

Liečba psoriázy acitretínom

The Treatment of Psoriasis with Acitretin

Urbanček, S.¹, Martinásková, K.², Vorčáková, K.³, Péčová, T.³, Šutka, R.³

¹Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Acitretín je aktívny metabolit etretinátu, ktorý ho nahradil na farmaceutickom trhu. Výhodami sú najmä vyššia biologická dostupnosť a 50-krát nižšia lipofilita, z čoho vyplýva 50-krát rýchlejšia eliminácia. Na základe klinických štúdií sa dospelo k modelu, pri ktorom sa odporúča začať nižšími dávkami (10 – 25 mg) s postupným zvyšovaním. Dávkovanie nie je determinované iba liečebným efektom, ale najmä výskytom nežiaducich účinkov.

Acitretín je liekom vhodným na kombinovanú terapiu. Veľmi vhodnou je kombinácia s fototerapiou, pri ktorej sa zosilňuje liečebný efekt a redukuje riziko fotokancerogenézy. Ďalšími možnosťami sú súčasná kombinácia s lokálnou liečbou, alebo rotačná/sekvenčná terapia s cyklosporínom A alebo biologikami.

Acitretín je obligátny teratogén. U žien vo fertílno-mu veku je nevyhnuté zabrániť otehotneniu pred liečbou a dva roky po jej ukončení. Výskyt nežiaducich účinkov je častý, závislý od dávky, avšak redukovateľný. Patria medzi ne hepatotoxicita, dyslipoproteinémia, mukokutánne účinky, očné príznaky a účinky na pohybový aparát.

Kľúčové slová: acitretín, psoriasis vulgaris

Abstract

Acitretin is an active metabolite of etretinate which it replaced in the pharmaceutical market. The advantages are higher biological availability and 50 x lower lipofility leading to 50 x higher elimination. According to the clinical trials, it is advised to begin with a lower dose (10-25%) with slow increasing of the dose. The closing is not determined by partial therapeutical effect but mostly by side effects. Acitretin is suitable for the combined therapy, particularly with phototherapy, where the therapeutical effect is increased and the risk of photocancerogenesis is reduced. Other options are the combined therapy with the topical treatment or the rotational/sequential treatment with ciclosporine A or biologics. Acitretin is an obligatory teratogenic. It is inevitable to prevent conception in women in the fertile age during the treatment and after 2 years after its ending. The side effects are common, depending on the dose and are reducible. They are mainly represented by hepatotoxicity, dyslipoproteinemia, mucocutaneous xerosis, ophthalmologic complications and effects on the musculoskeletal system.

Key words: acitretin, psoriasis vulgaris

Úvod

Retinoidy sú deriváty kyseliny vitamínu A. Ide o skupinu liekov s veľkou biologickou diverzitou. Retinoidy disponujú antiproliferatívnymi, sebostatickými, imunomodulačnými, kanceroprotektívnymi, protizápalovými účinkami, zúčastňujú sa na diferenciácii epidermy. Z tejto diverzity vyplýva ich využitie v rôznych indikáciách. Retinoidy nemajú imunosupresívne účinky, a preto sa využívajú aj v liečbe psoriázy detí, HIV pozitívnych pacientov so psoriázou, ako aj pacientov so psoriázou náchylných na vznik rakoviny, predovšetkým kože, pretože redukovávajú proces kancerogenézy. Výskum molekúl retinoidov sa prvý raz realizoval na modeli kožných papilómov u myši, u ktorých bolo možné kvantifikovať ich antiproliferatívny efekt. Bola to práve skupina retinoidov s aromatickým jadrom, ktoré boli v roku 1972 vyselektované ako potenciálni kandidáti na klinický

výskum. Zavíšením bolo uvedenie etretinátu na farmaceutický trh začiatkom 80. rokov, ktorý sa ukázal ako vysoko účinné antipsoriaticum. Stredná a staršia generácia dermatológov si pamätá, ako tento liek dramaticky zasiahol do histórie liečby psoriázy. Na acitretín, aktívny metabolit etretinátu, ktorý v tom čase nemohol byť použitý pre nedostatočnú rezorbciu po perorálnom podaní, upozornil prvý raz Paravicini, ktorý publikoval prvé farmakokinetické údaje získané na základe sledovania plazmatických koncentrácií na sebe samom. Prvých troch pacientov liečil acitretínom Ott v Zürichu v rokoch 1983-84 [1]. Najväčší rozmach štúdií zameraných na účinnosť a bezpečnosť acitretínu bol zaznamenaný v druhej polovici 80. a začiatkom 90. rokov minulého storočia. Liek je používaný v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liečebnými postupmi.

Monoterapia psoriázy acitretínom

Jednoznačný algoritmus vo vzťahu ku klinickým formám psoriázy nie je možný. Vhodnými formami psoriázy na liečbu acitretínom sú:

1. erythrodermické formy;
2. pustulózná psoriáza (lokalizovaná aj generalizovaná);
3. palmoplantárne formy, ako aj chronická ložisková psoriáza, pri ktorej sa kompletná remisia dosahuje u jednej tretiny pacientov.

Okrem dobrého liečebného efektu má acitretín aj najlepší farmakokinetický profil. Monoterapia psoriázy sa obvyčajne začína v dávke 10–25 mg denne. Účinok acitretínu je priamo úmerný jeho dávke. Acitretín je jediným systémovým liekom psoriázy, pri ktorom dávkovanie neurčuje terapeutický efekt, ale závažnosť nežiaducich účinkov [2]. Pri dobrej tolerancii a referenčných laboratórnych parametroch nie je dĺžka podávania obmedzená. Existujú pacienti, ktorí sú na udržiavacej terapii viac než 20 rokov. Odporúčené terapeutické dávky sa pohybujú v rozmedzí 10–75 mg/deň. Pustulózne formy psoriázy sú najvhodnejšou indikáciou na monoterapiu, u chronických ložiskových foriem je nástup účinku pomalší [3]. Metaanalýza klinických štúdií použitia acitretínu v liečbe psoriázy uvádza zlepšenie PASI, resp. BSA (*Body Surface Area*) v rozmedzí 11–95,6 % [4]. Keďže liečba je tolerovaná u jednotlivých pacientov rôzne, stratégia liečby acitretínom vyžaduje skúsenosť a individuálny prístup.

Významným prínosom bola v tomto kontexte práca Berbisa [5], ktorý prezentoval výskyt nežiaducich účinkov acitretínu v závislosti od dávky. V prvej skupine indukčná dávka 10 mg stúpala postupne na 50 mg na deň. V druhej skupine sa podávala konštantná dávka 30 mg na deň. V tretej skupine iniciálna dávka 50 mg na deň klesala na 10 mg. Najnižší výskyt nežiaducich účinkov bol v prvej skupine. Na autorovom pracovisku je zaužívaná indukčná dávka 10–25 mg/deň, ktorá vo väčšine prípadov konsenzom medzi dobrým liečebným efektom a nízkym výskytom nežiaducich účinkov.

Pilotné štúdie liečby psoriázy acitretínom

Účinnosť monoterapie acitretínom bola doložená viacerými štúdiami. Kanadská multicentrická štúdia na súbore 63 pacientov skúmala efekt monoterapie acitretínom v dávke 50 mg/kg, ktorá sa po 4 týždňoch upravila podľa klinickej odpovede. Po 12-tich týždňoch bolo zlepšenie PASI 50 u 66 % pacientov a PASI 75 u 34 %. U 37 pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu do 12-tich mesiacov bolo zlepšenie PASI 50 u 89 % a PASI 75 u 78,4 %. Dotazníkom PGA (*Physician Global Assessment*) bolo hodnotených 52,4 % pacientov ako významne zlepšených, 31,7 % ako stredne

a mierne zlepšených a 15,9 % nezlepšených alebo zhoršených. V skupine s významným zlepšením bolo 79 % respondentov zo skupiny PASI 75 [6].

Dve klinické štúdie s úvodnou 8-týždňovou fázou kontrolovanou placebom v závere uvádzajú, že 86 a 75 % pacientov dosiahlo 50 % zlepšenie PASI [7, 8]. Podobne, Goldfarb et al. [9] dosiahol 66 % zlepšenie po 24 týždňoch liečby a Berbis [5] dosiahol signifikantné zlepšenie u viac ako 80 % pacientov.

Niekoľko štúdií porovnávalo účinnosť acitretínu s jeho predchodcom - etretinátom. Výsledky štúdií jasne ukazujú, že acitretín je rovnako účinný ako etretinát.

Účinnosť acitretínu u vzácnejších foriem, ako je erythrodermická psoriáza alebo pustulózná psoriáza je tiež veľmi dobrá s numerickou redukcii tvorby nových pustúl o 90 % pri dávke 30 mg/deň, rovnako sa udáva signifikantné zlepšenie erytému, infiltrácie a hyperkeratózy [10].

Kombinovaná liečba

Psoriatik zostáva psoriatikom zväčša celý život; preto je vylúčené liečiť ho iba jedinou liečebnou modalitou. Celoživotný manažment psoriatika je veľkým umením a výzvou pre každého dermatológa. V posledných rokoch sa preto preferuje tzv. rotačná alebo sekvenčná liečba, čo znamená striedanie rôznych terapeutických postupov s cieľom dosiahnuť maximálny liečebný efekt pri minimalizácii nežiaducich účinkov. Metaanalýza 22 štúdií uvádza, že kým terapeutická účinnosť monoterapie variovala od 2 do 86 %, efekt kombinovanej terapie bol v rozmedzí 39 až 100 % [11].

Acitretín je ideálnym liekom pre kombinovanú terapiu. Kombinácia s fototerapiou, lokálnou, či celkovou terapiou je výhodná z hľadiska potenciácie účinku a zníženia nežiaducich účinkov. Acitretín možno kombinovať s inými liečebnými postupmi:

1. súčasne
2. v rámci už uvedenej rotačnej, či sekvenčnej terapie.

Rotačná a sekvenčná terapia znamená striedanie liečebných postupov majúcich za cieľ navodenie dlhodobej remisie pri minimalizácii nežiaducich účinkov. Je všeobecne známe, že rôzne spôsoby liečby majú pri dlhodobom podávaní rozdielne spektrum nežiaducich účinkov, napr. nefrotoxicita cyklosporínu, hepatotoxicita metotrexátu, infekčné komplikácie indukované biologikami, fotokancerogenéza fototerapie, atfia kože pri dlhodobej aplikácii lokálnych kortikosteroidov. Pri správne vedenej rotačnej/sekvenčnej terapii „užitej na mieru“ je možné dosiahnuť vysokú účinnosť pri dobrej bezpečnosti. Dlhodobý manažment psoriatika je umením, ktorému sa dermatológ učí celý život.

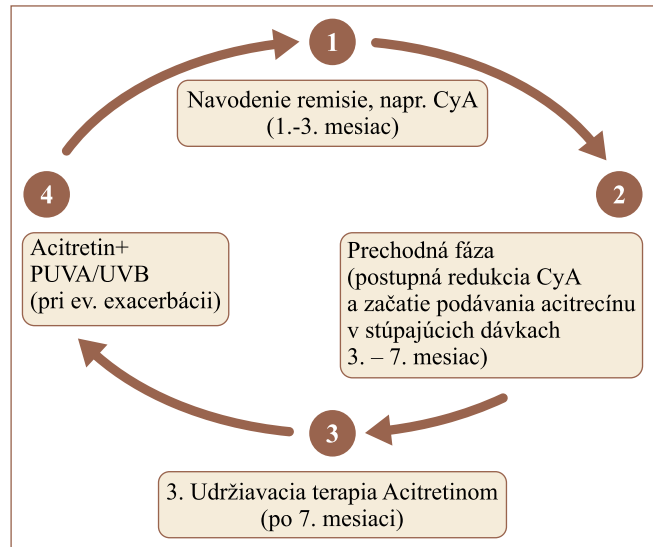
Tabuľka č. 1 • Prehľad dávkovania, účinkov, nežiaducich účinkov metotrexátu, cyklosporínu vzhľadom na acitretín

	Metotrexát	Cyklosporín A	Acitretín
Úvodná dávka	5-10 mg týždenne	2,5-3 (max. 5) mg/kg za deň (4-6 týždňov)	0,3-0,5 mg/kg/deň 4 týždne; potom 0,5-0,8 mg/kg/deň
Udržiavacia dávka	5-30 mg týždenne (perorálne, subkutánne alebo intramuskulárne)	Intervalová terapia (8-16 týždňov) s redukciou dávky na konci indukčnej liečby (napríklad 0,5 mg/kg každých 14 dní) alebo kontinuálna dlhodobá liečba s redukciou dávky každé dva týždne až na udržiavaciu dávku 0,5-3 mg/kg/deň a zvýšením dávky v prípade relapsu. Maximálna dĺžka liečby: 2 roky	Individuálna dávka závislá od odpovede a tolerancie
Skríning a monitoring	Krvný obraz, pečeňové enzýmy, kreatinín, močový sediment, tehotenský test (moč), HBV/HCV, sérový albumín, PIIINP, rtg hrudníka (na začiatku liečby)	Kreatinín, urea, pečeňové enzýmy, bilirubín, alkalická fosfatáza, draslík, magnézium, analýza moču, kompletný krvný obraz, cholesterol/triglyceridy, tehotenský test	Krvný obraz, pečeňové enzýmy, sérový kreatinín, tehotenský test (moč), glykémia nalačno, triglyceridy/cholesterol/HDL, rtg kostí v prípade dlhodobej liečby a sťažností pacientov
Miera odpovede	4-12 týždňov	4 týždne	4-8 týždňov
Klinická odpoveď	PASI 75 u 60 % pacientov po 16 týždňoch	Dávkovo závislá, po 8-16 týždňoch s 3 mg/kg/deň; PASI 75 u približne 50 % pacientov po 8 týždňoch	Veľmi variabilná a dávkovo závislá, nie je možná definitívna informácia: parciálna remisia (PASI 75) u 25-75 % pacientov (30-40 mg/deň) v štúdiách (level of evidence 3)
Absolútne kontraindikácie	Ťažké infekcie, vážne ochorenie pečene alebo obličiek, dysfunkcia kostnej drene, gravidita a laktácia, poškodená funkcia pľúc alebo pľúcna fibróza, abúzus alkoholu, imunodeficiencia, akútny peptický vred	Poškodenie funkcie obličiek; nekontrolovaná hypertenzia; nekontrolované infekcie; malígne ochorenia (terajšie alebo v minulosti), najmä hematologické ochorenia alebo kožné malignity (okrem bazocelulárneho karcinómu)	Poškodenie pečene a obličiek; u žien túžba mať dieťa; súbežné užívanie liekov, ktoré interagujú s retinoidmi; súbežné užívanie hepatotoxických liekov; gravidita; laktácia; nadmerné pitie alkoholu; darcovstvo krvi
Nežiaduce účinky	Znížená funkcia kostnej drene, hepatotoxicita, pneumónia a alveolitída	Porucha funkcie obličiek, hypertenzia, porucha funkcie pečene, nauzea, anorexia, vomitus, hnačky, hypertrichóza, gingiválna hyperplázia, tremor, nevoľnosť, parestézie	Toxicita vitamínu A (cheilitis, xerosis, krvácanie z nosa, alopecia, zvýšená fragilita kože)
Špeciálne upozornenia	Dávkovanie len raz týždenne; predávkovanie môže spôsobiť leukopéniu/pancytopéniu, ktorá môže byť až život ohrozujúca	Zvýšené riziko lymfoproliferatívneho ochorenia u pacientov po transplantácii. Zvýšené riziko spinocelulárneho karcinómu u pacientov so psoriázou po nadmernej fotochemoterapii	Antikoncepcia až 2 roky po skončení liečby u žien vo fertílom veku

(spracované podľa Pathirana a kol., 2009)

Faktory, ktoré treba brať do úvahy pri rozhodovaní sa pre kombinovanú liečbu, sú nasledovné [13]:

1. Faktory favorizujúce kombinovanú liečbu
 - monoterapia nie je natoľko efektívna;
 - kumulatívna toxicita kombinovanej terapie je nižšia;
 - zlepšenie terapeutického výsledku (napr. skrátenie liečby, pravdepodobnosť vyliečenia);
 - možnosť terapie „šitej na mieru“;
 - lepšie compliance pacienta.
2. Faktory determinujúce špecifickú kombináciu (kombináciu „ušitú na mieru“)
 - závažnosť a rozsah ochorenia;
 - pacientove očakávania a jednoduchosť aplikácie liečby;
 - anamnéza vo vzťahu k použitým liekom (terapeutický efekt, nežiaduce účinky);
 - účinnosť a cena;
 - komorbidita, asociované choroby.



Obr. 1 • Príklad sekvenčnej liečby (spracované podľa Kooa) [12]

Tabuľka č. 2 • Kombinácie acitretínu s inými liečebnými postupmi

veľmi účinná	účinná	neodporúča sa	málo údajov
Lokálny vitamín D3	Lokálne kortikosteroidy	Metotrexát	Cyklosporín A
UVA, PUVa	Ditranol		Biologiká
UVB	Tazarotén		

Acitretín a fototerapia

Účinnosť fototerapie a jej modifikácii (fotochemoterapia, TOMESA) v liečbe psoriázy je nespochybniteľná. Fototerapia je medzníkom medzi lokálnou a systémovou liečbou psoriázy. Limitujúcimi faktormi sú však nežiaduce účinky, ako imunosupresia, fotokarcinogéza (riziko vzniku aktinických keratóz a spinocelulárneho karcinómu) a fotostarnutie. U acitretínu bol dokázaný profylaktický efekt na tvorbu epidermálnych karcinómov u pacientov po orgánovej transplantácii [14]. Acitretín v kombinácii s fototerapiou je ideálnou modalitou, pretože pri synergickom efekte umožňuje redukovať nežiaduce účinky retinoidu znížením jeho dávky a naopak, znížením počtu fotoexpozícií redukovať riziko fotokarcinogenézy.

Štúdie realizované v 80. a na začiatku 90. rokov dokazujú lepší terapeutický efekt kombinovanej liečby v porovnaní s fototerapiou samotnou alebo monoterapiou acitretínom.

Kombinácia acitretínu a PUVa (Re-PUVA) je veľmi efektívna najmä u inveterovanej ložiskovej psoriázy. V typických prípadoch sa liečba začína dávkou 10-25 mg/deň, po 10 – 14 dňoch pristupujeme k celkovej alebo lokálnej PUVa terapii. Keďže acitretín spôsobuje stenčenie stratum corneum, je potrebné redukovať tiež dávku UV žiarenia približne na polovicu, aby sa vyhlo

nežiaducemu erytému indukovaného UV žiarením. Po navodení remisie možno pokračovať acitretínom, prípadne v kombinácii s lokálnou liečbou [15]. Kombináciu acitretínu s celkovou alebo lokálnou terapiou PUVa je tiež možné použiť efektívne u palmoplantárnej pustulóznejs psoriázy. Nežiaducimi účinkami Re-PUVA terapie sú fotosenzitivita, vznik solárnych lentíg a nauzea.

Kombinácia acitretínu s balneo-PUVA liečbou je ďalším rozšírením možností kombinácie acitretínu s fototerapiou. Výhodami použitia riedeného roztoku psoralénu vo forme kúpeľa je podobne ako u lokálnej PUVa terapie eliminácia gastrointestinálnej toxicity a podstatne kratšie trvanie fotosenzitivity ako pri perorálnom užívaní psoralénu. Predbežné výsledky fínskej štúdie poukazujú na nižší karcinogénny potenciál uvedenej modality v porovnaní s orálnou PUVa liečbou [16]. Muchenberger a kol. [17] liečili 4 pacientov s erythrodermickou, pustulóznou a ložiskovou psoriázou s použitím riedeného 8-metoxypsoralénu a acitretínu. Po 4 týždňoch sa dosiahlo viac ako 90-percentné zlepšenie s udržaním remisie v sledovanom období nasledujúcich troch mesiacov po ukončení liečby. Dobrá terapeutická odozva s 87-percentným zlepšením u 8 z 9 pacientov po balneo-PUVA liečbe bola tiež popísaná u palmoplantárnej psoriázy [18].

Kombinácia acitretínu s UVB (Re-UVB) má terapeutický efekt podobný Re-PUVA. V súčasnosti je najviac používanou kombináciou. V jednotlivých štúdiách sa uvádzajú rôzne dávkovacie schémy. Konsenzom je úvodná dávka 10 – 25 mg (podľa niektorých autorov až 25-50 mg) denne, ku ktorej sa po 2 týždňoch pristupuje k fototerapii. Po začatí fototerapie sa dávka acitretínu podľa dosiahnutého zlepšenia redukuje. Keďže acitretín stenčuje stratum corneum, dávku UVB, podobne ako pri UVA, je potrebné redukovať o polovicu [19]. Štúdie Lowe a [20] aj Ruzicku [21] potvrdili vyššiu účinnosť Re-UVB voči UVB monoterapii.

Použitie úzkopásmového UVB žiarenia (311 nm) v kombinácii s acitretínom sa ukazuje taktiež účinné [22]. V staršej štúdií z r. 1992 [23] sa porovnávala účinnosť etretinátu s PUVA, s úzkopásmovým UVB a úzkopásmového UVB samotného. Kombinácia etretinátu s úzkopásmovým UVB bola najúčinnnejšia (93 % zlepšenie), avšak mala najvyššiu mieru relapsov [23]. UVB 311 nm lúče indukujú apoptózu T-buniek dermis, predovšetkým CD8+. Supresory CD8+ sú na UVB 311 až 10-násobne citlivejšie ako keratinocyty a dendritické bunky dermis prezentujúce antigén.

Acitretín a iné systémové antipsoriatiká

Acitretín a metotrexát

Kombinácia s metotrexátom je diskutovanou a kontroverznou modalitou. Kým niektorí autori považujú túto stratégiu za účinnú u ťažkej generalizovanej pustulóznei psoriázy, iní upozorňujú na zvýšené riziko hepatotoxicity a neodporúčajú ju. Dostiaľ nebola realizovaná žiadna klinická štúdia, v literatúre sa uvádzajú iba kauzistiky. Ku kombinácii sa pristupuje zväčša po zlyhaní monoterapie jedným alebo druhým liekom [13]. K acitretínu v štandardných dávkach sa po 2 týždňoch pridáva metotrexát v dávke od 7,5 do 15 mg týždenne [15]. Pri zvolení tejto kombinácie je nutný prísny laboratórny a klinický monitoring pacienta. Odporúčajú sa týždenné kontroly hepatálnych parametrov a krvného obrazu. V príbalovom letáku je súčasné podávanie s metotrexátom kontraindikované. Na autorovom pracovisku sa táto kombinácia nepoužíva.

Acitretín a cyklosporín A

Je málo literárnych údajov o súčasnom podávaní cyklosporínu A a acitretínu. Všeobecne je možné kombinovať tieto dva veľké antipsoriatické lieky v rámci sekvenčnej terapie, pri ktorej sa cyklosporínom A navodí remisia, po ktorej nasleduje začatie udržiavacej terapie acitretínom pri postupnom vynechaní cyklosporínu [15]. Pretože acitretín aj cyklosporín môžu indukovať hyperlipidémiu, odporúča sa dôsledné monitorovanie lipidového profilu [13].

Acitretín a biologiká

Princíp kombinovania systémovo podávaných „konvenčných“ liekov - metotrexátu (ďalej MTX), cyklosporínu (ďalej CyA), acitretínu a biologických molekúl v liečbe psoriázy je odvodený od liečby psoriatickej artritídy a autoimunitných ochorení. Množstvo pacientov so psoriázou s prevládajúcim postihnutím kože má miernu formu ochorenia, pre ktorú je postačujúca topická medikácia, ale 10–20 % chorých má stredne ťažkú až ťažkú formu psoriázy vyžadujúcu si fototerapiu alebo systémovú liečbu, ktorá však vo viacerých prípadoch nedosahuje adekvátne zlepšenie lézií a jej dlhodobé užívanie je limitované kumulatívnou toxicitou molekuly [25]. Preto je systémová liečba často podávaná iba počas variabilnej časovej periódy. Spojenie systémovej terapie s biologickou liečbou môže optimalizovať terapeutický efekt vďaka potenciálnemu aditívnemu alebo synergickému efektu biologika s „konvenčným“ preparátom. Dávka jednotlivých liečiv za takýchto podmienok terapie sa redukuje, čím sa znižuje ich toxicita a zlepšuje tolerancia pacienta k lieku [26]. Pridanie biologika ku klasickej systémovej terapii môže okrem zvýšenia efektivity urýchliť aj nástup účinku a v niektorých prípadoch predĺžiť trvanie remisie, alebo zlepšiť bezpečnosť liečby [27]. Až 30 % pacientov toleruje antagonistu TNF- α a sprievodný systémovej liek MTX [28]. Potenciálne indikácie kombinovanej systémovej terapie s molekulami biologík sú:

- neadekvátny efekt monoterapie;
- komplikácie liečby alebo komorbidity;
- premost'ovacia liečba u pacientov meniacich molekuly systémovej liečby;
- potenciál pre intermitentné alebo kontinuálne užívanie počas dlhodobej terapie relapsujúceho ochorenia;
- individualizácia liečby podľa potrieb pacienta [29].



Obr. 2 • T.č. už neaktuálny, nakoľko efalizumab bol stiahnutý z liečby, pre zaujímavý výsledok však tento obraz uvádzame. Pacient v období zhoršenia pri monoterapii efalizumabom (po 9-tich mesiacoch liečby) a 2 mesiace po pridaní acitretínu v dávke 25 mg 3-krát týždenne. Došlo k zníženiu PASI o 90 %.

Biologické lieky predstavujú výrazný posun v liečbe psoriázy v posledných rokoch. Vďaka ich imunomodulačnému účinku potláčajú jej kožnú aj kĺbovú symptomatológiu. Kombinácia biologík a acitretínu by mohla predstavovať alternatívu u pacientov rezistentných na monoterapiu. Tento zatiaľ ojedinelý prístup spája v sebe antiproliferatívny účinok acitretínu a imunomodulačný efekt biologika. Kombinácia metotrexátu s infliximabom a etanerceptom je v reumatologickej praxi rutinnou metódou. V literatúre sú zatiaľ iba kauzistické prezentácie popisujúce účinnosť tejto kombinácie. V americkej kauzistickej prezentácii bol acitretín v dávke 25 – 50 mg/deň kombinovaný 6-krát s etanerceptom v dávke 50 – 100 mg týždenne, 1-krát s adalimumabom a 1-krát s alefaceptom. Vo všetkých prípadoch došlo k stabilizácii kožného/kĺbového nálezu pri dobrej tolerancii a pri minimálnych laboratórnych odchýlkach [30].

Keďže biologiká nemajú myelotoxický ani parenchymatotoxický účinok, a naopak, acitretín nezosilňuje imunosupresívny potenciál biologík, možno očakávať uvedenú kombináciu ako reálnu. Účinnosť a bezpečnosť uvedenej kombinácie bude potrebné overiť klinickou štúdiou spĺňajúcou potrebné náležitosti.

Kombinácia etanercept - acitretín

Etanercept môže byť kombinovaný s acitretínom, hoci táto kombinácia nezvyšuje efekt liečby. Gisondi a spol [31] v štúdií porovnával PASI 75 medzi 3 skupinami pacientov so psoriázou, ktorým bolo podaných subkutánne 25 mg etanerceptu 2-krát týždenne, 0,4 mg/kg acitretínu denne ako monoterapiu a 25 mg etanerceptu podávaného 1-krát týždenne spolu s 0,4 mg/kg acitretínu denne. Po 12-tich týždňoch liečby dosiahlo PASI 75 15 % pacientov liečených kombinovanou terapiou etanercept - acitretín,

20 % pacientov liečených iba etanerceptom a 8 % liečených iba acitretínom. Liečba etanerceptom 25 mg s.c. raz týždenne s acitretínom 0,4 mg/kg denne je približne rovnako účinná ako monoterapia etanerceptom 25 mg 2-krát týždenne s.c. Monoterapia etanerceptom a kombinovaná liečba je efektívnejšia než monoterapia acitretínom. Štúdia však naznačuje pozitívny efekt sprievodnej terapie acitretínom na zníženie dávky etanerceptu [31].

Kombinácia ustekinumabu s klasickou systémovou liečbou

Pozitívny efekt vo svojej štúdií prezentujú Heinecke a spol. [32], keď sledovali psoriázu pacientov, ktorí mali k ustekinumabu pridaný aj klasický systémový liek. Do kombinácie bol najväčšiemu počtu pacientov pridaný MTX, menej pacientov dostalo CyA a acitretín. Výsledkom kombinovania ustekinumabu s tradičnými preparátmi bola redukcia BSA o 80 % [32].

Acitretín a lokálna liečba

Celkovú liečbu acitretínom možno kombinovať s ktoroukoľvek lokálnou terapiou: derivátmi vitamínu D3, lokálnymi kortikosteroidmi, dithranolom (cignolínom) či tazaroténom. Rim [33] potvrdili lepší efekt súčasného podávania acitretínu a lokálneho ošetrovania calcipotriolom voči monoterapii acitretínom. Van de Kerkhof [10] uvádza, že zhojenie psoriatických lézií je pri uvedenej kombinácii dosiahnuté pri signifikantne nižšej kumulatívnej dávke acitretínu ako pri monoterapii acitretínom ($p=0,006$). Intermitentná kombinácia s lokálnymi kortikoidmi je vhodná z hľadiska účinnosti a bezpečnosti aj v dlhodobom časovom horizonte [22].

Literatúra

1. Bollag W, Wood EJ: A brief history of the development of acitretin. Retinoids today and tomorrow, Acitretin special issue, London, Mediscript, 1990,4-7.
2. Menter A, Griffiths ChEM: Psoriasis 2. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007;370:272-284.
3. Yamanuchi PS, Rizk D, Lowe NJ: Retinoid therapy for psoriasis. Dermatol Clin 2004;22:467-476.
4. Pilkington T, Brogen RN: Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1992;43:597-627.
5. Berbis Ph, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y: Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. Dermatologica 1989;178:88-92.
6. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger IM: A 12 month treatment of severe psoriasis with acitretin results of Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991;24:598-602.
7. Kingston TP, Matt LH, Lowe NJ: Etrein therapy for severe psoriasis. Archives Dermatol 1987;123:55-58.
8. Madhok R, Muller SA, Dicken CH: Treatment of psoriasis with etretin. A preliminary report. Mayo Clin Proceedings 1987;62: 1084-1089.
9. Goldfarb MT, Ellis CH, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA: Acitretin in psoriasis in a dose depending fashion. J Am Acad Dermatol 1988;18:655-662.
10. Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P: The effect of addition of calcipotriol ointment (50 ug/d) to acitretin in psoriasis. Br J Dermatol 1998;138:84-89.
11. Al-Suwaidan SN, Feldman SR: Clearance is not realistic expectation of psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol 2000;42:796-802.

12. Koo J: Systemic sequential therapy for psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-S28.
13. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-430.
14. Mc Kenna DB, Murphy GM: Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140:656-660.
15. Roenigk HH: Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S18-S21.
16. Hannuksela-Svahn A, Pukkal E, Laara E, Karonen J: Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-590.
17. Muchenberger S, Schoff E, Simon JC: The combination of oral acitretin and bath-PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137:587-589.
18. Ettler K, Richards B: Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical MOP. *Int J Dermatol* 2001;40:541-542.
19. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger D, Lebwohl M, Lew R, Naldi L, Parrish JA, Piepkorn M, Stern RS, Weinstein GD, Whitmore E: Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-598.
20. Lowe NJ, Prystowski JH, Bourget T, Edelstein J, Nychy S, Armstrong R: Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparison with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-594.
21. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W: Efficiency of acitretin in combination with UVB in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:482-486.
22. Lebwohl M: Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:22-24.
23. Green C, Lakshminpathi T, Johnson BE, Ferguson J: A comparison of the efficacy and relapse rate of narrowband UVB (TL-01) vs. etretinate-PUVA (Re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992;127:5-9.
24. Roenigk HH, Callej JP, Gizzo CA, Katz J, Lowe N, Madison K, Nigra T, Fiedler VC, Armstrong RB: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-588.
25. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al.: The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-284.
26. Jensen P, Skov L, Zachariae C: Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm Venereol* 2010; 90:341-349.
27. Marquez C, Bair SM, Smithberger E, et al.: Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol* 2010;9(7):753-758.
28. Warren RB, Brown BC, Carmichael AJ, Griffiths CE: Longterm control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:415-416.
29. Cather JC, Crowley JJ: Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:467-478.
30. Conley J, Nenton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR: Novel combination regimens: Biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatol Treatment* 17, 2006;86-89.
31. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G: Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-1349.
32. Heinecke GM, Lubert AJ, Levitt JO, Lebwohl MG: Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1098-1102.
33. Rim JH, Parl JY, Choe YB, Youn JI: The efficacy of calcipotriol+acitretin combination therapy in psoriasis. Comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:507-510.