

METOTREKSAT

Nilgün Şentürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Giriş

Metotreksat ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasisın yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır^{1,2}.

Etki Mekanizması

Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır³. Aynı zamanda 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonükleotide transformilaz gibi folat bağımlı diğer enzimleri de inhibe ederek, adenozin birikimi ile lenfosit proliferasyonu, interlökin (IL) IL-1, interferon- γ ve tümör nekrozu faktörü- α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-enflamatuvar etki oluşturur⁴. Ayrıca IL-22 düzeylerini azaltarak keratinosit proliferasyonu ve dermal enflamatuvar infiltrasyonu baskılar⁵. Doku hasarına neden olan poliaminlerin (spermin ve spermidin) inhibisyonu da anti-enflamatuvar etkiden sorumlu olan diğer bir mekanizmadır⁶.

Etkinlik

Metotreksatın etkinliği ile ilgili veriler bugünkü metodolojik standartların olmadığı 1960-1970'li yıllarda yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır ama metotreksatla olan klinik deneyimler çalışmalardan daha fazladır. Metotreksat monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, siklosporine eşdeğer ya da daha düşük düzeydedir, deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir^{7,8}. Siklosporin ile karşılaştırıldığında 16. haftada hastaların %40'ında %90

[Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 90], %60'ında %75 (PAŞİ 75) iyileşme gözlenirken, iki ilaç arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı da bildirilmiştir⁹. Başka bir çalışmada da etkinliğin daha düşük olduğu ve 12. haftada hastaların sadece %24'ünün PAŞİ 75 yanıtına ulaştığı gösterilmiştir¹⁰. Metotreksat biyolojik ajanlar veya fototerapi ile kombine edildiğinde etkinliği artmaktadır¹¹⁻¹³.

İzlem

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, renal, hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Metotreksat kullanacak hastalar risk faktörlerinin varlığına göre (alkol tüketimi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, obezite, hepatotoksik ajanlara maruz kalma, folat desteğinin olmaması, hiperlipidemi) iki gruba ayrılır. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda karaciğer (KC) enzimleri her 1-3 ayda bir tekrarlanır, 12 ay içinde aspartat aminotransferaz düzeyi 9 taneden 5 tanesinde yüksekse veya iyi kontrol edilen hastalık varlığında albümin seviyesi normalin altındaysa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır¹⁴. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3,5-4 g kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya karaciğer biyopsisi yapılması ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi gerekir¹⁵. Bir ya da daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda ise öncelikle diğer sistemik ajanların kullanılabilirliği değerlendirilmelidir. Eğer uzun dönemli tedavi planlanıyorsa risk faktörü olanlarda başlangıç (ya da 2-6 ay içinde gecikmiş başlangıç) biyopsisi yapılması ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsinin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Şentürk, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 533 725 68 30 E-posta: dsenturk.nilgun@gmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

tekrarlanması önerilir. KC biyopsisi KC hasarını değerlendirmede altın standarttır¹⁶. Serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) seviyeleri hepatik fibrojenik aktivite ile paralellik gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır ama seviyesi karaciğer hasarının derecesi ile orantılı değildir^{16,17}. Karaciğer hasarını değerlendirmede kullanılan geçerliliği kanıtlanmış diğer bir yöntem transient elastografidir (TE, FibroScan). Metotreksat alan psoriasis hastalarında yapılan TE ve PIIINP ölçümünün, vücut kitle indeksi 30'un altında olanlarda KC biyopsisi ihtiyacını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir^{18,19}. Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hataları hematolojik toksite için risk faktörleridir. Ortalama eritrosit hacminde yükselme olması folat eksikliğine bağlı hematolojik toksite gelişmesinin bir bulgusudur ve metotreksat tedavisine ara verilmesini gerektirir. Trombositopeni, lökopeni veya anemi gelişmesi durumunda doz azaltılır ya da şiddetine göre tedavi sonlandırılabilir, bu yan etkiler klinik olarak belirginse folinik asit ile kurtarma tedavisi yapılır²⁰. Metotreksat kullanan hastalarda kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce tekrarlanmalı, yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda daha dikkatli olunmalıdır. Tedavi öncesi ve sırasında yapılması gereken testler Tablo 1'de gösterilmiştir^{1,2}.

Yan Etki/Güvenilirlik

Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Dozaj/Tedavi Şeması

Psoriasis hastalarında metotreksat uygulama şeması Tablo 3'te gösterilmektedir. Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Metotreksat uygulanmasından 24 saat sonra başlanıp 3 gün süreyle 5 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir²¹.

Kontrendikasyonlar/Önemli Kısıtlamalar

Metotreksat kullanımını kısıtlayan kesin ve göreceli durumlar Tablo 4'de gösterilmektedir.

İlaç Etkileşimi

Birçok ilaç metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olmaktadır. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Metotreksat tedavisi sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri

Parametre	Tedavi öncesi	İzlem
Tam kan sayımı*	x	İlk 2 hafta için haftada bir kez, sonraki 2-3 ay için 2 haftada bir kez, daha sonra 1-3 ayda bir kez
Karaciğer enzimleri**	x	4-12 haftada bir kez
Böbrek fonksiyonları	x	2-3 ayda bir kez
Gebelik testi	x	
Karaciğer USG	x	***
HIV	x	
PPD	x	
Akciğer grafisi	x	
PIIINP	x	Her 3 ay****
Transient elastografi*****	x	

Klinik bulgu, riskler, ve maruz kalınan faktörlere bağlı olarak daha ileri spesifik testler yapılabilir,

USG: Ultrasonografi, HIV: Human immunodeficiency virus, PPD: Protein purifiye derivate, PIIINP: Prokollajen III aminoterminal peptid, *Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, **Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz; alkalin fosfat, gama glutamil transferaz, albümin, bilirubin, laktat dehidrogenaz, ***≥15 mg/hafta dozda yılda 1 kez, ****Tedavi öncesi ve ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonra yılda bir, *****Takipte kullanımı ile ilgili veriler yeterli değil

Tablo 2. Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler

Sık karşılaşılan yan etkiler

Gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı)
Stomatit veya ağızda yara
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme
Ekstremitelerde maküler punktat döküntü
Santral sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu)
Alopesi
Ateş
Hematolojik değişiklikler (makrositoz, kemik iliği süpresyonu)

Ciddi yan etkiler

Hepatotoksiste (hepatik steatoz, fibrozis, siroz)
Pulmoner değişiklikler (interstisyel pnömonit, alveolit)
Enfeksiyon
Kemik iliği süpresyonu
Lenfoproliferatif hastalıklar
Nefrotoksiste

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı daha düşük total doz ve hepatotoksite ve siklosporine bağlı daha az nefrotoksositeye neden olmaktadır^{22,23}. Metotreksatın, dar band ultraviyole B (UVB), geniş band UVB ve psoralen ultraviyole A ile kombinasyonu da oldukça etkili bulunmuştur^{11,12}. Düşük doz asitretin metotreksatla kombine edilebilir²⁴. Metotreksat aynı zamanda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir¹³. İnfliksimab tedavisi alan hastalarda eş zamanlı metotreksat kullanılması antikör gelişme riskini azaltmaktadır²⁵.

Tablo 3. Metotreksat uygulama şeması

Uygulama ve doz şeması
Haftada tek doz oral (gastrointestinal yan etkileri azaltmak için 24 saat içinde 12 saatlik aralarla 3 bölünmüş doz şeklinde) intramüsküler veya subkutan enjeksiyon
5-10 mg/hafta doz ile başlanır (test dozu)
Klinik yanıtı göre 7,5-20 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanır
Etkinliğin ortaya çıkması için 4-8 hafta beklenmelidir
Remisyon sağlandıktan sonra uzun dönem tedavi en düşük etkili doz ile devam ettirilir

Tablo 4. Metotreksat kullanımını kısıtlayan durumlar

Kesin kontrendikasyonlar

Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadınlar
Gebelik, laktasyon
Yetersiz kontrasepsiyon
İlaça karşı hipersensitivite (örneğin; pulmoner toksisite)
Ciddi karaciğer hastalığı
Renal yetmezlik
Tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar
Aktif peptik ülser
Hematolojik değişiklikler (lökositopeni, trombositopeni, anemi)

Göreceli kontrendikasyonlar

Böbrek yetmezliği
Karaciğer hastalığı
Hepatit öyküsü
Konjestif kalp yetmezliği
Diabetes mellitus
Hasta uyumsuzluğu
Ülseratif kolit
Diare
Gastrit

Tablo 5. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar¹

Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar	Antibiyotikler	Diğer ilaçlar
Salisilatlar Naproksen İbuprofen İndometazin Fenilbütazon	Trimetoprim-sulfametaksazol Sulfonamidler Penisilinler Tetrasiklinler siprofloksazin	Barbitüratlar Kolşisin Dipiridamol Etanol Fenitoin Probenesid Sulfonilüre Tiazid diüretikler Furosemid

Pediyatrik Kullanımı

Çocuklarda metotreksatın 0,2-0,5 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir. Acil olmayan durumlarda 1,25-5 mg doz ile test yapıp 1 hafta sonra erken toksisitesi laboratuvar testlerle takip edilir. Tedaviye yanıt alınana kadar konservatif doz artımı (1,25-5 mg/hafta) yapıldıktan sonra etkili en düşük tedavi dozuna kadar yavaşça azaltılır²⁶.

Gebelik ve Erkek Fertilitesine Etkisi

Metotreksat düşük indükleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X). Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir¹.

Aşırı Dozaj

Akut metotreksat toksisitesinin en önemli nedenleri bozulmuş renal fonksiyon ve tedavi hatalarıdır. Herhangi bir nedenle metotreksat aşırı dozundan şüphe edilirse, hastaya acilen folinik asit (kalsiyum lökoverin) 20 mg (10 mg/m²) intravenöz veya intramüsküler yolla, takip eden dozlar 6 saatte bir (parenteral veya oral) hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir²¹.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Tedavi Öncesinde Yapılması Gerekenler

Tedaviye başlamadan önce ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı,
Hastalar risk faktörlerinin varlığı açısından değerlendirilmeli,
Enfeksiyon varlığı ekarte edilmeli,
Hastalar ilacın kullanımı ve erken dönemde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli,
Tedavi öncesi gerekli tetkikler (Tablo 1) yapılmalıdır.

Tedavi Sırasında Yapılması Gerekenler

Metotreksat tedavisi alan hem kadın hem de erkeklerde kontrasepsiyon sağlanmalı,
Tedavi sırasında önerilen laboratuvar tetkikleri her enjeksiyon öncesi yapılmalı (Tablo 1),
Doz artışı durumları ya da metotreksat seviyesinin artmasına neden olan (dehidrasyon, renal fonksiyon bozukluğu, yeni ilaç kullanımı) durumlarda laboratuvar testleri daha sık yapılmalı,
Akut ateş, öksürük, dispne ve siyanoz gelişmesi durumunda metotreksata bağlı alveolit gelişme riski nedeni ile akciğer grafisi çekilmeli,
Toksisiteyi azaltmak için folat desteği yapılmalıdır.

Tedavi Sonrasında Yapılması Gerekenler

Hem erkek hem de kadın hastalarda 3 ay kontrasepsiyon sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24:117-8.

2. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
3. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ: Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):66-77.
4. Strober BE, Menon K: Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:652-9.
5. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J: Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:501-4.
6. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY: A review of methotrexate-associated hepatotoxicity *J Dig Dis* 2014;15:517-24.
7. Weinstein GD, Frost P: Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.
8. Nyfors A, Brodthagen H: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
9. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
10. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM: Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.
11. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y: Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013-8.
12. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB: Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:46-51.
13. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al: The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495-501.
14. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG: Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-9.
15. Thomas JA, Aithal GP: Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
16. MacDonald A, Burden AD: Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005;152:405-8.
17. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, et al: Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
18. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT, et al: Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol* 2012;166:1125-7.
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
20. Gan EY, Chong WS, Tey HL: Therapeutic Strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *Bio Drugs* 2013;27:359-73.
21. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(Suppl 2):1-95.
22. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanlı AY: Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:520-4.
23. Clark CM, Kirby B, Morris AD, et al: Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
24. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE: Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.
25. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
26. Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ: Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008;25:184-8.