

Asitretin İle Tedavi Edilen Psoriasisli Hastalarda 3 Aylık Tedavi Sonuçları

THE RESULTS OF TREATMENT WITH ACITRETIN FOR 3 MONTHS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Sedat AKDENİZ*, Mehmet HARMAN**

* Dr.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, DİYARBAKIR

Özet

ikinci kuşak bir retinoid (dan etretinatın psoriasis ve çeşitli keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bu bildiri etretinatın bir metaboliti olan asitretin ile tedavi edilen 2 eritrodermik, 1 piüstitler ve 16 kronik plak tip psoriasisli hastada gözlenen klinik yanıt değerlendirilmiştir. Asitretin tedavisine eritrodermik ve piüstitler psoriasis olgularında 51) mg/gün. diğer olgularda ise 30 mg/gün dozunda başlandı. Hastalar iki haftalık aralıklarla kontrole çağrıldı. Tedaviye başlamadan ve kontrollerde "Psoriasis Area and Severity Index " (PASI Skoru) ile klinik değerlendirme yapıldı. Tedavinin 12. haftasında PASI skoru ile yapılan klinik değerlendirmede; değerlendirmeye alınan 19 hastanın birinde %14. diğerlerinde %70±25 klinik iyileşme gözlemlendi. Tüm hastalar yan etkiler açısından değerlendirildi. Sıklıkla dudaklarda kuruma, kaşıntı, deride kuruma ve facial eitem olmak üzere çeşitli yan etkiler gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Asitretin. Psoriasis

T Klin Dermatoloji 1997,7:161-165

Oral retinoidlerin dermatolojide kullanımları 1980'li yıllardan itibaren başlamıştır (1,2). Etretinatın psoriasis ve çeşitli keratinizasyon bozukluklarının semptomatik tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (1-4). Etretinatın en büyük dezavantajı vücuttan yavaş atılması nedeniyle teratojenite riskinin fazla olmasıdır (1,4-6). İlaç kullanan doğurganlık çağındaki bayanların ilaç kullanım süresince ve ilaç kesildikten sonra en az 2 yıl süreyle etkili kontrasepsiyon uygulamaları gerekmektedir (3,5). Son yıllarda yan etkileri daha az

Geliş Tarihi: 05.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Sedat AKDENİZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, DİYARBAKIR

Summary

Both etretinate and its principal metabolite acitretin are efficacious in the treatment of psoriasis and various keratinization disorders. In this study, clinical improvement of 19 patients with psoriasis who were treated with acitretin was evaluated. Systemic treatment with acitretin was started with an oral daily dose of 50 mg in two patients with erythrodermic psoriasis and in one patient with pustular psoriasis and 30 mg in 16 patients with chronic plaque psoriasis. The patients were examined and questioned at 2-week intervals. The efficacy of the treatment was evaluated at the beginning and follow-up examinations by PASI score (Psoriasis Area and Severity Index). Clinical improvement calculated by the PASI score in 12 weeks of the treatment was %14 in one patient, %70±25 in other patients. All patients experienced adverse reactions; dry lips, pruritus, dryness and peeling of the skin and facial erythema were the most frequent.

Key Words: Acitretin, Psoriasis

T Klin J Dermatol 1997,7:161-165

olan retinoidlerin geliştirilmesi amacıyla çalışmalar yoğunlaşmıştır. Asitretin (Ro-1670) bu yeni sentetik retinoidlerden biri olup, etretinatın hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asit metabolitidir (3-6). Asitretinin klinik etkinlik ve yan etkilerinin etretinatın benzemesine rağmen; dokularda birikme özelliğinin olmaması, yanlanma ömrünün 2 gün gibi kısa olması ve vücuttan eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile teratojenik potansiyelinin tedavi kesildikten sonra daha kısa bir süreyle kısıtlı olduğu düşünülmüştür (3,4,7). Yapılan son çalışmalarda asitretin kullanan hastaların kan örneklerinde etretinat tespit edilmesi asitretinin bayanlarda kullanım avantajını ortadan kaldırmıştır (5). İsoetretinoin vücuttan eliminasyon süresi kısa olan diğer bir retinoid olup, piüstitler psoriasis tedavisinde etkili olduğu ancak kronik plak tip psori-

asiste etretinat kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (3,8).

Oral retinoidlerin psoriasis tedavisinde etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre DNA'sında her kentin için bir gen kodlanmıştır. A vitamini ve retinoidler direkt olarak spesifik keratinlerin mRNA üretimine etki eder. Normal epidermis için gerekli olan K5 ve K15'in sentezini artırırken, hiperproliferatif durumlarda baskın hale geçen K6 ve K16 sentezini azaltır (9). Etretinat polinorf nüveli lökosit göçünde inhibisyon ve lenfositlerde mitojenik yanıt süpresyonu oluşturarak psoriatik derideki enflamatuvar aktiviteyi azaltır (10-12). Ornitin dekarboksilazı inhibe ederek psoriasisde artmış epidermal poliamin sentezini azaltır (11,12).

Çalışmamızda asitretinin psoriasisli hastalar-daki etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Kasım 1995 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 kronik plak tip, 2 eritrodermik ve 1 püstüler psoriasisli hasta çalışmaya alındı. Yaşları 23-64 yıl arasında değişen olgularımızın 16'sı erkek, 5'i kadın idi. Hastalık süreleri 1-20 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların psoriasis vücut tutulum alanı %10'ın üzerindediydi (Tablo 1).

Ağır renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık veya nörolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bayan hastalara ilacın teratojen yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra tedaviyi kabul eden hastalar çalışmaya alındı. Tedavi süresince ve tedavi sonrası 2 yıl süreyle etkili ve güvenilir kontrasepsiyon önerildi. Asitretin tedavisine başlamadan en az 4 hafta önce hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar kesil-

Tablo 1. Çalışma kapsamına alınan hastaların özellikleri

Hasta sayısı	21
Erkek	16
Bayan	5
Yaş	23-64 yıl
Hastalık süresi	1-20 yıl
Hastalık tipi	
Kronik plak tip psoriasis	18
Eritrodermik psoriasis	9
Generalize püstüler psoriasis	1

di. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sırasında 2 haftalık aralıklarla 3 ay süreyle klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldı. Laboratuvar değerlendirmede tam kan analizi, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), üre, kreatinin, kan şekeri, kolesterol, trigliserit ve tam idrar analizleri yapıldı.

Klinik değerlendirme PASI skoru (Psoriasis Area and Severity Index) ile yapıldı. Hastaların PASI skoru eritem, infiltrasyon, desquamasyon ve vücut tutulum alanına göre Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilen değerlerle hesaplandı. İyileşme yüzdesi tedavi öncesi PASI skoru değeri ile 3. ayın sonunda elde edilen PASI skoru değeri kullanılarak hesaplandı (8). (Tedavi öncesi PASI skoru - 3.ayın sonunda elde edilen PASI skoru) / Tedavi öncesi PASI skora = Hastalık % iyileşme oranı

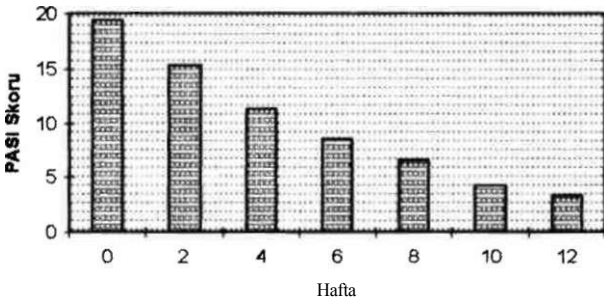
Asitretin tedavisine kronik plak tip psoriasis olgularında günde 30 mg, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda ise günde 50 mg ile başlandı. Tedavinin 4. haftasından sonra klinik yanıt ve yan etkilerin şiddetine bağlı olarak bazı olgularda doz ayarlamaları yapıldı. Hastalara yağdan fakir diyet ile beslenmeleri önerildi. Lokal olarak nemlendirici (excipial lipo emülsiyon) ve hastaların olası deri enfeksiyonlarından korumak için burun deliklerine mupirosin pomad dışında ilaç kullanılmadı.

Tablo 2. PASI skorunda kullanılan parametreler

Skor	0	1	1	3	4	5	6
Eriteni (E)							
Infiltrasyon (I)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok	-	-
Desquamasyon (D)					Şiddetli		
Psoriasis vücut tutulum alanı % (A)	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90-100

Tablo 3. PASI skorunun hesaplanması

PASI Skoru			
Baş	A x (IH I+D) x 0.1	=	
Gövde	A x (E I+D) x 0.3	=	
Üst Extremité	A x (E' I+D) x 0.4	=	
Alt Extremité	A x (E'' I+D) x 0.2	=	
Toplamı			

Tablo 4. Hastalara göre hastaların ortalama PASI skoru değerleri

Hastalar objektif ve sübjektif yan etkiler açısından 2 haftalık aralıklarla sorgulandı.

Klinik iyileşme elde edilen PASI skoru sonuçlarına göre 6 gruba ayrılarak değerlendirildi.

1. Grup: % 70'in üzerinde iyileşme
2. Gaip: % 50-70 iyileşme
3. Grup: % 30-50 iyileşme
4. Grup: % 30'dan az iyileşme
5. Grup: Yanıt yok
6. Grup: Hastalıkta aktivasyon

Sonuçlar

Çalışma kapsamına alınan hastalarda tedavi öncesi ortalama PASI skoru 17.02 ± 13.14 olarak hesaplandı. 3 aylık tedavi sonunda PASI skoru 2.92 ± 2.45 olarak hesaplandı. 2 haftalık aralıklarla PASI skoru değerlerindeki değişiklikler tablo-4'te görülmektedir.

Bu sonuçlara göre değerlendirmeye alınan 19 hastada 3 aylık tedavi sonunda ortalama %82.84'lük klinik iyileşme gözlemlendi. İki hastadan biri düzenli olarak kontrollere gelmediği için, diğeri ise aşın fototoksikite nedeni ile tedaviyi 6. haftada bıraktığı için değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 5. 3 ay sonunda hastalarda gözlenen iyileşme oranları

Klinik iyileşmeye göre gruplar	Kronik plak tipi psoriasis	Eritro-dermik psoriasis	Generalize püstüler psoriasis
Grup 1 (%70-90)	6	2	1
Grup 2 (%50-70)	4	-	-
Grup 3 (%30-50)	5	-	-
Grup 4 (%0 -30)	1	-	-
Grup 5	-	-	-
Tedaviye yanıtızsız	-	-	-
Grup 6 Hastalıkta aktivasyon	-	-	-

Olgular tek tek incelendiğinde 2 eritrodermik, 1 genelleştirilmiş püstüler ve 6 kronik plak tip psoriasisli olguda %70-90, 4 kronik plak tip psoriasisli olguda %50-70, 5 kronik plak tip psoriasisli olguda %30-50 arasında klinik iyileşme gözlemlendi. Kronik plak tip psoriasisli 1 olguda ise %14 klinik iyileşme gözlemlendi (Tablo 5). İki eritrodermik ve bir püstüler psoriasisli olguda ilk 4 hafta 50 mg/gün, daha sonraki 8 hafta ise 30 mg/gün asitretin kullanıldı. Kronik plak tip psoriasisli bir olguda 4. haftadan sonra asitretin 50 mg/gün dozunda 4 hafta süre ile kullanıldıktan sonra, son 4 hafta 30 mg/gün asitretin kullanıldı. Bir kronik plak tip psoriasisli olguda ise 8. haftada tama yakın iyileşme gözlemlendiğinden, son 4 hafta asitretin 10 mg/gün dozunda kullanıldı.

Tedavi sırasında tüm hastalarda çeşitli mukokutanöz yan etkiler gözlemlendi. Yan etkiler Tablo 6'da gösterilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler sıklık sırasına göre dudaklarda kuruma, facial eritem, kaşıntı, ağızda kuruma ve burunda kuruma şeklinde idi.

Hastaların laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı. Sadece 2 olgunun birinde 2. haftada, diğeri ise 4. haftada AST ve ALT değerleri normalin üst sınırında idi. Takip eden kontrollerde bu değerler normal sınırlarda tespit edildi.

Tartışma

Asitretinin psoriasisin semptomatik tedavisinde etkili olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (2,4,6,8,13-19). Geiger ve arkadaşları

Tablo 6. Asitretin kullanan olgularda gözlenen klinik yan etkiler

Yan Etki	Hasta sayısı (19)
Mukoz membranlar	
Dudaklarda kuruma	19
Ağız kuruluğu	15
Burun kuruluğu	15
I < m < t', l ĩ r n i ç	
Rinore	-
Konjonktivit	7
Den	
Atrofi	1
Kuruma	8
Palmo-planter soyulma	5
Kaşıntı	15
Fasial eriteni	18
Folikülit	2
Gecikmiş yara iyileşmesi	2
Saç ve tırnak	
Saç dökülmesi	5
Tırnakta fragilité	3
Kas iskelet sistemi	
Kas ağrısı	3
Boyun tutulumu	3
Eklem ağrısı	3
Merkezi Sinir sistemi	
Baş ağrısı	1
Bulantı	2
Kusma	-
Görme bozukluğu	-
Uyku düzensizliği	3
Diğerleri	
Soğuğa duyarlılık	5
Terlemede artış	2
Ateş	-
Kabızlık	-
Karın ağrısı	-
Öksürük	-
Aşın tükrük salgısı	-

tarafından 11 merkezde yapılan çok merkezli bir çalışmada, asitretinm kullanıldığı 292 hastada; asitretinm etkinliğinin vücut ağırlığına bağlı olmadan, günlük kullanılan doza bağlı olduğu ve 25-35 mg/gün asitretin kullanımı ile 8-12 haftada hastaların çoğunda tam veya belirgin iyileşme bildirilmiş ve bu doz aralığında ilaç kullanımı önerilmiştir (14). Çalışmayı tamamlayan hastaların AST,ALT, kollesterol, trigliserit düzeylerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir (14). Berbis ve arkadaşları 66 psoriasisli hastada 12 hafta süreyle ortalama 30 mg/gün asitretin kullanımı ile %70'ten

fazla iyileşme tespit etmişlerdir (15). Ledo ve arkadaşları 12 hafta süre ile 30 mg/gün dozunda asitretin ile tedavi ettikleri 8 hastada % 70'len fazla iyileşme tespit etmişlerdir (4). Kullavanijaya ve arkadaşları psoriasisli 20 hastayı başlangıçta 30 mg/gün, daha sonra klinik yan etkilere göre doz ayarlamaları yaparak 1 yıl süreyle tedavi etmişler ve %60'tan fazla iyileşme bildirmişlerdir. Bir yıllık tedavi süresince hastaların karaciğer fonksiyon testleri, kollesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlememişlerdir (17). Bizim olgularımızda elde ettiğimiz iyileşme oranları ile bu çalışmaların sonuçları paralellik göstermektedir. Daha yüksek dozlarda (50mg/gün ve daha yüksek dozlarda asitretin kullanımı) asitretin kullanılan çalışmalarda hastalarda gözlenen iyileşme oranları ile asitretinm 30mg/gün dozunda kullanıldığı hasta gruplarındaki iyileşme oranları yaklaşık olarak aynı düzeylerde tespit edilmiş; ancak daha şiddetli klinik ve laboratuvar yan etkiler bildirilmiştir (13,16,18,19). Tüm bu çalışmalarda klinik olarak en sık gözlenen yan etkiler dudaklarda kuruma, ağızda kuruma, burunda kuruma, deride kuruma, kaşıntı, el ve ayaklarda soyulma şeklinde bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama asitretin dozu 30 mg/gün (0.30-0.62 mg/kg) olarak uygulandı. 50mg/gün asitretin kullanan eritrodermik ve püstüler psoriasisli hastalarda ilk 4 haftada mukoktitanöz yan etkiler daha şiddetli idi ve hastalar belirgin eklem-kas ağrıları tarif ediyorlardı. Asitretin dozu 30mg/gün'e düşürüldükten sonra bu yan etkilerin şiddetinde belirgin azalma gözlandı. Hastaların tümünde belirgin fasial eritem mevcuttu. Bu durum, retinoidlerin güneş ışınlarına karşı duyarlılığı artınasma bağlandı. Retinoid ile tedavi edilen hastalara balık yağı verilmesi ile hastaların trigliserit düzeylerinde belirgin düşme, kollesterol seviyelerinde ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir (20). Olgularımızın kollesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmedi. Bu durum hastalarımızın tedavi esnasında yağdan fakir diyet ile beslenmelerine bağlandı. Retinoid kullanan hastaların iskelet sisteminde kalsifikasyon şeklinde yan etkiler bildirilmiştir (21). Bu nedenle retinoid kullanan hastaların yılda bir iskelet grafileri (servikal,göğüs,bel omurları, pelvis,ön kol, ayak grafileri) çekilerek takip edilmeleri önerilmiştir (21,22). Olgularımızın tedavi öncesi kemik

grafilerci çekildi; tedavi sırasında eklem-kas yakınmaları olan 3 hastada hemen grafiler çekildi ve patolojik değişiklikler saptanmadı. Tedavisi devam eden hastalarımızda tedavinin 9. ayından sonra bu grafilerinin tekrarlanması planlandı.

Asitretinin teratojen etkilerinden dolayı ilacı kullanan doğurganlık çağındaki bayanlarda kontrasepsiyon süresi 2 yıla uzatılmıştır (1,5,23). Asitretin tedavisine yeterli yanıtın alınmadığı olgularda; lokal kortikosteroid ve Pl YA ile kombinasyon tedavileri kullanılarak 30-35 mg/gün retinoid dozları ile daha yüksek tedavi etkinliği bildirilmiştir (24). Asitretin ile tedavi edilen hastalar uygun hasta grubunda olmalı, hastalar başta teratojen yan etkiler olmak üzere bahsedilen diğer yan etkiler açısından uyarılmalı ve belirli aralıklarla kontrole çağrılarak klinik ve laboratuvar yan etkiler açısından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fritsch PO. Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1992; 8:40.
2. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:44-51.
3. Peek CIL, DiGiovanna JJ. Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill. 1993: 2883-2908.
4. Lcdo A, Martin M, Geiger JM, Matron M. Acitretin (Ro-1670) in the treatment of severe psoriasis. *Int J Dermatol* 1988; 27:656-9.
5. Mat MC. Retinoidler Dermatoloji. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 1989: 785-90.
6. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schaeter RK, et al. A 12 months treatment with acitretin: Result of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:598-602.
7. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, et al. Treatment of severe psoriasis with etretin. *Br J Dermatol* 1987; 117:333-4.
8. Madhok R, Müller SA, Dicken CH. Treatment of Psoriasis with Etretin: A preliminary Report. *Mayo Clinic Proceedings* 1987; 62:1084-89.
9. Alp A, Anadolu R. Retinoidler ve Karsinogeneziste etkileri. *Türkiye Klinikleri. Dermatoloji* 1996; (6)1:50-6.
10. Savaşkan H. Oral retinoidler. Tüzün Y, Savaşkan H, Kotoğyan A, Aydemir EH, ve ark. *Dermatolojide gelişmeler*. İstanbul, Teknografi Matbaacılık, 1991:67-72.
11. LA. Ward, RN Brogden, Heel RC, Speight TM et al. Etretinate, A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Psoriasis and other Skin Disorders. *ADIS Drug Information Services, Auckland. Drugs* 26: 9.43.1983/
12. Eken A, Pınar Can S, Soyer Ü. Dermatoloji'de klinik ve laboratuvar takip gerektiren sistemik ilaçlar. *Kayseri, Erciyes Üniversitesi Yayınları No:56*, 1993;5-24.
13. B. Kingston TP, Matt L M, Lowe NJ. Etretin therapy for severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:55-8.
14. Geiger JM, Czametzki BM. Acitretin (Ro-1670, Etretin): Overall Evaluation of Clinical Studies. *Dermatologica* 1988; 176:182-90.
15. Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, et al. Benefit of Progressively Increasing Doses During The Initial Treatment with Acitretin in Psoriasis. *Dermatologica* 1989; 178:88-92.
16. Carin Vahlquist, Ingemar Selinus and Bengt Vessby. Serum Lipid Changes during Acitretin (Etretin) 'Treatment of Psoriasis and Palmo-pianter pustuliozis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68:300-5.
17. P. Kullavanijaya and K. Kulthanan. Clinical efficacy and side effects of acitretin on the disorders of keratinization: one year study. *Retinoids Today and Tomorrow, Issue 38, Jan(10) 1995*.
18. Gupta A. K, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *Retinoids Today and Tomorrow-18 Jan 1990; 24-5*.
19. Michalen T, Goldfarb, MD, Charles N. Ellis, MD, Adikya K. Gupta, M.D., et al. Acitretin Improves Psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:655-62.
20. J. M. Ashley, M.S.P.H., R.D., N.J. Lowe, M.D., et al. Fish oil supplementataion results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J. Am. Acad Dermatol* 1988;19:76-82.
21. Leena Koulo. Psöriasis'de Terapötik Seçenekler. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler : Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Konferansından izlenimler. 21-24 Mayıs 1994.
22. Nils-Jirgen Mirk. Neotigason'un Güvenilirlik Profili. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler : Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Kongresinden İzlenimler. 21-24 Mayıs 1994.
23. Lambert WE, Meyer E, De Leenheer Ap, De Bersaques J, et al. Pharmacokinetics of Acitretin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186:122-3.
24. Peter Van der Kerkof. Psoriasis'de Fototerapi. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler: Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Konferansından izlenimler 21-24 Mayıs 1994.