

## Plak tip psoriasisde metotreksatın oral ve subkutanöz kullanımının kıyaslanması: 5 yıllık retrospektif inceleme

### *The comparison of oral versus subcutaneous administration of methotrexate in plaque type psoriasis: A 5 - year retrospective analysis*

Levent Taşlı\*, Nida Kaçar\*, Necibe Yıldız\*\*, Berna Şanlı\*, Şeniz Ergin\*

\*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Denizli

\*\*Uşak Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Uşak

#### Özet

**Amaç:** Psoriasis, toplumun yaklaşık %2'sinde görülen, kronik, inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. Metotreksatın oral formu psoriasis tedavisinde başarıyla kullanılmakla birlikte son yıllarda subkutanöz (SK) formu da geliştirilmiştir. Yakın zamanda bir araştırmada romatoid artritte SK metotreksatın aynı dozdaki oral metotreksata göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada psoriasisde oral ile SK metotreksatın etkinlik ve güvenilirlik açısından kıyaslanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2006 ile 2010 yılları arasında metotreksat tedavisi almış olan plak tip psoriasisli hastaların kayıtları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 30 hasta (20 SK, 10 oral metotreksat grubunda) kaydedildi. Dördüncü haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 50 yanıtı SK metotreksat grubunda %50 iken, oral metotreksat grubunda %10'du ( $p=0.04$ ). On altı hafta içinde PAŞİ 50 yanıtı sağlanana kadar alınan total metotreksat dozu oral metotreksat grubunda daha fazla olsa da ( $p=0.039$ ), PAŞİ 75 yanıtı açısından total metotreksat dozu gruplar arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). On ikinci ve 16. haftalarda bazale göre ortalama PAŞİ değişimleri gruplar arasında benzerlik göstermekteydi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** On ikinci ve 16. haftadaki ortalama PAŞİ değişimlerinin gruplar arasında benzer bulunması SK ve oral metotreksatın etkinlik açısından birbirine üstünlükleri olmadığını göstermektedir. SK metotreksat ile dördüncü haftada daha fazla hastada PAŞİ 50 yanıtı sağlanmıştır. SK form induksiyon tedavisi olarak kullanılabilir.

*Pam Tıp Derg 2011;4(3):131-135*

**Anahtar sözcükler:** Psoriasis, metotreksat, tedavi, subkutanöz, oral

#### Abstract

**Aim:** Psoriasis is a common, chronic, inflammatory, multisystem disease affecting approximately 2% of the population. While oral methotrexate has been used in the treatment of psoriasis with success, subcutaneous (SC) form of methotrexate have also been developed. SC methotrexate has been recently found more effective than oral methotrexate in the same dosage in rheumatoid arthritis. In this study, we aimed to compare the efficacy and safety of SC versus oral administration of methotrexate in patients with psoriasis.

**Materials and Methods:** We analyzed the records of the patients with plaque psoriasis under methotrexate therapy at our clinic from 2006 to 2010.

**Results:** Thirty patients (20 SC and 10 oral) were enrolled. The ratio of Psoriasis Area Severity Index (PASI) 50 achievement at 4 weeks was 50% in SC group whereas only 10% in oral group ( $p=0.04$ ). While the total methotrexate dosage taken until PASI 50 achievement within 16 weeks was greater in oral group ( $p=0.039$ ), total methotrexate dosage did not differ between the groups in terms of PASI 75 achievement ( $p>0.05$ ). Mean PASI changes from baseline were comparable at 12 and 16 weeks between the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** That the mean PASI changes from baseline were comparable at 12 and 16 weeks between the groups shows SC and oral methotrexate have no superiority to each other. PASI 50 was achieved with SC methotrexate in more patients for 4 weeks. SC methotrexate can be used as an induction therapy.

*Pam Med J 2011;4(3):131-135*

**Key words:** Psoriasis, methotrexate, therapy, treatment, subcutaneous, oral

Nida Kaçar

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Denizli

e-mail: nidakacar@yahoo.com

Gönderilme tarihi:29.06.2011

Kabul tarihi: 03.08.2011

## Giriş

Psoriasis, ortalama %2 prevalansı olan, kronik inflamasyonla seyreden, sistemik tutulumlara yol açabilen, nüks ve iyileşmeler ile yaşam boyu devam eden bir hastalıktır. Hastalığın, parlak eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedef rengi skuamalarla kaplı plaklarla karakterize psoriasis vulgaris tipi en sık görülmekle birlikte sadece ayak tabanı ve avuç içlerini tutan, lokalize veya jeneralize püstüllü, eritrodermik ve şiddetli artropatiye yol açan atipik formları da vardır. Psoriasis tedavisinde, lezyonların şiddetine ve lokalizasyonuna, hastanın kişisel özelliklerine göre topikal tedaviler, fototerapi, geleneksel sistemik tedaviler ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır [1].

Metotreksat psoriasis tedavisinde en sık kullanılan geleneksel sistemik ajandır. Antiproliferatif ve immunmodulator etkilerinin aktive T hücrelerinde ve keratinositlerde nükleik asit sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Oral formunun etkinliği bilinmektedir. SK metotreksatın etkili olduğu da bildirilmiştir [2-5]. Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar psoriasisde oral ve SK metotreksatın etkinlik ve güvenilirliğini kıyaslayan bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, kliniğimizde metotreksat tedavisi almış olan plak tip psoriasisli hastalarımızın kayıtlarını inceledik.

## Yöntem

Kliniğimizde topikal tedavilere yanıtız, şiddetli hastalığı olan, eşlik eden artrit olan psoriasisli hastalar fototerapi ve/veya sistemik tedavi açısından değerlendirilmektedir. Sistemik tedavi planlanan hastaların tedavi takipleri psoriasis polikliniğimizde yapılmaktadır. Metotreksat tedavisi 12 saat ara

ile bölünmüş dozlarda oral ya da tek doz SK yolla uygulanmaktadır. Beş ile 10 mg dozlarda başlanıp yanıtı göre doz artırımı yapılmaktadır. Hastalık şiddeti "Psoriasis Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) ile hesaplanmaktadır.

Psoriasis polikliniğimizde 2006 ile 2010 yılları arasında metotreksat tedavisi almış olan plak tip psoriasisli hastalarımızın kayıtlarını inceledik. Dört haftada bir düzenli kontrollerine devam etmiş olan plak tip psoriasisli hastalar çalışmamıza dahil edildi. Metotreksata ek olarak herhangi bir sistemik tedavi veya fototerapi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dördüncü, 8., 12. ve 16. haftalardaki PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı sağlanan hasta sayısı ve bazale göre ortalama PAŞİ değişimleri incelendi ve yan etkiler kaydedildi. SPSS programı (sürüm 13,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak Fisher'in exact testi ve Mann-Whitney U testleri ile istatistiksel analizler yapıldı. İstatistiksel hata payı 0,05 kabul edildi.

## Sonuçlar

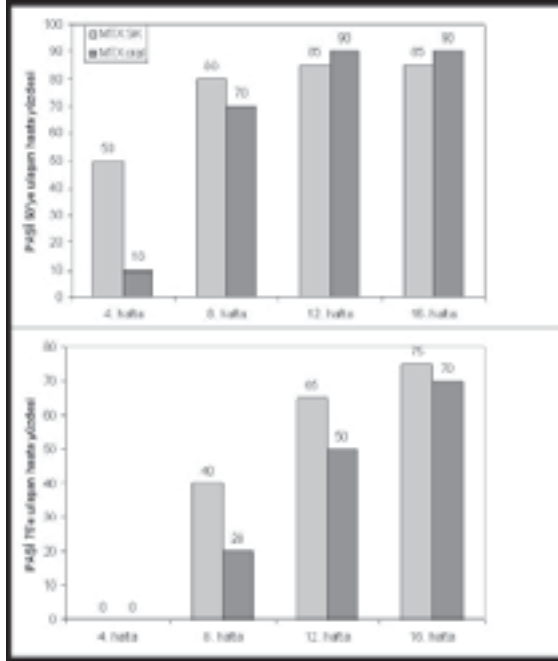
Psoriasis polikliniğimizde 1 Aralık 2005 ile 30 Kasım 2010 tarihleri arasında 69 psoriasis hastasının takibinin yapıldığı saptandı. Metotreksat tedavisi almakta olan 46 hastanın 42'si plak tip psoriasisli. Sadece 30'unun kayıtları çalışma için uygundu. Bu hastaların 20'si SK, 10'u oral metotreksat ile tedavi edilmişti. Gruplar demografik özellikler açısından benzerlik göstermekteydi (Tablo 1).

Metotreksat tedavisi almış olan tüm hastaların %86,7'sinde PAŞİ 50, %60'ında PAŞİ 75 yanıtı 12. haftada sağlanmıştı. On altıncı haftada PAŞİ 75 yanıtı sağlanan hasta oranı %73,3'e yükselirken PAŞİ 50 yanıtı sağlanan hasta oranında değişiklik gözlenmedi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	SK (N=20)	Oral (N=10)	P değeri
Yaş, ort±SD, (min.-max.yıl)	44,4±13,1 (22-69)	42,8±13,6 (25,0-63,0)	>0,05
Kadın, n (%)	4 (20%)	2 (20%)	>0,05
Hastalık süresi, ort±SD, (min.-max.yıl)	10,3±8,2 (1,0-30,0)	10,6±7,4 (0,3-24,0)	>0,05
Tedavi öncesi PAŞİ değeri, ort±SD, (min.-max.)	9,1± 3,5 (4,6-16,8)	10,4± 7 (3,4-23,8)	>0,05
Eşlik eden artrit, n (%)	6 (30%)	4 (40%)	>0,05
Tırnak tutulumu, n (%)	16 (80%)	8 (80%)	>0,05
Önceki fototerapi ve/veya sistemik tedavi, n (%)	9 (45%)	7 (70%)	>0,05

Dördüncü haftada PAŞİ 50 yanıtı SK metotretsat grubunda %50 iken, oral metotretsat grubunda %10'du ( $p=0.04$ ). Diğer kontrol haftalarında gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Tüm kontrol haftalarında iki gruptaki PAŞİ 75 yanıtı sağlanan hasta sayısı birbirine yakındı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Dördüncü haftada daha fazla hasta PAŞİ 50 yanıtına ulaşmıştır ( $p= 0,04$ ).

On altı hafta içinde PAŞİ 50 yanıtı sağlanana kadar alınan total metotretsat dozu oral metotretsat grubunda  $93,6\pm 35,9$  mg iken SK grubunda  $57,4\pm 44,7$  mg idi ( $p=0.039$ ). PAŞİ 75 yanıtı sağlanana kadar alınan total metotretsat dozu oral metotretsat grubunda  $148,8\pm 55,1$  mg SK grubunda  $118\pm 56$  mg idi ve aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). On ikinci ve 16. haftalarda bazale göre ortalama PAŞİ değişimlerinin SK metotretsat grubu için sırası ile %79 ve %81, oral metotretsat grubu için %83 ve %83 olduğu saptandı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1). Her iki gruptan birer hasta PAŞİ 50 yanıtı sağlandıktan sonra kontrollerine gelmediği ve SK metotretsat alan üç ve oral metotretsat alan bir hastada da tedavide başarısızlık nedeni ile başka bir tedaviye geçildiği tespit edildi.

Tüm hastalar ek olarak topikal steroid ve/veya kalsipotriol almaktaydı. SK metotretsat grubundan yedi (%35) ve oral metotretsat grubundan sekiz (%80) hastaya folik asit desteği yapıldığı öğrenildi. SK metotretsat grubundan dört ve oral metotretsat grubundan

beş hastada karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu ( $p>0.05$ ) ve oral metotretsat alan iki hastada bu yüksekliğin devamlılığı nedeni ile metotretsat tedavisinin kesildiği saptandı. Tedaviyi kesmeyi gerektiren başka ciddi bir yan etki ortaya çıkmamıştı.

## Tartışma

Psoriasisde metotretsatın ilk kullanımı yaklaşık 50 yıl öncesine dayanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) 1972'de şiddetli ve inatçı psoriasisde kullanımını onaylamıştır. Dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmacı bir şekilde inhibe ederek nükleik asit sentez üretimi için gerekli folat kofaktörlerinin sentezini azaltan bir folik asit analogudur. Lenfoid dokunun proliferasyonunu anlamlı düzeyde inhibe eder ve ayrıca epidermal hücreler üzerine de bir miktar etkisi vardır. Metotretsat başta psoriasisde olmak üzere dermatolojide yaygın kullanılıyor olmasına ve metotretsat ile yoğun klinik deneyim bulunmasına rağmen metotretsatın etkinliği ve güvenilirliğini gösteren yüksek kaliteli çalışmalar bulunmamaktadır [3-5].

Metotretsatın kullanımını sınırlandıran en önemli faktör özellikle kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozis olmak üzere organ toksisitesidir. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içerecek şekilde tedavi öncesi ve tedavi süresince bazı laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bazı otörler latent tüberküloz açısından bazal PPD testi de önermektedir. Ek olarak, gerektiğinde hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı veya kreatinin klirensi, hepatit B, C ve HIV için serolojik testler, gebelik testi ve hatta karaciğer biyopsisi bile yapılmalıdır. Diğer minör yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve stomatit yer alır. Bu yan etkiler folat desteği, metotretsatın parenteral kullanımı veya bölünmüş doz uygulaması ile azaltılabilir. Otörlerin büyük bölümü metotretsat tedavisine ek olarak folat desteği verilmesini önerirken diğerleri folatın eğer hastada yan etki gelişirse eklenmesini tavsiye etmektedir [3-5].

Haftada tek doz veya 12 saat ara ile üç bölünmüş dozda kullanılabilir. Oral, SK veya intramusküler uygulanmaktadır. SK uygulama hem hasta hem doktor tarafından yapılabilir [3]. Oral metotretsata yanıt alınmayan veya toksisite gelişimi nedeni ile kesilmek zorunda kalınan juvenil romatoid artritli (RA) hastaların %70'inde SK metotretsat ile anlamlı klinik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir [6]. Birçok otör, RA'da oral metotretsatın hastalık kontrolünde yetersiz kaldığı durumlarda biyolojik

tedaviler de dahil olmak üzere diğer ilaçlardan önce parenteral metotreksata geçilmesini önermektedir [7,8]. RA'da SK metotreksatın aynı dozdaki oral metotreksata göre daha etkili olduğu ve eşit derecede tolerans sağlandığı gösterilmiştir [8]. Oral ve SK metotreksat kullanımının etkinliği RA'da yaygın bir şekilde tartışılıyor olmasına rağmen bildiğimiz kadarı ile psoriasisde metotreksatın farklı formlarının kullanımı hakkında bir veri yoktur. Bu nedenle, kliniğimizde metotreksat tedavisi almış olan plak tip psoriasisli hastalarımızın kayıtlarını incelemeye karar verdik.

On ikinci haftada PAŞİ 75 başarı oranı %24 ile %73,3 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir [2,4,10,11]. Oranlardaki büyük farklılıklar çalışmalarda yer alan hastaların hastalık şiddeti gibi bazı bazal özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. PAŞİ 50 oranı kısmen daha yüksek, %65 ile %100 aralığında, bildirilmiştir [10,11]. Çalışmamızda 12. haftadaki PAŞİ 50 ve 75 başarı oranları önceki çalışmalarla uyumludur [2,4]. Literatürdeki çalışmaların çoğu 12. haftadaki PAŞİ 75 başarıları üzerinde durmaktadır [2,4,10,11]. Bu retrospektif çalışmada 12. haftada PAŞİ 75 yanıtı sağlanamayan dört hastada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtının sağlandığı gözlenmiştir. Bu gözlem bazı psoriasisli hastalarında PAŞİ 75 yanıtına daha geç ulaşılabilirliği düşüncesini desteklemektedir [2].

SK metotreksat tedavisi almış olan hastaların büyük çoğunluğunda dört hafta gibi kısa bir sürede PAŞİ 50 yanıtı sağlandığı saptanmıştır. Bununla birlikte PAŞİ 75 yanıtı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Sekizinci, 12. ve 16. haftalarda oral ve SK metotreksat ile PAŞİ 50 ve PAŞİ 75 yanıtı sağlanan hasta oranları benzer olarak bulunmuştur. Her ne kadar PAŞİ 75 başarıları yaygın bir şekilde klinik anlamlı yanıt olarak kabul edilse de PAŞİ 50 başarısının da hasta tatmini için yeterli olabileceği gösterilmiştir [2,12]. SK metotreksat hızlı yanıt istendiğinde veya indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir. Ek olarak, SK metotreksat ile PAŞİ 50 yanıtına daha az miktarda ilaç ile ulaşılabilir. On ikinci ve 16. haftadaki ortalama PAŞİ değişimlerinin SK ve oral metotreksat gruplarında benzer bulunması etkinlik açısından iki formun birbirine üstünlükleri olmadığını göstermektedir.

Hastalar oral metotreksatı bölünmüş doz şeklinde kullanmaktaydı ve oral metotreksat almış olan hastaların büyük çoğunluğu hepatik yan etkileri azalttığı düşünülen folik asit desteği

almaktaydı. Buna rağmen oral metotreksat almış olan hastaların daha çoğunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler ortaya çıkmış olduğu saptandı.

Sonuç olarak, plak tip psoriasisde hem oral hem SK uygulanan metotreksat tedavisi yeterli hastalık kontrolü sağlayabilmektedir. Sonuçlarımız SK metotreksat ile dördüncü haftada daha fazla sayıda hastada PAŞİ 50 yanıtı sağlanabildiğini ortaya koymuştur. On altıncı haftada PAŞİ 50 başarısı için daha az miktarda metotreksat yeterli olabileceği saptanmıştır. Bununla birlikte, bazale göre ortalama PAŞİ değişimleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. SK metotreksat hasta tatmini için yeterli olabileceği gösterilmiş olan PAŞİ 50 başarısının daha hızlı sağlanması için indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir [12]. Hepatik yan etkiler oral metotreksat alan hastalarda daha sık ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte bu çalışma retrospektiftir ve hasta sayısı azdır. Prospektif çalışmalar gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. Gürer MA: Psoriasis. Dermatolojide Tedavi. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C et al. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010;703-710.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1-70.
3. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009;60:824-837.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61: 451-485.
5. Aytekin S. Systemic drugs and therapy regimes in psoriasis treatment. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:74-79.
6. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J Rheumatol 2004;31:179-182.
7. Aktekin LA, Eser F, Bodur H, Tutoğlu A. Effect of oral to subcutaneous switch of methotrexate on disease activity in rheumatoid arthritis patients. Turk J Rheumatol 2009;24:140-143.
8. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. Rheumatology 2003;42:1009-1010.

9. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
10. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116–121.
11. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1447-1451.
12. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:859-866.