonych płodu, samoistnego poronienia lub porodu przedwczesnego.

Do wad obserwowanych w embriopatii retinoidowej (*retinoic acid embryopathy*) należą: wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, małogłowie), wady dotyczące ucha zewnętrznego (wrodzony brak małżowiny usznej, brak lub niedorozwój przewodów słuchowego zewnętrznego), układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki przegród serca), oczu (małococze), szkieletu, twarzoczaszki oraz nieprawidłowości grasicy i przytarczyc [49].

Nie opisano dotychczas typowych poretinoidowych uszkodzeń płodu, gdy acytretynę stosował ojciec dziecka [50].

Objawy skórno-śluzówkowe

Są one najczęściej spotykane i bardzo uciążliwe dla pacjentów. Zalicza się do nich: suchość skóry i błon śluzowych; rumień (zwłaszcza twarzy); ścieczenie skóry i jej zwiększoną uciążliwość (u 50–75% chorych już w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii, najwyraźniej w obrębie dłoni i podeszew; niekiedy może im towarzyszyć poronny objaw podobny do objawu Nikolskiego); ogniska o charakterze rumieniowo-żółtaczającym i średnicy do kilku centymetrów, zlokalizowane zazwyczaj na grzbietowych powierzchniach przedramion i rąk (*retinoid dermatitis*); nadmierne pocenie się; zapalenie błon śluzowych nosa (*rhinitis sicca*); krwawienia z nosa i niekiedy ze śluzówki odbytu; zapalenie powiek i spojówek; zapalenie czerwieńni wargowej (*cheilitis*); zmiany w obrębie płytek paznokciowych, które stają się kruche i miękkie (nawet u 25–50% pacjentów); zanokcice; niekiedy obserwuje się rozrost tkanki ziarniniakowej przypominający *granuloma pyogenicum* (zwykle w obrębie wałów paznokciowych paluchów stóp); wypadanie włosów (nawet 50–75% leczonych acytretyną, częściej występuje u kobiet; po zaprzestaniu tera-

pii zwykle obserwuje się odrost włosów) [51, 52]. Ponadto w trakcie pierwszych 4 tyg. terapii acytretyną u niektórych chorych może dojść do zaostrzenia zmian łuszczycowych, co często (choć nie niesłusznie) zniechęca do jej kontynuowania.

Należy podkreślić, że powyższe objawy zależą od dawki. Przy znacznym ich nasileniu często wystarcza zmniejszenie dawki acytretyny.

Wpływ na wątrobę i gospodarkę lipidową

Przebiegiem zwiększenia wartości parametrów wątrobowych obserwuje się u ok. 15% chorych leczonych tym retinoidem. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w trakcie których u pacjentów przyjmujących acytretynę przez 2 lata wykonywano biopsję wątroby (grupa badana liczyła 83 osoby), nie wykazano, aby terapia ta wiązała się z ryzykiem rozwoju trwałego uszkodzenia wątroby [53].

Acytretyna wpływa również na gospodarkę lipidową. Hipertriglicerydemia występuje u 25–50% leczonych. Hipercholesterolemię stwierdza się natomiast u 10–30% pacjentów (typowe jest zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu oraz zmniejszenie frakcji HDL cholesterolu). Zaburzenia te częściej występują u osób obciążonych takimi czynnikami ryzyka, jak: cukrzyca, otyłość, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów czy hiperlipidemia w wywiadzie lub rodzinie [54]. U osób z dużym stężeniem triglicerydów i/lub cholesterolu zaleca się następującą dietę: spożywanie pokarmów bogatych w błonnik, naturalnych steroli zawartych w orzechach i olejach roślinnych, ryb (łosoś, sardynki, śledź, makrela), ograniczenie mięsa do drobiu i cielęciny, zmniejszenie spożycia węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym (słodycze, białe pieczywo) oraz zakaz picia alkoholu. Zmiana sposobu żywienia umożliwia redukcję frakcji LDL cholesterolu nawet o 20–30%.

Należy zaznaczyć, że wartości zarówno prób wątrobowych, jak i stężeń triglicerydów i cholesterolu wracają do wyjściowych zwykle po 4–8 tyg. od odstawienia acytretyny.

Zmiany kostne

W trakcie leczenia acytretyną może dojść do rozwoju rozsianych zwapnień więzadeł i nawarstwień kostnych w kręgach. Najczęściej pojawiają się one w obrębie więzadła przedniego szyjnego lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa (zespół DISH – *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*). Opisywano jednak również zwapnienia ścięgna piętowego Achillesa, guzowatości kości piszczelowej oraz rozwój ostrogi piętowej [55]. Według części autorów ryzyko wystąpienia zespołu DISH zależy od czasu terapii i dawki leku, nie wszystkie badania potwierdzają jednak istnienie takiej zależności [56]. Z tego względu nie należy rutynowo wykonywać kontrolnych badań radiologicznych, nawet u pacjentów leczonych acytretyną przez długi czas [1]. Badania mające na celu wykrycie ewentualnych zabu-

rzeń kostnienia należy przeprowadzić u tych chorych, u których występują nietypowe objawy mięśniowo-szkieletowe.

Dużą ostrożność należy zachować podczas stosowania acytretyny u dzieci, opisywano bowiem pojedyncze przypadki zaburzeń kostnych podczas długotrwałej terapii etretynatem (w tym przedwczesnego zarastania nasad kości długich, hiperostozy w obrębie szkieletu, zwapnień pozakostnych oraz u jednego dziecka osteopenii i patologicznych złamań). Jednocześnie należy podkreślić, że w badaniu, w którym monitorowano 42 dzieci leczonych retinoidami przez ponad 11 lat, nie wykazano występowania zaburzeń kostnych [57].

Inne działania niepożądane

Wśród innych działań niepożądanych należy wymienić: bóle mięśniowe i stawowe, świąd skóry, drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy, uczucie zmęczenia, senność, złe samopoczucie, nudności oraz bardzo rzadko obserwowany łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego – rzekomy guz mózgu (objawy: ból głowy, nudności, wymioty i zaburzenia widzenia; w piśmiennictwie opisano 1 przypadek wystąpienia tego zaburzenia po acytretynie) [58].

Chociaż eksperymenty na doświadczalnych myszach wskazywały, że acytretyna prowadzi do wydużenia procesu gojenia się ran, nie potwierdziły tego obserwacje u ludzi. Nie ma więc konieczności odstawiania leczenia przed zabiegiem chirurgicznym [59].

Podsumowanie

Włączenie acytretyny należy rozważyć u osób z łuszczycą krostkową (zarówno uogólnioną, jak i dłoni i stóp) oraz erytrodermią łuszczycową. W przypadku łuszczycy zwyczajnej wskazane jest leczenie skojarzone, np. z naświetlaniami promieniowaniem UV. Stwierdzono ponadto korzystne działanie tego retinoidu w łuszczycy stawowej.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg/dobę (niezależnie od masy ciała), co pozwala na ograniczenie występowania działań niepożądanych (lepsza tolerancja leczenia) i zapewnia większe bezpieczeństwo w trakcie zarówno krótkotrwałej, jak i długotrwałej terapii.

Piśmiennictwo

- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010; 162: 952-63.
- Sbidian E, Maza A, Montaudie H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 28-33.
- Zheng ZS, Polakowska R, Johnson A, et al. Transcriptional control of epidermal growth factor receptor by retinoic acid. *Cell Growth Differ* 1992; 3: 225-32.

4. Imcke E, Ruszczak Z, Mayer-da Silva A, et al. Cultivation of human dermal microvascular endothelial cells in vitro: immunocytochemical and ultrastructural characterization and effect of treatment with three synthetic retinoids. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 149-57.
5. Becherel PA, Mossalayi MD, LeGoff L, et al. Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* 1994; 344: 1570-1.
6. McNamara PJ, Jewell RC, Jensen BK, et al. Food increases the bioavailability of acitretin. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 1051-5.
7. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 25-33.
8. Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 38-62.
9. Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. *Pharmacol Ther* 1989; 40: 1-27.
10. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, et al. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 623-7.
11. Schmitt-Hoffmann AH, Dittrich S, Saulnier E, Schenk P. Mechanistic studies on the ethyl-esterification of acitretin by human liver preparations in vitro. *Life Sci* 1995; 57: 407-12.
12. Larsen FG, Steinkjer B, Jakobsen P, et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164-9.
13. Laugier JP, de Sousa G, Bun H, et al. Acitretin biotransformation into etretinate: role of ethanol on in-vitro hepatic metabolism. *Dermatology* 1994; 188: 122-5.
14. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088-93.
15. Magis NL, Blummel JJ, Van De Kerkhof PC, et al. The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin: a follow up of actual use. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 517-21.
16. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 681-6.
17. 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.
18. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis – results of a Nordic multicenter study. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 35-40.
19. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, et al. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO-1670). *Br J Dermatol* 1987; 117: 333-41.
20. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 655-62.
21. 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.
22. 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.
23. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, et al. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 591-4.
24. Lebwahl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
25. Van De Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 84-9.
26. Gisondi P, del Giglio M, Cotena C, et al. 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.
27. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al. Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 654-6.
28. Harrison PV, Peat M, James R, Orrell D. Methotrexate and retinoids in combination for psoriasis. *Lancet* 1987; ii: 512.
29. Kuijpers ALA, Van Dooren-Geebe RJ, Van De Kerkhof PCM. Failure of combination therapy with acitretin and cyclosporin A in 3 patients with erythrodermic psoriasis. *Dermatology* 1997; 194: 88-90.
30. Schroder K, Zaun H, Holzmann H, et al. Pustulosis palmoplantaris. Clinical and histological changes during etretin (acitretin) therapy. *Acta Derm Venereol* 1989; 146: 111-6.
31. Lassus A, Geiger JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1988; 119: 755-9.
32. Roenigk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S18-21.
33. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152: 518-23.
34. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, et al. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 982-6.
35. Kullavanijaya P, Kulthanan K. Clinical efficacy and side effects of acitretin on the disorders of keratinization: a one-year study. *J Dermatol* 1993; 20: 501-6.
36. Al-Mutairi N, Joshi A, Nour-Eldin O. Punctate palmoplantar keratoderma (Buschke-Fischer-Brauer disease) with psoriasis: a rare association showing excellent response to acitretin. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 627-34.
37. Erkek E, Erdogan S, Tuncel F, et al. Type I hereditary punctate keratoderma associated with widespread lentigo simplex and successfully treated with low-dose oral acitretin. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1076-7.
38. Christophersen J, Geiger JM, Danneskiold-Samsøe P, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of Darier's disease. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 150-2.
39. Van Dooren-Greebe RJ, Van De Kerkhof PC, Happle R. Acitretin monotherapy in Darier's disease. *Br J Dermatol* 1989; 121: 375-9.
40. Chapalain V, Beylot-Barry M, Doutre MS, et al. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. *J Dermatol Treat* 1999; 10: 113-7.
41. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 434-7.
42. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus: an evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-30.
43. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 897-902.
44. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the

- vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 225-31.
45. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menné T, et al. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 353-5.
 46. Gelmetti C, Cerri D, Schiuma AA, et al. Treatment of extensive warts with etretinate: a clinical trial in 20 children. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 254-8.
 47. Irajji F, Faghihi G. Epidermodysplasia verruciformis: association with isolated IgM deficiency and response to treatment with acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 41-3.
 48. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-74.
 49. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
 50. Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (Neotigason/Soriatane)? *Dermatology* 2002; 205: 105-7.
 51. Gollnick HP. Oral retinoids – efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 6-17.
 52. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53: 358-88.
 53. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 584-8.
 54. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum-lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 300-5.
 55. Rood MJ, Lavrijsen SP, Huizinga TW. Acitretin-related ossification. *J Rheumatol* 2007; 34: 837-8.
 56. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, De Boo T, 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.
 57. Paige DG, Judge MR, Shaw DG, et al. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992; 127: 387-91.
 58. Starling J, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 690-6.
 59. Tan SR, Tope WD. Effect of acitretin on wound healing in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 667-73.