

# Acytretyna w terapii łuszczycy – zalecane schematy postępowania

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 2012; XXIX, 2: 104–113

## Streszczenie

Acytretyna jest syntetycznym retinoidem, aktywnym metabolitem etretynatu. Charakteryzuje się bardzo korzystnymi właściwościami farmakologicznymi – jej okres półtrwania wynosi około 2 dni, ma prawie 50-krotnie mniejszą od etretynatu lipofilność, a jej skuteczność w terapii łuszczycy jest porównywalna ze skutecznością etretynatu. Mechanizm działania acytretyny nie został do końca poznany. Wiadomo jednak, że prowadzi ona do normalizacji wszystkich procesów typowych dla zmian łuszczycowych. W opracowaniu omówiono szczegółowo wskazania do stosowania acytretyny, jej skuteczność w monoterapii i terapii skojarzonej, zasady terapii naprzemiennych, a także najczęstsze działania niepożądane w trakcie leczenia. Przedstawiono ponadto najważniejsze zalecenia, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem terapii, w trakcie i po jej zakończeniu.

**Słowa kluczowe:** acytretyna, łuszczycyca, skuteczność, terapia skojarzona, terapia naprzemienna.

## Wstęp

Retinoidy są grupą naturalnych i syntetycznych analogów witaminy A, wśród których można wyróżnić 3 generacje: 1. – retinoidy naturalne, monoaromatyczne (retinol, tretinoina, izotretinoina, alitretinoina), 2. – retinoidy syntetyczne, monoaromatyczne (etretynat, acytretyna), oraz 3. – retinoidy syntetyczne, poliaromatyczne (bekсарoten oraz inne aplikowane miejscowo) [1, 2].

W terapii łuszczycy zaleca się stosowanie etretynatu lub acytretyny, izotretinoina natomiast nie jest rekomendowana ze względu na mniejszą skuteczność w leczeniu tego schorzenia [3]. Bekсарoten również na razie nie znalazł praktycznego zastosowania w terapii łuszczycy (podstawowym wskazaniem dla tego leku są chłoniaki skóry).

Należy zaznaczyć, że pierwsze doniesienia na temat korzystnego oddziaływania etretynatu u pacjentów z łuszczycą pochodzą z 1975 roku [4]. Główne ograniczenie jego stosowania wynikało z długiego czasu półtrwania (około 120 dni) oraz działania teratogennego. Włączenie etretynatu u kobiet w wieku rozrodczym wiązało się z koniecznością długotrwałego stosowania skutecznej antykoncepcji. Z tego względu w latach 80. ubiegłego wieku rozpoczęto badania nad nową pochodną etretynatu – acytretyną. Charakteryzuje się ona blisko 50-krotnie mniejszą od etretynatu lipofilnością oraz znacznie krótszym

okresem półtrwania (około 2 dni) [5, 6]. Od 1997 roku acytretyna (w Polsce znana pod nazwą handlową Neotigason) praktycznie zastąpiła na świecie etretynat. Niestety, istnieją dowody, że może ona ulegać zwrotnej konwersji do etretynatu, zwłaszcza po spożyciu alkoholu (ryc. 1).

## Mechanizm działania

Mechanizm działania acytretyny nie do końca poznany przedstawiono na rycinie 2. [6]. Należy zaznaczyć, że ten retinoid prowadzi do normalizacji wszystkich procesów typowych dla zmian łuszczycowych, a więc:

- zmniejsza nadmierną proliferację keratynocytów oraz ich nieprawidłowe różnicowanie;
- ogranicza gromadzenie nacieku zapalnego poprzez hamowanie: chemotaksji leukocytów wielojądrowych z naczyń krwionośnych do naskórki łuszczycowego oraz uwalniania mediatorów zapalnych przez neutrofile;
- wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na cyklooksygenazę i lipooksygenazę, a tym samym na metabolizm produktów kwasu arachidonowego;
- ma właściwości immunomodulujące oraz hamuje procesy angiogenezy [zarówno w mechanizmie bezpośrednim – poprzez zmniejszenie migracji komórek śródbłonna i tworzenie nowych naczyń, jak i pośrednim – przez ograniczenie produkcji śródbłonkowego czynnika

---

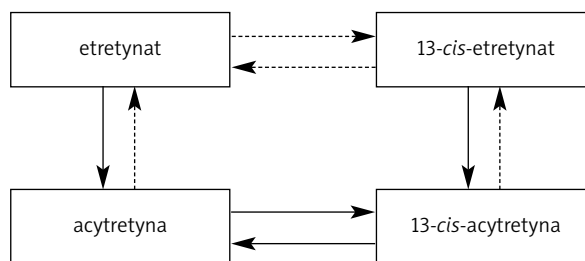
**Adres do korespondencji:** lek. Marta Pastuszka, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 651 10 72, e-mail: marta14-09@o2.pl

wzrostu naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) przez ludzkie keratynocyty [7, 8];

- jest inhibitorem syntezy interleukiny 6 (IL-6), cytokiny będącej jednym z niezbędnych czynników w procesie różnicowania limfocytów T subpopulacji Th0 w Th17 [9, 10].

### Ogólne właściwości farmakologiczne

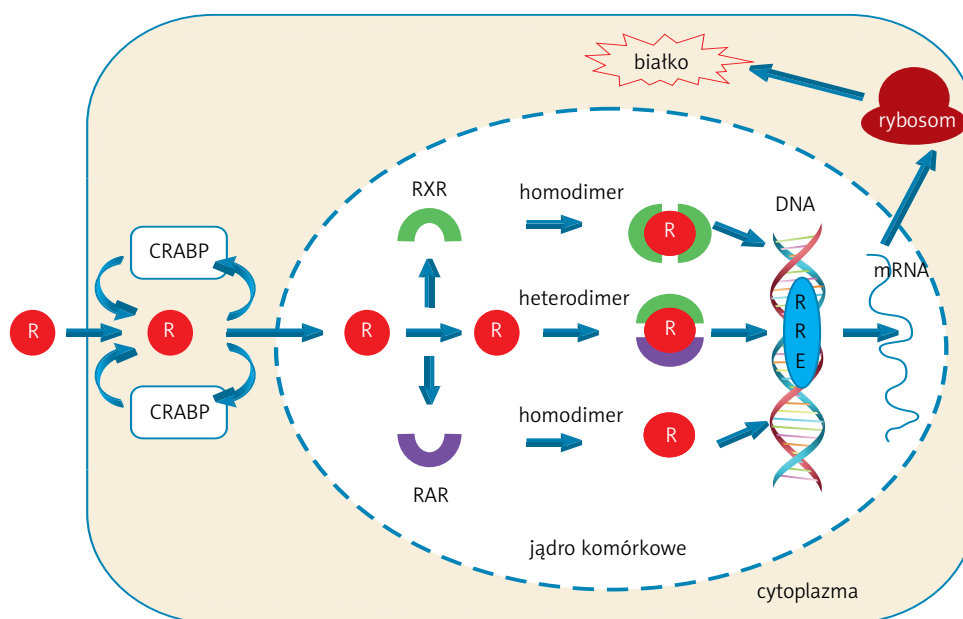
Masa molowa acetyretyny wynosi 326 g/mol (etretynatu – 354 g/mol). W ponad 99% wiąże się ona z białkami osocza, a główną frakcją transportującą ten retinoid są albuminy (w przypadku etretynatu są to zarówno albuminy, jak i lipoproteiny) [11]. Biodostępność podawanej doustnie acetyretyny wynosi (według różnych źródeł) od 36% do 95% (etretynatu od 30% do 70%) i 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. Maksymalne stężenie acetyretyny w surowicy (po jej podaniu doustnym) stwierdza się po 4 godzinach. Acetyretyna cechuje się blisko 50-krotnie mniejszą lipofilnością niż etretynat [12]. Nie kumuluje się w tkance tłuszczowej,



**Rycina 1.** Schemat wzajemnych przemian acetyretyny i etretynatu

co z kolei przekłada się na znacznie krótszy okres jej półtrwania (etretynat odkłada się w tkance tłuszczowej i ulega z niej powolnemu uwalnianiu) [13]. Okres półtrwania acetyretyny wynosi około 2 dni, natomiast etretynatu 80–175 dni [14]. Jest ona 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*-acetyretyna [15].

Na podstawie licznych badań wykazano, że acetyretyna może ulegać zwrotnej konwersji do etretynatu, zwłaszcza po spożyciu alkoholu. Wykazano istnienie korelacji między ilością spożytego alkoholu a stężeniem etretyna-



### Rycina 2. Mechanizm działania acetyretyny

Acetyretyna, podobnie jak inne retinoidy, wiąże się w komórce ze specyficznym nośnikiem białkowym – CRABP (*cellular retinoic acid binding protein*). Wyróżnia się dwa podtypy omawianego białka nośnikowego – CRABP I i II. W naskórku pacjentów z łuszczycą przeważa ekspresja CRABP II. Następnie acetyretyna jest transportowana do jądra komórkowego, gdzie aktywuje specyficzne receptory RARs (*retinoic acid receptors*) oraz RXRs (*retinoid X receptors*). Receptory te wykazują podobieństwo w budowie do receptorów dla glikokortykosteroidów i hormonów tarczycy. Występują one w komórkach naskórka, gruczołach łojowych, mieszków włosowych oraz układu immunologicznego i 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 transkrypcji tych genów

R – acetyretyna, DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy, mRNA – matrycowy kwas rybonukleinowy

tu w surowicy. Nie stwierdzono natomiast zależności między długością leczenia (a zatem i łączną dawką leku) a wykrywalnością etretynatu [16]. Na podstawie badań chromatograficznych wykazano, że opisana powyżej przemiana dotyczy tylko acytretyny, a nie jej głównego metabolitu – 13-*cis*-acytretyny.

Lek przenika przez łożysko oraz jest wydalany wraz z mlekiem. Na podstawie eksperymentów na zwierzętach doświadczalnych oszacowano, że dawka acytretyny, jaką otrzymywałby noworodek karmiony piersią przez matkę przyjmującą ten preparat, wynosi około 50 µg/dobę [17]. Acytretyna nie wpływa na metabolizm endogennej witaminy A w skórze. Po zaprzestaniu podawania jest ona szybko eliminowana z naskórka, w wyniku czego już w ciągu kilku dni obserwuje się ustępowanie skórno-słuzówkowych objawów niepożądanych [18].

### Acytretyna w monoterapii – zalecane dawkowanie oraz skuteczność

Monoterapia acytretyną jest wybitnie skuteczna w łuszczycy krostkowej, bardzo skuteczna w erytrodermii łuszczycowej oraz umiarkowanie skuteczna w łuszczycy

pospolitej. Wniosek ten jest oparty na licznych badaniach klinicznych.

Istotnie większą skuteczność acytretyny vs placebo w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp wykazano w 2 klinicznych badaniach z randomizacją. W pierwszym z nich po 4 tygodniach terapii tym retinoidem (w dawce 50 mg/dobę) uzyskano 5-krotne zmniejszenie liczby zmian skórnych (w grupie placebo – 1,4-krotne) [19]. Podobne rezultaty obserwowano również w drugim badaniu, w którym dodatkowo wykazano, że skuteczność acytretyny jest porównywalna ze skutecznością etretynatu [20].

Efekty kliniczne po zastosowaniu acytretyny w terapii łuszczycy pospolitej w porównaniu z placebo oceniano natomiast w 4 badaniach z randomizacją oraz w 1 otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym; w porównaniu z etretynatem – również w 4 badaniach z randomizacją. Warto przytoczyć wyniki choćby kilku z nich.

Murray i wsp. wykazali, że po 12 miesiącach terapii acytretyną w dawce od 25 mg do 50 mg PASI 50 osiągnęło 76% pacjentów, a PASI 75 – 46% [21]. Podobne rezultaty uzyskali również Kragbelle i wsp., którzy po 12 tygodniach podawania tego leku w średniej dawce 40 mg/dobę PASI 50 odnotowali u 85% chorych, a PASI 75 – u 52% [22].

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące dawkowania acytretyny stosowanej w monoterapii

<b>Łuszczycza plackowata</b>		
dawka początkowa (stosowana zazwyczaj przez 4 tygodnie): 0,3–0,5 mg/kg m.c./dobę, zwykle 10–25 mg/dobę	dawka terapeutyczna (dawkę początkową zwiększa się zazwyczaj co 2 tygodnie, w ciągu 2 kolejnych miesięcy leczenia): 0,5–0,8 mg/kg m.c./dobę, zwykle do 50 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkę terapeutyczną ustala się z reguły na takim poziomie, aby u chorego występowała suchość i niewielkie złuszczenie naskórka w obrębie czerwieni wargowej</li> <li>skuteczność terapii ocenia się zwykle po 8 tygodniach leczenia</li> <li>monoterapia acytretyną jest umiarkowanie skuteczna w erytrodermii łuszczycowej, często konieczne jest leczenie skojarzone</li> <li>czas terapii – zwykle do 6 miesięcy</li> </ul>
<b>Erytrodermia łuszczycowa</b>		
dawka początkowa: zwykle 10–30 mg/dobę	dawka początkowa jest często wystarczająco skuteczna; w przeciwnym wypadku można ją zwiększyć nawet do 50 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia acytretyną jest bardzo skuteczna w erytrodermii łuszczycowej</li> <li>czas terapii – zwykle do 6 miesięcy</li> </ul>
<b>Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp</b>		
dawka początkowa: zwykle 50 mg/dobę	niekiedy możliwe jest zmniejszenie dawki do 25 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymanie uzyskanej remisji wymaga ciągłego przyjmowania retinoidu w dużych dawkach (50 mg/dobę); niekiedy zaostrzenia obserwuje się jeszcze w trakcie aktywnie prowadzonej terapii</li> <li>czas terapii – zwykle około 12 miesięcy</li> </ul>
<b>Uogólniona łuszczycza krostkowa</b>		
dawka początkowa: zwykle 50 mg/dobę	dawka podtrzymująca: zwykle 25 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>u dużej grupy pacjentów monoterapia za pomocą acytretyny pozwala na uzyskanie całkowitej remisji klinicznej, a zahamowanie wysiewu świeżych zmian można często zaobserwować już w ciągu kilkudziesięciu godzin</li> <li>czas terapii – zwykle około 1–4 miesięcy</li> </ul>

*Uwaga!* U pacjentów z łuszczycą stawową leczenie acytretyną rozpoczyna się od maksymalnych dawek retinoidu, które następnie można zmniejszyć do 0,2–0,3 mg/kg m.c./dobę. Częściej (ze względu na większą skuteczność) stosuje się jednak metodę Re-PUVA

Z kolei Lassus i wsp. oceniali skuteczność tego retinoidu w zależności od zastosowanej dawki (10 mg, 30 mg lub 50 mg) w grupie 80 pacjentów z łuszczycą. Po 8 tygodniach terapii średnie zmniejszenie wartości wskaźnika PASI wyniosło: w grupie osób otrzymujących acytretynę w dawce 10 mg – 61%, 30 mg – 79%, a 50 mg – 86% (w grupie z placebo – 30%) [23].

Schematy dawkowania acytretyny w poszczególnych postaciach łuszczycy zamieszczono w tabeli 1.

### Terapia skojarzona – acytretyna w połączeniu z innymi lekami systemowymi lub miejscowymi, zalecane schematy oraz skuteczność

W celu uzyskania satysfakcjonujących efektów klinicznych u pacjentów z łuszczycą pospolitą (niekiedy również łuszczycą krostkową dłoni i stóp, erytrodermią łuszczycową czy łuszczycą stawową), często konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego za pomocą acytretyny i fototerapii SUP/PUVA. Takie postępowanie zmniejsza działania niepożądane obu metod oraz zwiększa ich skuteczność. Możliwe jest również łączenie acytretyny z lekami biologicznymi, terapią miejscową pochodnymi witaminy D<sub>3</sub>, kortykosteroidami czy cygnoliną (tab. 2.).

Nie zaleca się natomiast skojarzonego stosowania tego retinoidu z metotreksatem (choć jest ono bardzo skuteczne, a pojedyncze doniesienia z piśmiennictwa nie potwierdzają wzrostu hepatotoksyczności) [24] oraz cyklosporyną (możliwa jest terapia naprzemienna) [25].

Jak zaznaczono wcześniej, gdy monoterapia acytretyną jest nieskuteczna, najczęściej łączy się ją z fototerapią UVB (acytretyna + UVB = Re-UVB) lub też metodą PUVA (acytretyna + PUVA = Re-PUVA), ewentualnie z PUVA-soak w przypadkach łuszczycy krostkowej dłoni i stóp.

Obecnie Re-PUVA wydaje się najskuteczniejszą formą leczenia ciężkich postaci łuszczycy pospolitej. Zapewnia nie tylko istotnie szybsze niż przy monoterapii acytretyną lub PUVA uzyskanie remisji klinicznej (skrócenie czasu leczenia średnio o 18 dni), lecz także zmniejszenie sumarycznej dawki UVA o 30–50% (w porównaniu z dawką kumulacyjną w trakcie stosowania tylko metody PUVA) [30]. Dodatkową korzyść wynikającą z takiego połączenia stanowi przeciwnowotworowe działanie retinoidów. Jest to bardzo istotne, gdyż ryzyko rozwoju nieczerniakowych raków skóry jest duże u osób naświetlanych PUVA.

Dane te potwierdzają wyniki licznych badań klinicznych. Tanew i wsp. obserwowali całkowitą lub znaczącą poprawę kliniczną u 96% pacjentów stosujących metodę Re-PUVA z powodu nasilonej łuszczycy pospolitej (u chorych leczonych jedynie metodą PUVA było to 80%). Autorzy stwierdzili ponadto, że zastosowanie powyższej metody pozwala na zmniejszenie dawki naświetlań o 42% [31]. Podobne rezultaty uzyskali także inni badacze: Sommerburg i wsp. [32], Saurat i wsp. [33], Lauharanta i wsp. [34], Muchenberger i wsp. [35] oraz Nijsten i wsp. [36].

Metodę Re-UVB stosuje się natomiast u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do Re-PUVA, przy

**Tabela 2.** Acytretyna w terapii skojarzonej – rekomendowane połączenia

Rodzaj terapii	Rekomendacja	Uwagi
fototerapia	++	wzrost skuteczności; zmniejszenie kumulacyjnej dawki promieniowania ultrafioletowego (mniejsze ryzyko wystąpienia odległych działań niepożądanych, np. kancerogenezy) oraz dawki acytretyny (lepsza tolerancja leczenia)
cyklosporyna	–	nie ma dowodów wskazujących na wzrost skuteczności; w metabolizmie obu tych preparatów bierze udział cytochrom P-450
metotreksat	–	wzrost hepatotoksyczności; połączenie takie (choć stosowane niezmiernie rzadko) wydaje się bardzo skuteczne w najcięższych przypadkach łuszczycy, zwłaszcza krostkowej i erytrodermicznej; zaleca się wówczas włączenie acytretyny w dawce 25–50 mg/dobę i w razie niepowodzenia terapeutycznego dołączenie metotreksatu w tygodniowych turach 15–20 mg; opisano pojedyncze przypadki wystąpienia toksycznego zapalenia wątroby po łącznym stosowaniu metotreksatu i etretynatu [26]
estry kwasu fumarowego	–	nie ma dowodów wskazujących na wzrost skuteczności
etanercept	+	jedno kliniczne badanie z randomizacją wskazujące na podobną skuteczność terapii skojarzonej acytretyną (w dawce 0,4 mg/kg m.c./dobę) i etanerceptem (25 mg/tydzień oraz 50 mg/tydzień) [27]
inne leki biologiczne	+/-	pojedyncze doniesienia świadczące o wzroście skuteczności
terapia miejscowa pochodnymi witaminy D <sub>3</sub>	++	wykazują one synergizm działania, co zapewnia istotnie szybsze uzyskanie remisji niż przy ich stosowaniu w monoterapii oraz zmniejszenie sumarycznej dawki acytretyny; znaczna skuteczność takiego połączenia potwierdzają 2 kliniczne badania z randomizacją, przeprowadzone w dużych grupach pacjentów [28, 29]

**Tabela 3.** Schemat prowadzenia terapii Re-PUVA/Re-UVB

<b>Dołączenie fototerapii do acytretyny</b>	
włącz acytretynę w dawce 50 mg/dobę na około 2 tygodnie	zmniejsz dawkę acytretyny (zwykle do 10–25 mg/dobę) + dołącz metodę PUVA lub UVB (w dawkach zredukowanych o 30–50%, retinoidy powodują bowiem ścięczenie warstwy rogowej naskórka)
<b>Dołączenie acytretyny do fototerapii</b>	
brak spodziewanych efektów po naświetlaniach metodą UVB/PUVA	zredukuj dawkę promieniowania o 30–50% + dołącz acytretynę w dawce 10–25 mg/dobę (po około 1–2 tygodniach)

występowaniu bardziej powierzchownych zmian oraz u osób młodych (z uwagi na kancerogenne działanie PUVA). Pozwala ona na 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 UVB.

Lebwohl i wsp. wykazali, że 3-miesięczna terapia Re-PUVA powoduje 75-procentową redukcję wskaźnika PASI w porównaniu z 35-procentową w grupie osób leczonych naświetlaniem UVB i 42-procentową w przypadku tylko acytretyny [37]. Podobne wyniki opisali również inni autorzy, wśród których warto wymienić: Spulsa i wsp. [38], Ruzicka i wsp. [39], Lowe'a i wsp. [40] oraz Kampitaka i wsp. [41].

Schemat prowadzenia terapii Re-PUVA/Re-UVB przedstawiono w tabeli 3.

### **Terapia naprzemienna (cyklosporyna → acytretyna) – zalecany schemat postępowania**

Terapia naprzemienna to metoda, w której po uzyskaniu remisji klinicznej za pomocą pierwszego leku (w tym przypadku cyklosporyny zapewniającej szybkie ustąpienie zmian skórnych, której długotrwałe stosowanie jest jednak ograniczone przez nefrotoksyczność) wprowadza się drugi preparat (np. acytretynę, która zwykle jest lepiej tolerowana, bezpieczniejsza i pozwala na utrzymanie dłuższej remisji). Następnie preparat

pierwszy stopniowo się wycofuje, a utrzymanie remisji zapewnia dołączony drugi lek. Terapia ta składa się więc z trzech faz (tab. 4.).

### **Zasady przechodzenia z jednej terapii układowej w drugą**

W przypadku braku skuteczności określonej terapii lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych w trakcie jej stosowania, konieczna jest często jej zamiana na inną. Przy wyborze nowej terapii należy się kierować: stanem klinicznym pacjenta (zarówno nasileniem zmian skórnych, jak i obecnością chorób współistniejących), wywiadem dotyczącym przyjmowanych leków, skutecznością i występowaniem objawów niepożądanych po wcześniejszych metodach leczenia, kosztami terapii oraz oczywiście oczekiwaniem chorego. Reguły, których trzeba przestrzegać w trakcie przechodzenia z jednej terapii układowej na drugą, przedstawiono w tabeli 5.

### **Przeciwwskazania**

Do przeciwwskazań bezwzględnych do stosowania acytretyny zalicza się: ciężkie schorzenia wątroby, niewydolność nerek, ciążę, okres karmienia piersią, nadużywanie alkoholu oraz przyjmowanie leków wchodzących w interakcje z acytretyną. Przeciwwskazaniami względnymi do stosowania tego leku są: schorzenia nerek lub wątroby, okres rozrodczy u kobiet i mężczyzn, zapalenie trzustki

**Tabela 4.** Schemat prowadzenia terapii naprzemiennej (cyklosporyna → acytretyna)

<b>Faza 1. – uzyskanie remisji (0–1. miesiąc)</b>	<b>Faza 2A. – zamiana terapii (2.–3. miesiąc)</b>	<b>Faza 2B. – zamiana terapii (4.–7. miesiąc)</b>	<b>Faza 3. – utrzymanie remisji (&gt; 7. miesiąca)</b>
włącz cyklosporynę w dawce 5 mg/kg m.c./dobę	kontynuuj podawanie cyklosporyny (w dawce ≤ 5 mg/kg m.c./dobę) + dołącz acytretynę w dawce 25 mg/dobę (można ją stopniowo zwiększać o 10 mg/dobę)	zmniejszaj dawkę cyklosporyny (maksymalnie o 1 mg/kg m.c./miesiąc) + utrzymaj acytretynę	kontynuuj podawanie tylko acytretyny; ewentualnie dołącz naświetlania SUP/PUVA

**Tabela 5.** Zasady przechodzenia z jednej terapii układowej na drugą

<b>Metotreksat (MTX) → acycetryna</b>	<b>Acycetryna → metotreksat (MTX)</b>
zmniejszaj stopniowo dawkę MTX ↓ włącz acycetrynę, gdy tygodniowa dawka MTX wynosi 7,5 mg i jest stosowana przez 2 miesiące ↓ kontroluj próby wątrobowe	MTX można włączyć od razu w pożądanej dawce (niezależnie od stosowanej dawki acycetryny) + można stopniowo zmniejszać dawkę acycetryny lub też odstawić ją nagle ↓ kontroluj próby wątrobowe
<b>Cyklosporyna → acycetryna</b>	<b>Acycetryna → cyklosporyna</b>
do cyklosporyny stosowanej w pełnej dawce dołącz acycetrynę w dawce 10–25 mg/dobę ↓ zmniejszaj stopniowo dawkę cyklosporyny przez ponad 3 miesiące + zwiększaj stopniowo dawkę acycetryny, w zależności od obserwowanej odpowiedzi klinicznej ↓ kontroluj lipidogram	cyklosporynę można włączyć od razu w pożądanej dawce (niezależnie od stosowanej dawki acycetryny) + można stopniowo zmniejszać dawkę acycetryny lub też odstawić ją nagle ↓ kontroluj lipidogram

w wywiadzie, brak współpracy ze strony pacjenta, cukrzyca i hiperlipidemia.

### Leki wchodzące w interakcje z acycetryną

Przed włączeniem acycetryny należy zawsze pamiętać o zebraniu szczegółowego wywiadu dotyczącego przyjmowanych przez pacjenta leków oraz o pouczeniu chorego, aby w razie konieczności zastosowania nowego preparatu skonsultował się z lekarzem. Wynika to z faktu, że acycetryna – jak każdy lek – wchodzi w interakcje z innymi środkami, co może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

W tabeli 6. przedstawiono leki najczęściej wchodzące w interakcje z acycetryną.

### Badania zalecane przed włączeniem terapii acycetryną i w jej trakcie

Bezpieczne prowadzenie leczenia za pomocą acycetryny wymaga dobrej współpracy z pacjentem (*compliance*) oraz przestrzegania wielu istotnych zasad, które przedstawiono w tabeli 7.

Jest to szczególnie ważne u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na teratogenne działanie acycetryny. W przypadku pacjentek w okresie reprodukcyjnym należy zawsze się upewnić, czy chora rozumie i akceptuje konieczność stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji (podpisanie oświadczenia). Trzeba również zaznaczyć, że skuteczną antykoncepcję powinny także stosować niepełne kobiety. U mężczyzn, ze względu na jej

**Tabela 6.** Leki najczęściej wchodzące w interakcje z acycetryną i typ interakcji

<b>Leki</b>	<b>Typ interakcji</b>
tetracykliny	wystąpienie idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego
leki zmniejszające stężenie cholesterolu	wzrost ryzyka uszkodzenia mięśni
witamina A	nasilenie działania retinoidów
metotreksat, imidazole przeciwgrzybicze	wzrost hepatotoksyczności
fenytoina	wypieranie acycetryny z połączeń z białkami nośnikowymi
tabletki antykoncepcyjne z małą zawartością progesteronu (tzw. minitabletki)	zmniejszenie działania antykoncepcyjnego
leki przeciwcukrzycowe	ryzyko wystąpienia hipoglikemii; konieczność, zwłaszcza w początkowym okresie terapii, częstych pomiarów stężenia glukozy
glikokortykosteroidy	niebezpieczeństwo wystąpienia hiperlipidemii

**Tabela 7.** Zalecenia przed kuracją acytretyną, w trakcie oraz po jej zakończeniu

<b>Zalecenia przed rozpoczęciem kuracji acytretyną</b>
1. Ocena nasilenia zmian chorobowych (PASI, BSA) oraz jakości życia pacjenta (DLQI)
2. Zebranie dokładnego wywiadu chorobowego, ze szczególnym uwzględnieniem przyjmowanych leków, schorzeń wątroby i nerek oraz dolegliwości ze strony układu kostno-mięśniowego (w razie potrzeby wskazane wykonanie zdjęcia RTG)
3. Dokładne pouczenie kobiet w wieku rozrodczym o teratogennym działaniu acytretyny oraz konieczności stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji – należy zacząć 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, stosować podczas całej terapii oraz przez 2 lata po jej zakończeniu (podpisanie oświadczenia) <i>Uwaga! Terapię można rozpocząć dopiero w 2.–3. dniu następnej, normalnej menstruacji po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji i uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego</i>
4. Poinformowanie pacjentek o zakazie spożywania alkoholu w trakcie terapii acytretyną i przez 2 miesiące po jej zakończeniu (ryzyko powstawania etretynatu) oraz chorych obojga płci o niemożności honorowego oddawania krwi (krew nie należy oddawać jeszcze przez rok od zakończenia leczenia) <i>Uwaga! Mężczyźni również nie powinni spożywać alkoholu w trakcie kuracji, gdyż zaburza on gospodarkę lipidową i powoduje wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych</i>
5. Wykonanie badań laboratoryjnych (tab. 8.)
<b>Zalecenia w trakcie kuracji acytretyną</b>
1. Okresowa ocena nasilenia zmian chorobowych oraz jakości życia pacjenta
2. Acytretynę należy przyjmować wraz z tłustym posiłkiem lub mlekiem <i>Uwaga! U pacjentów z dużym stężeniem triglicerydów i/lub cholesterolu zaleca się następującą dietę: pokarmy bogate w błonnik, naturalne sterole (zawarte w orzechach i olejach roślinnych oraz rybach, takich jak: łosoś, sardynki, śledź, makrela), ograniczenie mięsa do drobiu i cielęciny, zmniejszenie spożycia węglowodanów o dużym indeksie glikemicznym (stodczyce, białe pieczywo) oraz zakaz picia alkoholu</i>
3. Kobiety w wieku rozrodczym – skuteczna antykoncepcja (jak powyżej) i wykonywanie testów ciążowych co miesiąc w trakcie całego leczenia
4. Zakaz spożywania alkoholu i honorowego oddawania krwi
5. Ograniczenie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (retinoidy powodują ścięczenie skóry)
6. Unikanie wykonywania zabiegów laserowych oraz woskowania jako metody depilacji (zwiększona urażalność skóry)
7. Stosowanie specjalnych szminek natłuszczających wargi oraz emolientów do ciała. Ze względu na możliwość wystąpienia suchości spojówek pacjenci nie powinni nosić szkielek kontaktowych
8. Wykonanie badań laboratoryjnych (tab. 8.)
<b>Zalecenia po zakończeniu kuracji acytretyną</b>
1. Skuteczna antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym
2. Zakaz spożywania alkoholu i honorowego oddawania krwi

PASI – Psoriasis Area and Severity Index, BSA – body surface area, DLQI – Dermatology Life Quality Index

znikome stężenie w nasieniu, acytretyna prawdopodobnie nie jest czynnikiem teratogennym.

Pacjenci z cukrzycą, chorobą alkoholową, zaburzeniami metabolizmu lipidów w wywiadzie lub rodzinie powinni być monitorowani częściej, niż zalecono w tabeli 8., ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia hipertriglicydemii.

### Działania niepożądane

Lista działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas przyjmowania acytretyny, jest bardzo długa. W większości są to objawy zależne od dawki, które zmniejszają się lub ustępują odpowiednio po zmniejszeniu dawki leku lub też zakończeniu terapii (tab. 9.).

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z leczeniem acytretyną jest oczywiście teratogenność. Należy także zawsze pamiętać o niebezpieczeństwie wystąpienia zmian kostnych (szczególnie gdy lek jest stosowany u dzieci), gdyż są one nieodwracalne.

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z leczeniem acytretyną jest oczywiście teratogenność. Należy także zawsze pamiętać o niebezpieczeństwie wystąpienia zmian kostnych (szczególnie gdy lek jest stosowany u dzieci), gdyż są one nieodwracalne.

### Teratogenność

Według klasyfikacji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) doty-

**Tabela 8.** Schemat zalecanych dodatkowych badań kontrolnych

Zalecane badania	Częstość wykonywania [tygodnie]						
	przed leczeniem	1.	2.	4.	8.	12.	16.
morfologia krwi obwodowej	+				+		+
próby wątrobowe (AlAT, AspAT, GGTP, FA, bilirubina)	+			+	+		+
kreatynina i mocznik	+						
glukoza	+						
triglicerydy, cholesterol całkowity oraz frakcje HDL i LDL cholesterolu	+			+	+		+
test ciążowy	+	co miesiąc przez okres leczenia i jeszcze 2 lata po zakończeniu terapii					
RTG kości		w przypadku utrzymujących się dolegliwości bólowych					

AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, GGTP –  $\gamma$ -glutamylotransferaza, FA – fosfataza alkaliczna, HDL – cholesterol związany z lipoproteinami o dużej gęstości, LDL – cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości

**Tabela 9.** Działania niepożądane po acycytretynie

<b>Bardzo częste</b>	objawy wynikające z nadmiaru witaminy A (suchość skóry, zapalenie czerwieni wargowej)
<b>Częste</b>	zapalenie spojówek (zwykle u osób noszących soczewki kontaktowe), wypadanie włosów, hiperlipidemia, nadwrażliwość na słońce, bóle mięśniowo-stawowe
<b>Rzadkie</b>	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zmiany w kościach
<b>Bardzo rzadkie</b>	idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe, zaburzenia widzenia kolorów, niedowidzenie nocne

częściej leków stosowanych w ciąży acycytretyna należy do kategorii X, co oznacza, że może prowadzić do rozwoju wad wrodzonych płodu, samoistnego poronienia lub przedwczesnego porodu.

Do wad obserwowanych w embriopatii retinoidowej (*retinoic acid embryopathy*) należą: wady ośrodkowego układu nerwowego (wodogłowie, małogłowie), oczu (małocze), szkieletu, twarzoczaszki, wady ucha zewnętrznego (wrodzony brak małżowiny usznej, brak lub niedorozwój przewodu słuchowego zewnętrznego), układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki przegród serca) oraz nieprawidłowości grasicy i przytarczyc [42].

### Objawy skórno-śluzówkowe

Objawy skórno-śluzówkowe są najczęściej spotykane i bardzo uciążliwymi dla pacjentów działaniami niepożądanymi. Zalicza się do nich: suchość skóry i błon śluzowych, świąd skóry, rumień (zwłaszcza twarzy), zwiększoną uciążliwość skóry (obserwuje się ją u 50–75% chorych, niekiedy może jej towarzyszyć poronny objaw podobny do objawu Nikolskiego), zapalenie powiek i spojówek, zapalenie czerwieni wargowej (*cheilitis*) – u ponad 75% pacjentów, zmiany rumieniowo-łuszczykujące [zlokalizowane zazwyczaj na grzbietowych powierzchniach przedramion i rąk (*retinoid dermatitis*) u 50–75% chorych], nadmierne pocenie się, zapalenie błony śluzowej nosa

(*rhinitis sicca*) oraz krwawienia z nosa, zmiany w obrębie płytek paznokciowych (kruche i miękkie, nawet u 25–50% pacjentów), zanokcicę, wypadanie włosów (dotyka nawet 50–75% osób leczonych acycytretyną i częściej występuje u kobiet; po zaprzestaniu terapii zwykle obserwuje się odrost włosów) [43, 44].

*Uwaga!* W trakcie pierwszych 4 tygodni terapii acycytretyną u niektórych pacjentów może dojść do zaostrzenia zmian łuszczykowych, co często (choć nie słusznie) zniechęca do jej kontynuowania.

### Wpływ na wątrobę i gospodarkę lipidową

Przejściowy wzrost wartości parametrów wątrobowych obserwuje się u około 15% chorych leczonych tym retinoidem. Hipertriglicerydemia występuje u 25–50% pacjentów, a hipercholesterolemia u 10–30% chorych. Należy zaznaczyć, że do zaburzeń tych częściej dochodzi u osób obarczonych takimi czynnikami ryzyka, jak: cukrzyca, otyłość, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów czy hiperlipidemia w wywiadzie lub rodzinie [45]. Zarówno próby wątrobowe, jak i stężenie triglicerydów i cholesterolu wracają do wartości wyjściowych zwykle po 4–8 tygodniach od odstawienia acycytretyny.

*Uwaga!* Leczenie należy przerwać, jeżeli:

- aktywność transaminaz zwiększy się 3-krotnie powyżej górnej granicy normy,



- stężenie cholesterolu jest większe niż 300 mg/dl,
- stężenie triglicerydów wynosi powyżej 500 mg/dl (ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki).

### Zmiany kostne

W trakcie leczenia acytretyną może dojść do rozwoju rozsianych zwapnień więzadeł i nawarstwień kostnych w obrębie kręgow. Najczęściej pojawiają się one w obrębie więzadła przedniego szyjnego lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa (zespół DISH – *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*).

*Uwaga! Nie należy rutynowo wykonywać kontrolnych badań radiologicznych, nawet w trakcie długotrwałej kuracji acytretyną [46]. Trzeba je przeprowadzić jedynie u tych pacjentów, u których występują nietypowe objawy ze strony układu kostno-mięśniowego.*

Dużą ostrożność należy zachować podczas stosowania etretynatu lub acytretyny u dzieci (pojedyncze opisy przypadków przedwczesnego zarastania nasad kości długich) [47, 48].

### Inne działania niepożądane

Wśród innych działań niepożądanych należy wymienić: uczucie zmęczenia, senność, złe samopoczucie, bóle mięśniowe i stawowe, drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy, nudności oraz bardzo rzadko obserwowany łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego – rzekomy guz mózgu (objawy: ból głowy, nudności, wymioty i zaburzenia widzenia; w piśmiennictwie znany jest opis 1 przypadku wystąpienia tego zaburzenia po zastosowaniu acytretyny) [48].

*Uwaga! Chociaż eksperymenty na doświadczalnych myszach wykazały, że acytretyna wydłuża proces gojenia się ran, jednak nie potwierdzono tych obserwacji u ludzi. Nie ma więc konieczności odstawiania leczenia przed zabiegiem chirurgicznym [50].*

### Podsumowanie

Acytretyna jest skutecznym lekiem przeciwłuszczycowym stosowanym od dawna. Jej włączenie należy rozważyć u chorych na łuszczycę krostkową (zarówno uogólnioną, jak i dłoni i stóp) czy też erytrodermię łuszczycową. W przypadku łuszczycy pospolitej wskazane jest leczenie skojarzone, np. z naświetlaniami promieniowaniem UVB, metodą PUVA lub w połączeniu z terapią miejscową. Stwierdzono ponadto korzystne działanie tego retinoidu w łuszczycy stawowej.

Bezpieczeństwo stosowania acytretyny wymaga przestrzegania kilku istotnych reguł (zwłaszcza u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na jej działanie teratogenne), a więc dobrej współpracy lekarza z pacjentem.

Nie zaleca się podawania leku w dawce większej niż 50 mg/dobę (niezależnie od masy ciała). Pozwala to na ograniczenie występowania działań niepożądanych

(lepsza tolerancja leczenia) i zapewnia większe bezpieczeństwo zarówno w trakcie krótko-, jak i długotrwałej terapii.

### References

1. 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 Suppl 2: 28-33.
2. Pastuszka M, Kaszuba A. Acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis – current state of knowledge. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28: 285-92.
3. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1297-301.
4. Ott F, Bollag W. Treatment of psoriasis with an orally administered effective new vitamin A acid derivative. Preliminary report. *Schweiz Med Wochenschr* 1975; 105: 439-41.
5. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 655-62.
6. 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.
7. 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.
8. Becherel PA, Mossalayi MD, LeGoff L, et al. Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* 1994; 344: 1570-71.
9. Diaz BV, Lenoir MC, Ladoux A, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *J Biol Chem* 2000; 275: 642-50.
10. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-60.
11. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S25-33.
12. Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 38-62.
13. Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. *Pharmacol Ther* 1989; 40: 1-27.
14. Schmitt-Hoffmann AH, Dittrich S, Saulnier E, et al. Mechanistic studies on the ethyl-esterification of acitretin by human liver preparations in vitro. *Life Sci* 1995; 57: PL407-12.
15. 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.
16. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088-93.
17. Magis NL, Blummel JJ, 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.
18. 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.
19. Schröder K, Zaun H, Holzmann H, et al. Pustulosis palmo-plantaris. Clinical and histological changes during etretin (acitretin) therapy. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 146: 111-6.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, et al. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987; 117: 333-41.
24. Roenigk HH Jr. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S18-21.
25. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S25-8.
26. Harrison PV, Peat M, James R, Orrell D. Methotrexate and retinoids in combination for psoriasis. *Lancet* 1987; 2: 512.
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; 65: 537-45.
28. 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.
29. Rim JH, Park JY, Chloe YB, et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 507-10.
30. Magis NL, Blummel JJ, 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.
31. Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, et al. Phototherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 682-4.
32. Sommerburg C, Kietzmann H, Eichelberg D, et al. Acitretin in combination with PUVA: a randomized double-blind placebo-controlled study in severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993; 2: 308-17.
33. 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.
34. 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.
35. Muchenberger S, Schöpf E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 587-9.
36. Nijsten TR, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psolaren-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644-50.
37. Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
38. Spuls PI, Rozenblit M, Lebwohl M. Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretin. *J Dermatol Treat* 2003; 14 Suppl 2: 17-20.
39. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988; 124: 897-902.
40. 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.
41. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 3: S20-4.
42. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41.
43. Gollnick HP. Oral retinoids – efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl 49: 6-17.
44. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, et al. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53: 358-88.
45. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum-lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 300-5.
46. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010; 162: 952-63.
47. 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.
48. Rood MJ, Lavrijsen SP, Huizinga TW. Acitretin-related ossification. *J Rheumatol* 2007; 34: 837-8.
49. Starling J 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 690-6.
50. Tan SR, Tope WD. Effect of acitretin on wound healing in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 667-73.