



Van oraal naar subcutaan methotrexaat bij psoriasis

J.F.J. Rovers¹, H.J. Bovenschen²

Methotrexaat (MTX) wordt al decennia met succes gebruikt als conventionele systemische behandeling van chronische plaque psoriasis, arthritis psoriatica en psoriasis unguium. [1] MTX wordt meestal oraal toegediend. Indien niet werkzaam, wordt vaak overgestapt op een andere conventionele behandeling, ofwel naar een biologic. Echter, de stap naar subcutane toediening van MTX wordt vaak overgeslagen of vergeten, terwijl dat mogelijk voordelen kan bieden in vergelijking met orale toediening.

Op de poli werd een 70-jarige patiënte gezien met sinds dertig jaar bestaande psoriasis op armen, benen, scalp, submammair, in de bilnaad en van de nagels; *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 15. Voorheen werd patiënte topicaal behandeld en kreeg zij multiële UVB-lichtkuren, echter met maar kortstondig resultaat. Tot nu toe had zij zelf systemische behandelingen al jaren afgehouden wegens potentiële bijwerkingen.

Haar voorgeschiedenis vermeldde fibromyalgie en diverse onbegrepen maag-darmklachten waaronder misselijkheid en dyspepsie. Zij gebruikte geen medicatie. Gezien haar ziektelast werd in samenspraak met patiënte uiteindelijk toch gestart met MTX 10 mg/week oraal. Hierop verbeterde haar psoriasis aanzienlijk; patiënte bereikte PASI 50 in week 8. Vanwege de al enigszins verwachte misselijkheidsklachten was dosisophoging niet mogelijk. Bij dosisverlaging zou MTX onvoldoende werkzaam zijn voor patiënte.

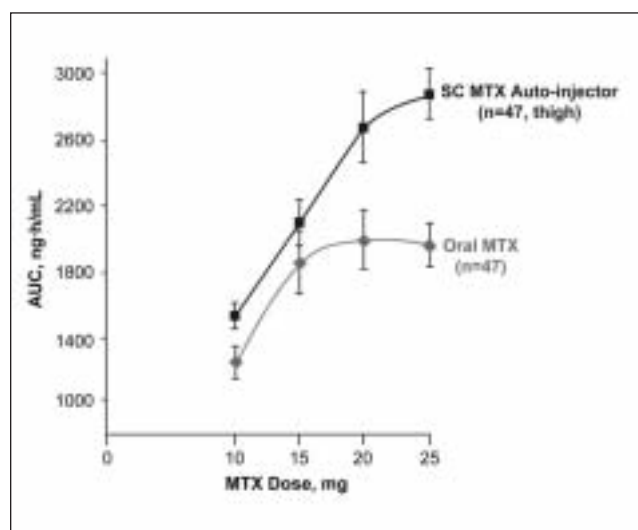
Gezien de ernst van haar psoriasis was patiënte een potentiële kandidaat voor biologics, maar gezien het positieve resultaat van methotrexaatbehandeling werd ervoor gekozen te switchen naar subcutaan 10 mg en later 15 mg MTX (Metoject®). Hierbij behaalde patiënte PASI 100 op week 16 en had zij geen enkele last meer van bijwerkingen.

BESPREKING

Schiff et al. onderzochten de biologische beschikbaarheid van oraal MTX vergeleken met subcutaan MTX bij patiënten met reumatoïde artritis (RA). [2] De biologische beschikbaarheid werd uitgedrukt in plasmaconcentratie gemeten door *area under the curve* (AUC).

De AUC was bij elke dosis hoger voor de subcutane toediening ten opzichte van de orale toediening. Hieruit blijkt dat er een grotere biologische beschikbaarheid was voor de subcutane toediening. Bij orale toediening bereikte de biologische beschik-

baarheid een plateau bij doses hoger dan 15 mg, in tegenstelling tot de subcutane toediening waarbij de biologische beschikbaarheid proportioneel steeg met de dosis (figuur 1).



Figuur 1. AUC van orale versus subcutane toediening van verschillende doses MTX. [2]

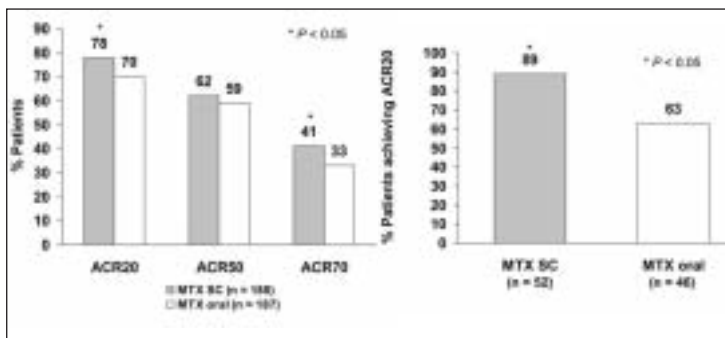
Van belang is of de betere biologische beschikbaarheid van subcutaan MTX ook voordeel heeft voor de patiënt. Er zijn echter geen studies die orale versus subcutane toediening van MTX bij patiënten met psoriasis vergeleken. Er zijn wel verschillende studies (zowel met observationeel als met RCT-design) die subcutane versus orale toediening van MTX bij patiënten met RA vergeleken. [2-5] Zij concludeerden allemaal min of meer hetzelfde: subcutane toediening van MTX is qua effectiviteit een bruikbare stap in de behandeling van patiënten met RA. Hieronder zullen wij één van deze studies bespreken. Dit is de eerste – en enige – studie die alleen oraal versus subcutaan MTX bij actieve RA onderzocht.

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven

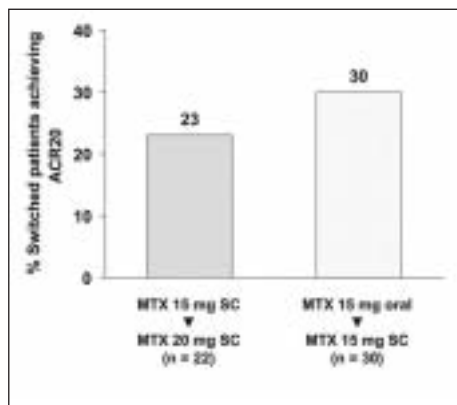
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven

Braun et al. vergeleken de effectiviteit van subcutane versus orale toediening van MTX bij patiënten met RA. [5] De primaire uitkomstmaat was ACR20 (American College of Rheumatology criteria for 20% improvement)-respons.

Er waren significant meer patiënten met subcutaan MTX die ACR20 en ACR70 bereikten dan met oraal MTX. Patiënten met een ziekte duur van meer dan twaalf maanden hadden zelfs een hogere respons op subcutaan MTX (figuur 2). Het wisselen van behandeling van orale naar subcutane toediening of het verhogen van de subcutane doses resulteerde ook in hogere ACR20-responsen (figuur 3).



Figuur 2. Links: % bereikte ACR-respons bij patiënten met subcutaan MTX versus oraal MTX. Rechts: % bereikte ACR20-respons bij patiënten met een ziekte duur > 12 maanden. [5]



Figuur 3. ACR20-respons bij ophogen van de dosering subcutaan en het wisselen van oraal naar subcutaan MTX. [5]

Er is slechts één studie beschikbaar die subcutane toediening van MTX bij psoriasis onderzocht. Warren et al. lieten het effect van een subcutaan doseringsschema van MTX bij psoriasis zien. [6] Patiënten werden ingedeeld in de volgende groepen: 1) MTX-MTX (beide subcutaan), met MTX in een startdosering van 17,5 mg/week opgehoogd bij niet bereiken van PASI 50 na 8 weken tot maximaal 22,5 mg/week, en 2) placebo-MTX (subcutaan), eerste 16 weken geen MTX, waarna na 16 weken MTX in hetzelfde schema als de andere groep. De primaire uitkomstmaat was het behalen van PASI 75 op week 16.

De resultaten zijn weergegeven in figuur 4. Uit de figuur blijkt dat het percentage patiënten dat PASI 50, 75 en 90 bereikt groter is bij de MTX-MTX-groep dan bij de placebo-MTX-groep.

Hieruit kan geconcludeerd worden dat het subcutaan toedienen van MTX bij psoriasis effectief is. Opvallend is echter wel dat er ook een groot placebo-effect is, gezien de respons in de placebo-MTX-groep vóór de 16 weken.

Kanttekening bij bovenstaande studie is dat patiënten bij wie MTX 22,5 mg/week op week 24 onvoldoende effect had niet werden meegenomen in de *intention-to-treat*-analyse.

Er is een tweetal kleine retrospectieve studies gedaan naar de bijwerkingen van subcutane versus orale toediening van MTX bij RA. [7,8] De conclusie van beide studies was dat er minder gastro-intestinale bijwerkingen zijn bij subcutaan gebruik. In een recente meta-analyse van Donghai et al. [9] – waarin onder andere bovengenoemde studie van Braun et al. [5] is opgenomen – werden tevens bijwerkingen van subcutaan MTX met MTX per os vergeleken. Zij concludeerden dat er bij subcutaan gebruik van MTX minder misselijkheidsklachten en diarree optraden. Zij vonden echter geen verschil in het optreden van hoofdpijn, braken of dyspepsie. Opvallend is dat er in geen enkele studie injectieplaatsreacties werden gerapporteerd.

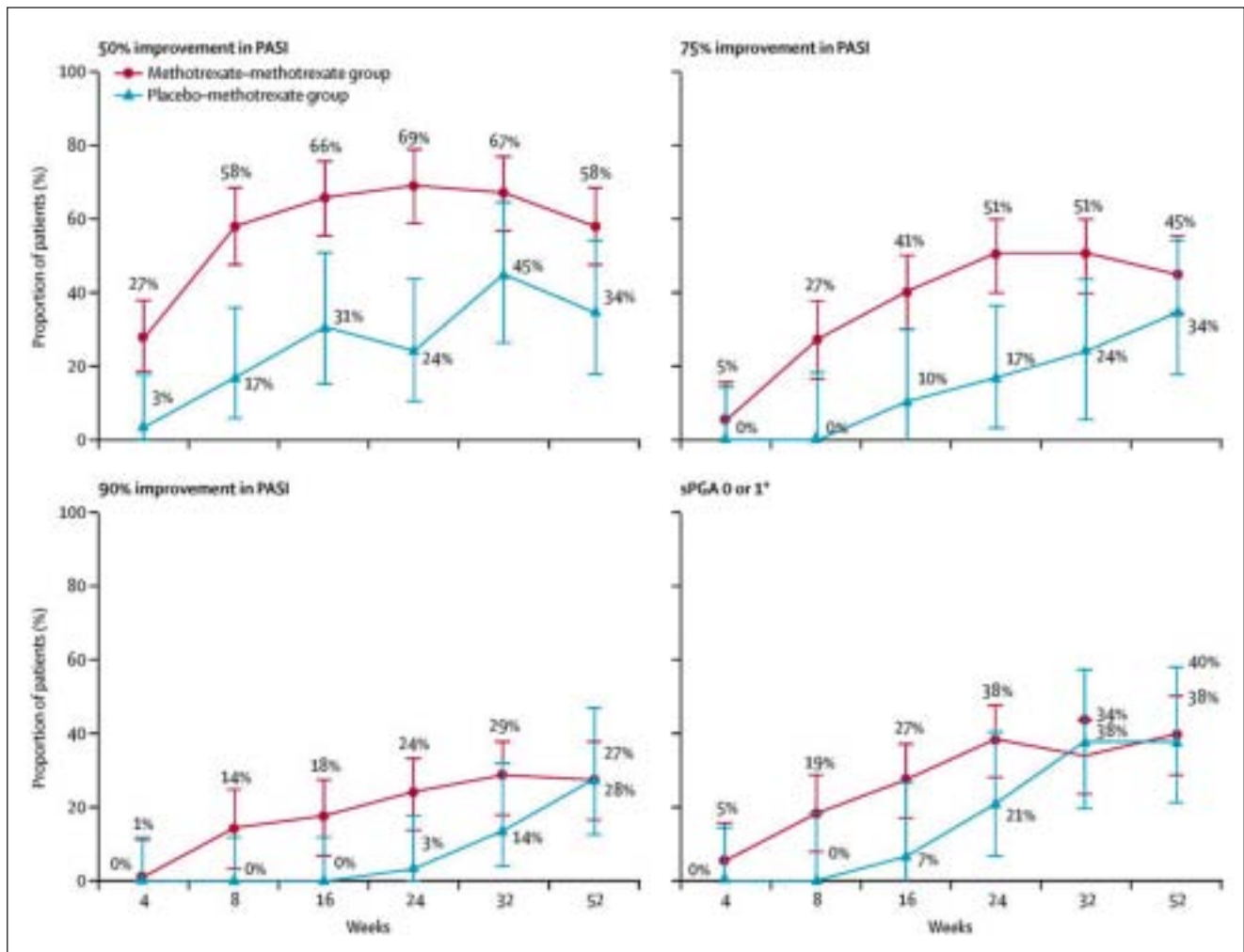
De kosten van oraal MTX ten opzichte van subcutaan MTX en biologics worden weergegeven in de tabel. [10,11] Zoals weergegeven, is MTX per os aanzienlijk goedkoper dan MTX subcutaan. Fitzpatrick et al. onderzochten de kosteneffectiviteit van subcutaan MTX versus de biologics adalimumab en etanercept bij patiënten met RA in de Britse populatie. [12] Hier concludeerde men dat het overstappen van oraal naar subcutaan MTX (in plaats van switchen naar een biologic) ongeveer 7197 pond per patiënt in het eerste jaar zou kunnen schelen.

CONCLUSIE

De switch van orale naar subcutane toediening van MTX bij patiënten met psoriasis, voor de eventuele stap naar behandeling met een biologic, is een strategie die door behandelaars vaak wordt overgeslagen of vergeten. Literatuur suggereert echter dat bij zowel therapiefalen als intolerantie voor oraal MTX de switch naar subcutane toediening een goede vervolgstap kan zijn. Dit zou – vergeleken met de stap naar een biologic – ook kosteneffectief zijn.

Tabel. Kosten van oraal MTX ten opzichte van subcutaan MTX en biologics. [9,10]

MTX (mg/week)	Kosten/jaar MTX po (€)	Kosten/jaar MTX sc (€)
7,5	26,52	520,52
10	36,36	694,20
15	53,04	1041,04
20	72,72	1388,40
25	88,40	1734,72
Biologic	Kosten/jaar (€)	
Etanercept (Enbrel®)	14.711	
Secukinumab (Cosentyx®)	18.714	
Adalimumab (Humira®)	14.883	
Infliximab (Inflectra®)	18.374	
Ustekinumab (Stelara®)	17.442	



Figuur 4. Percentage patiënten dat PASI 50, 70, 90 en sPGA 1 ('almost clear of disease') behaalt in de MTX-MTX-groep versus de placebo-MTX-groep. [6]

De data zijn voornamelijk afkomstig uit de reumatologische literatuur, dus vergelijkend onderzoek binnen de populatie van cutane psoriasispatiënten is nodig.

LITERATUUR

1. Richtlijn Psoriasis. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2011.
2. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.
3. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1003-8.
4. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1849-52.
5. 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(1):73-81.
6. Warren RB, Mrowietz U, Von kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10068):528-37.
7. Kromann CB, Lage-hansen PR, Koefoed M, Jemec GB. Does switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate influence on patient reported gastro-intestinal adverse effects? *J Dermatolog Treat* 2015;26(2):188-90.
8. Borman P, Demir G, Kaygısız F, Okumuş M. Letter to the editor: Subcutaneous (SC) methotrexate (MTX) is better and well-tolerable than oral MTX in rheumatoid arthritis patients, switched from oral to sc administration due to gastrointestinal side effects. *Open Rheumatol J* 2014;8:18-9.
9. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(6):656-62.
10. Farmacotherapeutisch Kompas. Methotrexaat. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methotrexaat>

11. Mekkes JR. Biologicals. <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/btxt/biologicals-in-de-dermatologie.htm>
12. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of

patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol* 2013;32(11):1605-12.

SAMENVATTING

Door het toenemende aanbod van biologics is een switch van orale naar subcutane toediening van methotrexaat bij patiënten met psoriasis een stap die door behandelaars vaak overgeslagen of vergeten wordt. Literatuur suggereert echter dat bij zowel therapiefalen als intolerantie voor oraal methotrexaat de switch naar subcutane toediening een goede en kosteneffectieve behandelstrategie kan zijn.

TREFWOORDEN

psoriasis – methotrexaat

SUMMARY

Due to the increasing biologic treatment options a switch from oral to subcutaneous administration of methotrexate in patients with psoriasis is often skipped or forgotten by dermatologists. However, literature suggests that in both therapy failure and intolerance of oral methotrexate the switch to subcutaneous administration may be a good and cost effective treatment strategy.

KEYWORDS

psoriasis – methotrexate

CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Rovers

E-mail: jessicarovers@live.nl