



DDS vejledning 26/5-2020

## **ACITRETIN (NEOTIGASON)**

### **Forfattere:**

Frederik Grønhøj, Kristina Ibler, Anne Birgitte Nørremark Simonsen, Mette Sommerlund

### **Målgrupper:**

Speciallæger i dermatologi og læger på dermatologiske hospitalsafdelinger samt kursister i speciallægepraksis.

### **Indledning:**

Acitretin er et syntetisk, mono-aromatisk retinoid (vitamin-A analog) effektiv i behandlingen af bla. psoriasis og andre dyskeratotiske dermatoser.

### **Beskrivelse:**

Hårde kapsler 10 mg, 50 stk.

Hårde kapsler 25 mg, 50 stk.

### **Indikationer:**

1. Moderat til svær psoriasis med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og/eller lysbehandling.
2. Psoriasis pustulosa/pustulosis palmo-plantaris.
3. Hyperkeratotisk hånd- og fodeksem.
4. Svær Mb. Darier.
5. Svær kongenit ichthyosis.
6. Keratoderma og andre hudsygdomme med abnorm keratinisering.

7. Multiple, recidiverende basalcelle- og planocellulære karcinomer.
8. Lichen planus.
9. Lichen sclerosus.
10. LE discoides

**Dosering:**

Kapslerne indtages 1 gang dagligt (25-50 mg) sammen med et måltid eller et glas mælk. Det anbefales at starte med 25 mg dagligt med øgning efter klinisk effekt og tolerance. Maksimal effekt kan forventes efter 3-6 mdrs. behandling. Der er studier, som tyder på, at ved start på lav dosis tolereres behandlingen bedre.

Børn: 0,5 – 1,0 mg/kg/døgn og under 35 mg/døgn.

**Acitretin i kombination:**

Acitretin kan benyttes i kombination med flg. modaliteter: UVB, PUVA, topikale steroider, calcipotriol og tjære.

Acitretin bør kun anvendes med forsigtighed i kombination med: Ciclosporin (manglende evidens for additiv effekt) og methotrexat (risiko for toksisk hepatitis).

**Virkning:**

Acitretin normaliserer keratinisering, epidermal celleproliferation og differentiering samt interagerer med cytosolproteiner og nukleærreceptorer. Acitretin har desuden immunmodulerende egenskaber gennem hæmning af dermale mikrovaskulære endotelceller og neutrofil migration.

**Farmakologi:**

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for acitretin er 2-3 dage. Ved samtidig indtagelse af alkohol (etanol) sker en omdannelse fra acitretin til etretinat (Tigason) med en  $t_{1/2}$  på 3 - 4 mdr.

**Bivirkninger:** er oftest dosisafhængige

Acitretin er stærkt teratogent.

Mukokutane gener (50-75 %): Xerosis, cheilitis, conjunctivitis samt tørre øjne, næse og mundslimhinde.

Afskalning hænder og fødder.

Paronychier.

Øget lysfølsomhed

Hårtab (telogent defluvium): Kan forekomme få uger efter behandlingsstart – ofte dosisafhængigt. Hårvæksten kan normaliseres efter seponering.

Hyperlipidæmi er dosis proportional og ses ved 20-40% af patienterne. Hyperkolesterolæmi ses hos ca. 10-30%.

Hepatotoxicitet (ca. 33% får forbigående let til moderat stigning af leverenzymmer).

Myalgier og arthralgier. Ses specielt ved hårdt fysisk arbejde og efter sportsudøvelse.

Sjældne bivirkninger: Det er ikke bevist, at depression eller aggressiv adfærd kan relateres til acitretin. Ved vedvarende trykkende hovedpine, kvalme, opkastning og evt. synsforstyrrelser gennem mere end 1-2 døgn bør acitretin seponeres på mistanke om benign intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) og henvises til neurolog eller øjenlæge (obs papilødem).

Knogleforandringer: En mulig sammenhæng mellem langvarig behandling med acitretin > 25 mg dagligt og spinal samt extraspinal hyperostose og calcificationer af sener og ligamenter er beskrevet. Røntgenoptagelser anbefales ikke rutinemæssigt, men bør tages ved knogle- eller ledrelaterede symptomer hos patienter i langtidsbehandling.

### **Kontraindikationer:**

**Absolutte:** Graviditet og amning.

### **Relative:**

1. Fertile kvinder bør ikke behandles med acitretin, hvis der findes et ligeværdigt behandlingstilbud.
2. Leverlidelse (enzymmer > 2 gange normal), hepatitis, svært alkoholmisbrug.
3. Moderat til svær nyrelidelse (med samtidig dyslipidaemi og/eller atherosclerosis).
4. Børn og voksne med radiologiske tegn på knogleforandringer, skeletal hyperostose og ekstraossøse calcifikation. Der er ikke evidens for, at acitretin medfører risiko for tidlig epifysal lukning ved anbefalede dosering 0,5 – 1,0 mg/kg/døgn og under 35 mg/døgn.

### **Forholdsregler ved ordination af acitretin:**

1. Må ikke være bloddonor under behandling og mindst 1 år efter ophør.
2. Øget lysfølsomhed (brug solbeskyttelse).
3. Kvinder (og mænd) bør være forsigtig med at benytte voks til hårfjerning (skør hud)
4. Dagligt A-vitamintilskud bør ikke overstige 2.400-3.000 IU (0.8-1 mg).

5. Patienter bør opfordres til restriktiv alkoholindtagelse (acitretin + alkohol danner etretinat). Da, der er sammenhæng mellem indtagelsen af alkohol (etanol) og dannelsen af etretinat og man samtidig må formode, at der er en sammenhæng mellem etretinats teratogene potentiale og plasmakoncentrationen, anbefales ud fra et forsigtighedsprincip, at fertile kvinder bør undgå samtidig indtagelse af alkohol.

### **Interaktioner:**

Methotrexat: Risiko for Levertoksisitet.

Tetracyclin: Benign intrakraniell hypertension.

Antidiabetiske præparater: Øget risiko for hyperlipidæmi.

Corticosteroider: Øger risiko for hyperlipidæmi.

Mini p-piller: Reducerer antiovdulatoriske effekt – men ingen effekt på kombinationspræparater.

Vitamin A: Skal ikke overstige rekommanderede daglige dosis (2.400-3.000 IU).

### **Kontrolbehov:**

#### **Før start på behandlingen:**

ALAT, basisk fosfatase, se-kreatinin, faste blodglukose og HbA1C, se-triglycerid, se-kolesterol og HDL/LDL-kolesterol. Patienten informeres mundtligt om skriftligt om behandlingen!

Kvinder i fertil alder: p-HCG eller u-HCG.

#### **Under behandlingen:**

**Blodprøver:** Flg. blodprøver tages i ukomplicerede tilfælde efter 4 og 8 uger og herefter hver 3. måned. Hvis pt. har påvirkede lever- eller lipidparametre opstået under behandlingen, tages blodprøver hver 2.-4. uge indtil stabilisering (se i øvrigt afsnittet "Reaktion på blodprøver").

ALAT, basisk fosfatase, se-kreatinin, se-triglycerid, se-kolesterol og HDL/LDL-kolesterol. Kvinder i fertil alder p-HCG eller u-HCG månedligt under behandlingen.

**Knoglestatus:** Røntgenbilleder anbefales ikke rutinemæssigt, men bør tages hos patienter i langtidsbehandling med knogle- eller ledrelaterede klager. Der bør kun tages rtg. billeder fra symptomgivende knogler og led.

**Kvinder i fertil alder:** Pt. skal bekræfte at have forstået risikoen og de nødvendige forholdsregler, som er forbundet med anvendelsen af acitretin. Gælder også kvinder, som for øjeblikket ikke er seksuelt aktive medmindre, der er overbevisende grunde til, at der ikke er graviditetsrisiko. Ved

graviditet under behandlingen eller i den efterfølgende rekommanderede antikonceptive periode bør pt. henvises til regional obstetrisk afd. med ekspertise indenfor føtal medicin mhp. fosterskadevurdering og stillingtagen til abortus provocatus.

Der skal anvendes sikker prævention uden afbrydelse fra 1 måned før behandlingen påbegyndes, under behandlingen og i 3 år efter endt behandling.

Der skal benyttes mindst én sikker præventionsform (p-piller, p-implantat, spiral). Mini-piller betragtes ikke som sikker præventionsform.

I tilfælde af amenoré skal anvisningen om sikker prævention ligeledes følges.

Indtagelsen af alkohol bør undgås under behandlingen og i 2 mdr. efter seponering for at undgå metabolisering til etretinat.

**Mandlige patienter:** Data indikerer, at den kvindelige påvirkning gennem sæd ikke er af en størrelsesorden, der udgør en teratogen risiko. Mandlige patienter bør informeres om acitretins teratogene risiko.

**Reaktion på blodprøver:** Acitretin seponeres, hvis ALAT er forhøjet mere end 2 gange øverste referenceværdi og i så fald anbefales at følge leverenzymen i op til 3 mdr. eller til normalisering. I tilfælde af god klinisk effekt af acitretin, men forhøjede lipidparametre tilrådes diætetiske foranstaltninger og senere lipidsænkende lægemidler (f.eks. statiner). Under behandling med acitretin har fiskeolietabletter vist sig effektive til reduktion af hypertriglyceridemi og samtidigt øge HDL-kolesterol ("det gode kolesterol"). Se-triglycerid i niveau omkring 10 mmol/L eller højere medfører øjeblikkelig seponering pga. risiko for akut pancreatitis.

## REFERENCER:

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.

Grønhøj Larsen F, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 623-7.

Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JI. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br. J. Dermatol* 1992; 127: 387-91.

J. Mazereeuw-Hautier *et al.* Management of congenital ichthyoses: European guideline of care, part one. *Br. J. Dermatol.* 2019 Feb;180(2):272-81.

