

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 6

2 mei 1983

TOEPASSING VAN ETRETINAAT BIJ PSORIASIS*

Etretinaat (Tigason®) behoort tot een groep van nieuwe synthetische retinoïden. Onder retinoïden verstaat men vitamine A (retinol), vitamine A-zuur (tretinoïne) en analoge stoffen.

Reeds eeuwen geleden werden grote hoeveelheden lever (een belangrijke bron van vitamine A) toegediend bij de behandeling van oogziekten. Na 1940 werd orale behandeling met vitamine A toegepast bij verschillende huidziekten waarbij verhoorningsstoornissen een rol spelen.

De hoge doses die voor een therapeutisch effect noodzakelijk zijn leidden echter vrijwel altijd tot verschijnselen van hypervitaminose A. Daarom werd gezocht naar analoge stoffen met een gunstiger therapeutische index. De eerste hiervan was vitamine A-zuur. Bij psoriasis stelden de resultaten hiervan, deels door het optreden van bijwerkingen, deels door onvoldoende verbetering, teleur.

In de jaren zeventig werd een aantal synthetische derivaten van vitamine A gevonden, die bij algemene toepassing werkzaam bleken te zijn en bovendien minder bijwerkingen hadden dan vitamine A en vitamine A-zuur. De bekendste hiervan zijn: het etretinaat, een synthetisch aromatisch derivaat van vitamine A-zuur (Tigason®) en isotretinoïne (13-cis vitamine A-zuur). Gebleken is, dat deze nieuwe retinoïden een uitgebreid toepassingsgebied hebben. Etretinaat is kortgeleden in Nederland beschikbaar gekomen. In dit artikel volgt daarom een bespreking van dit middel.

Omdat psoriasis de voornaamste indicatie is, zal het navolgende in hoofdzaak over de toepassing bij deze huidziekte gaan.

FARMACOLOGIE

Farmacokinetiek

Bij orale toediening worden na twee à drie uur maximale plasmaconcentraties bereikt van etretinaat en van zijn voornaamste metaboliet.¹

Na vijf dagen is van het etretinaat en zijn metabolieten 70-80% via de faeces en 10-20% via de urine geëlimineerd.^{1 2} Bij chronische therapie is er sprake van veel langzamer eliminatie en weefselopslag. Honderdveertig dagen na staken van een maandenlange therapie is etretinaat nog duidelijk aantoonbaar in het plasma.¹

Werkingswijze

Retinoïden hebben invloed op de proliferatie en differentiatie van epitelcellen. Het effect hangt echter af van de toestand waarin deze cellen zich bevinden. Retinoïden bevorderen de proliferatie van de normale menselijke epidermis en remmen de vorming van keratine. Bij psoriasis daarentegen wordt de te snelle proliferatie geremd.

Hoewel de exacte aangrijpingspunten van retinoïden niet bekend zijn, neemt de kennis over de effecten ervan snel toe: ze beïnvloeden de celdeling, de RNA-synthese, de eiwitsynthese, de prostaglandinesynthese, de stabiliteit van lysosomale enzymen en celmembranestructuren.³

* Dr H.J. van der Rhee, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Resultaten van etretinaat alleen

Etretinaat is vooral werkzaam bij de behandeling van psoriasis pustulosa en erythrodermatische psoriasis. Bij psoriasis vulgaris reageert 60% van de patiënten goed tot zeer goed op de behandeling.⁴

De beste therapeutische resultaten worden verkregen met een aanvangsdosering van ongeveer 1 mg/kg/lichaamsgewicht.⁵ Als het optimale resultaat is bereikt, meestal na vier tot acht weken, kan worden overgegaan op een onderhoudsdosering van 0,3-0,6 mg/kg/lichaamsgewicht.

Bij veel patiënten ontstaat echter, tijdens deze onderhoudsbehandeling, na enkele maanden een recidief.⁴

Resultaten van etretinaat in combinatie met andere middelen en methoden

De therapeutische resultaten van etretinaat kunnen, met name bij psoriasis vulgaris, worden verbeterd door dit middel te combineren met andere lokale vormen van psoriasisbehandeling. Deze zijn bijvoorbeeld ditranol, PUVA* (Gebu 12 (1978) nr 9), UVB** en lokaal toepassen van corticosteroiden. De gegevens over de combinatie etretinaat (oraal)/ditranol (lokaal) zijn beperkt. Er zijn echter aanwijzingen dat met deze combinatie de behandelingsduur korter en de remissieduur langer is dan met één van beide behandelingswijzen afzonderlijk.⁴

De combinatie etretinaat-PUVA (re-PUVA) geeft de beste resultaten als enige weken daarvoor met alleen etretinaat is behandeld.^{6 7} Deze combinatie heeft het voordeel dat verbetering van psoriasis sneller optreedt dan met PUVA of etretinaat alleen.

Het toevoegen van etretinaat aan een behandeling met PUVA zou bovendien de kans op het ontstaan van huidcarcinomen (een gevreesde, op lange termijn mogelijke, bijwerking van PUVA-behandeling) kunnen verminderen.

De benodigde hoeveelheid UVA-energie is bij deze combinatie namelijk 30-50% minder dan bij PUVA-behandeling alleen, waardoor onder meer met minder behandelingen kan worden volstaan.¹¹

Bovendien heeft etretinaat wellicht een intrinsiek profylactische werking tegen het ontstaan van huidcarcinomen.³

* Psoraleen + UV-straling met golflengten tussen 320 en 400 nm
** UV-straling met golflengten tussen 290 en 320 nm

Ook de combinatie etretinaat-UVB geeft zeer goede resultaten.^{8 9} De voordelen van deze behandeling zijn vergelijkbaar met die van re-PUVA-behandeling.

De combinatie etretinaat (oraal)/corticosteroiden (lokaal) heeft het voordeel, dat kan worden begonnen met een lage dosering (0,5 mg etretinaat/kg/lich.gewicht). De resultaten van deze behandeling zijn te vergelijken met die van alleen etretinaat in een dosering van 1 mg/kg/lichaamsgewicht, namelijk goed tot zeer goed bij ongeveer 60% van de behandelde patiënten, terwijl de bijwerkingen aanzienlijk minder zijn.¹⁰ Overigens zijn er ook aanwijzingen, dat bij de combinatie etretinaat-PUVA¹¹ en etretinaat-UVB⁹ met een lagere aanvangsdosering van het etretinaat kan worden volstaan.

Resultaten op lange termijn

Over de resultaten op lange termijn is nog weinig bekend. Bij een langdurige onderhoudsbehandeling met de combinatie etretinaat (oraal)/corticosteroiden (lokaal) bleef ongeveer 25% van de patiënten met een jarenlang bestaande, therapieresistente psoriasis gedurende drie jaar in een vrijwel constante remissie.¹²

Resultaten bij enkele bijzondere vormen van psoriasis

Er bestaat nog geen overeenstemming over de werking van etretinaat op arthritis psoriatica. Zowel negatieve⁴ als positieve¹³⁻¹⁶ resultaten zijn beschreven. Ook bij pustulosis palmo-plantaris (ziekte van Andrews-Barber), die door sommige auteurs als een monosymptomatische vorm van psoriasis wordt beschouwd, is etretinaat werkzaam.^{16 17}

Resultaten bij andere aandoeningen dan psoriasis

Behalve psoriasis zijn er diverse andere huidaandoeningen die goed reageren op behandeling met etretinaat. Dit geldt onder meer voor: dyskeratosis follicularis (M. Darier), erythrokeratoderma variabilis en verschillende vormen van ichthyosis.^{3 18 20} Ook preventief (o.a. bij patiënten met xeroderma pigmentosum) en curatief bij carcinomen (o.a. basocellulaire en plaveiselcelcarcinomen) zijn bemoedigende resultaten gemeld.³ Vooralsnog dient deze laatste behandeling als experimenteel te worden beschouwd.

BIJWERKINGEN

In tegenstelling tot wat aanvankelijk werd gedacht, zijn er duidelijke verschillen tussen de diverse retinoïden. Dit betreft niet alleen de indicaties, maar ook de bijwerkingen ervan.¹⁸ Bij etretinaat zijn vooral droge lippen (soms leidend tot cheilitis), palmo-plantaire desquamatie, haaruitval, jeuk en paronychia vaak voorkomende en hinderlijke bijwerkingen.

Bij een groot multicentrisch onderzoek werden bij een dosering van 1 mg etretinaat/kg/lichaamsgewicht voor deze bijwerkingen de volgende percentages gevonden: droge lippen 78%, palmoplantaire desquamatie 31%, haaruitval 29%, jeuk 15%, paronychia 8%.⁴ Vooral haaruitval en paronychia geven nogal eens aanleiding tot staken van de behandeling. Bij een dosering van 0,5 mg/kg/lichaamsgewicht zijn deze bijwerkingen echter aanmerkelijk minder.⁵ Andere minder frequente bijwerkingen zijn onder meer: droge ogen, droge mond en neus (waarbij ook ontstekingen van deze slijmvliezen kunnen optreden), neusbloedingen, hematomen aan de distale delen van de extremiteiten, nagelafwijkingen, hoofdpijn, slaperigheid, zweten, gegeneraliseerd oedeem, anorexie en maagklachten.

Eén bijwerking verdient speciale vermelding namelijk de potentieel teratogene werking van etretinaat. Bij proefdieren werd aangetoond dat etretinaat een teratogene werking heeft. Bij behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen derhalve betrouwbare anticonceptiva te worden voorgeschreven. Gezien de langzame eliminatie van etretinaat na staken van chronisch gebruik, is het wenselijk dat vrouwen niet eerder dan twee jaar na het staken van de behandeling zwanger worden.

De genoemde bijwerkingen (uiteraard met uitzondering van de teratogene werking) zijn alle reversibel en afhankelijk van de dosis.

Voor een toxische werking op het botmetabolisme bij de gebruikelijke therapeutische dosering zijn bij volwassenen en kinderen geen aanwijzingen gevonden.^{19 20} Bij hogere doseringen (≥ 2 mg etretinaat/kg/lich.gewicht) kunnen bij kinderen echter botbeschadigingen optreden.²¹

Er is nog weinig bekend over de werking van etretinaat op lange termijn, maar de tot nu toe beschikbare gegevens zijn gunstig.

Ernstige bijwerkingen werden niet gevonden, integendeel, de frequentie van de bijwerkingen nam af, al was dit hoofdzakelijk te danken aan de lage doseringen, die op lange termijn voldoende bleken te zijn.

Bij sommige patiënten werd vooral tijdens de eerste weken van de behandeling een stijging waargenomen van transaminasen en van het totale bilirubinegehalte in het serum.²² Deze stijging neemt echter zelden pathologische vormen aan. Wel zijn enkele patiënten beschreven bij wie hepatitis ontstond tijdens de behandeling met etretinaat.^{12 23}

Regelmatige bepaling van de leverfuncties (vóór het instellen van de behandeling, vervolgens één maand daarna en verder eenmaal per drie maanden) is dus noodzakelijk.

Bij een grote groep patiënten werd een significante stijging van het aantal monocytën in het perifere bloed gevonden.²² Tevens heeft etretinaat een invloed op de serumlipoproteïnen. Bij enkele patiënten werd een stijging van de VLDL-triglyceriden en het VLDL-cholesterol en een daling van het HDL-cholesterol waargenomen.²⁴

CONTRA-INDICATIES EN INTERACTIES

Contra-indicaties voor het gebruik van etretinaat zijn zwangerschap en lever- en nierinsufficiëntie.

Wanneer naast etretinaat fenytoïne wordt gebruikt moet men bedenken dat etretinaat fenytoïne gedeeltelijk kan verdringen van zijn bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten. Er is geen interactie geconstateerd tussen etretinaat en anticoagulantia van het cumarine-type. Het gelijktijdig innemen van preparaten met een hoge dosis vitamine A wordt afgeraden.

PLAATSBEPALING

Uit het bovenstaande moge duidelijk zijn, dat etretinaat een aanwinst is bij de behandeling van dermatologische aandoeningen.

Bij enkele zeldzame aandoeningen, zoals dyskeratosis follicularis en ery-

throkeratoderma variabilis, kan men etretinaat het middel van keuze noemen. Goede alternatieven bestaan hier namelijk niet.

Bij psoriasis zijn er echter wel diverse therapeutische alternatieven. Vooral gezien de relatief grote toxiciteit lijkt het wenselijk etretinaat te reserveren voor patiënten met een uitgebreide psoriasis, bij wie andere therapeutische mogelijkheden faalden. Het is nog moeilijk uit te maken of patiënten met ernstige psoriasis etretinaat te verkiezen valt boven de PUVA-therapie. De therapeutische resultaten van PUVA zijn in het algemeen gunstiger dan die van etretinaat, terwijl ook de toxiciteit van PUVA op korte termijn geringer is. Zolang er over de toxiciteit op lange termijn van PUVA (m.n. de kans op het ontstaan van huidcarcinomen) en etretinaat nog onvoldoende bekend is, is het niet mogelijk een definitieve voorkeur voor één van beide behandelingswijzen uit te spreken. Bij psoriasis vulgaris verdient in het algemeen combinatie-therapie de voorkeur boven monotherapie.

Gezien de potentieel teratogene werking dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor een goede anticonceptie te worden gezorgd. Deze moet tot twee jaar na staken van de behandeling worden voortgezet. Verder dient vóór het instellen van de therapie rekening te worden gehouden met een eventuele kinderwens van de vrouw. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met preëxistente leverafwijkingen en bij patiënten die een hoog risico hebben voor hart- en vaatziekten. Tijdens de behandeling moeten de leverfuncties geregeld worden gecontroleerd.

Gezien de indicatie (alleen bij uitgebreide, therapieresistente psoriasis) en de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen is het wenselijk dat etretinaat uitsluitend wordt toegepast door de specialist. Verder wordt hier nogmaals gewezen op het belang van betrouwbare anticonceptie tot twee jaar nadat het gebruik van etretinaat is gestaakt.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Het BUREAU BIJWERKINGEN GENEESMIDDELEN is verhuisd. In verband hiermee was het niet te voorkomen dat het telefoonnummer moest worden gewijzigd.
Het *nieuwe telefoonnummer* is: 070 - 998751
Het *postadres* is hetzelfde gebleven: Postbus 439, 2260 AK LEIDSCHENDAM

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr J. Lubsen, Rotterdam
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Leidschendam
Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur