甲氨蝶呤皮下注射治疗银屑病专家指导意见

中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会

[摘要] 甲氨蝶呤(MTX)是目前治疗银屑病最有效的传统药物之一,已被广泛用于各型中重度银屑病的治疗。近年相关研究显示,与口服MTX相比,皮下注射MTX给药具有明确的优势,其生物利用度及疗效更佳,且显著减少胃肠道等不良反应。以皮下注射MTX的药理作用机制、用于银屑病治疗的临床数据及研究现状为依据,中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会召集相关专家制定本指导意见,目的是为规范、合理、安全、有效地使用MTX皮下注射治疗银屑病。

[关键词] 银屑病;甲氨蝶呤;皮下注射;治疗;指导意见

[中图分类号] R 758.63 [文献标志码] A [文章编号] 1001-7089(2024)01-0010-05

[DOI] 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202307089

Expert Recommendations on Subcutaneous Methotrexate for the Treatment of Psoriasis

Committee of Psoriasis, Chinese Society of Dermatology

[Corresponding author] ZHANG Xuejun, E-mail: ayxj@vip.sina.com

[Abstract] Methotrexate (MTX) is currently one of the most effective traditional antipsoriatic drugs and has been widely used for the treatment of moderate to severe psoriasis. Recently related studies have found that subcutaneous MTX administration has clear advantages over oral MTX, with better bio-availability and efficacy, and significantly reduces gastrointestinal side effects. Based on the pharmacological mechanism of subcutaneous MTX, clinical data and research status for the treatment of psoriasis, the Committee of Psoriasis, Chinese Society of Dermatology convened relevant experts to develop this consensus to ensure the standardized, reasonable, safe and effective use of subcutaneous MTX for the treatment of psoriasis.

[Key words] Psoriasis; Methotrexate; Subcutaneous; Treatment; Consensus

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性、系统性疾病,临床表现为鳞屑性红斑或斑块,呈局限或广泛分布,可累及指甲和关节^[1]。遗传免疫是银屑病发病的主要因素,IL-23和Th17细胞相关的免疫通路是银屑病发病的核心机制^[2]。流行病学研究显示,我国银屑病患者总数超过860万^[3]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是目前治疗银屑病最有效的传统药物之一^[4],MTX的疗效及安全性取决于给药途径^[5-6]。口服MTX需要在胃肠道还原型叶酸载体蛋白(reduced folate carrier, RFC)的作用下被吸收,因此存在肠道吸收饱和以及非线性药代动力学现象^[7-8],较易受到个体差异的影响,而皮下注射的生物利用度更高,耐受性更好^[9]。2023年4月,MTX皮下注射液在我国获批上市,用于治疗对其他治疗方法(光疗法、PUVA和维A酸)无充分治疗反应的成人严重、顽固、致残性银屑病。本共识以皮下注射MTX的药理作用机制、用于银屑病治疗的临床数据及研究现状为依据,为规范、合理、安全、有效地使用皮下注射MTX治疗银屑病提出如下指导性建议。

1 指导意见编制方法与过程

本指导意见采用“文献研究法”、“专家共识会议法”制订。文献研究制定了检索文献的评价与纳排标准,以“皮下注射”、“甲氨蝶呤”、“银屑病”、“Methotrexate”、“Subcutaneous”、“Psoriasis”为关键词,在包括

[通信作者] 张学军, E-mail: ayxj@vip.sina.com

[网络首发时间] 2023-10-27 14:18 [网络首发地址] <https://link.cnki.net/urlid/61.1197.R.20231026.1112.001>

<http://pfbxzz.paperopen.com>

PubMed、Medline、Embase、知网(CNKI)、万方数据及维普等在内的数据库里检索到截至2023年9月涉及该药的指南共识、文献综述、Meta分析、RCT、队列研究、病例报道等。对以上文献进行筛选、整理、归纳,形成专家指导意见初稿,再以访谈、专家共识会议等方式对初稿进行修改和形成指导意见论证稿,召开专家论证会进行研讨。根据专家意见反复讨论和修改,最终形成本指导意见。随着国内外相关研究数据的不断丰富,该指导意见也将做相应的更新。

2 MTX的作用机制

2.1 MTX治疗银屑病的药理机制 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX),别名“氨甲蝶呤”、“氨甲叶酸”,分子式为 $C_{20}H_{22}N_8O_5$,分子量为454.45。MTX是一种叶酸类似物,具有抗增殖、抗炎和免疫调节的作用。它在胞质内活化为多聚谷氨酸化甲氨蝶呤(MTXPG),竞争性地与二氢叶酸还原酶结合,干扰胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成,从而抑制包括肿瘤细胞、角质形成细胞以及T淋巴细胞等的异常增殖^[10-11]。MTXPG可有效抑制5-氨基咪唑4-甲酰胺核糖核苷酸转化酶,从而抑制腺苷脱氨酶、减少内源性抗炎物质腺苷的分解,发挥有效的抗炎作用^[12]。

2.2 皮下注射MTX的药代动力学 MTX可口服、皮下注射或肌注、静脉给药。胃肠外途径给药时,30~60 min内达到MTX血药峰值浓度。口服给药后不仅吸收速度缓慢,约1~2 h达到峰值浓度,且受到胃肠道RFC饱和的限制,部分MTX通过胃肠道细菌代谢失活或经肝脏代谢转化成谷氨酸盐,生物利用度相对较低^[9]。相关研究显示,单次皮下注射给药15 mg,MTX的最大血药浓度(C_{max})平均为0.86 $\mu\text{mol/L}$,是同等剂量口服MTX的1.29倍;与口服相比,MTX皮下注射给药的生物利用度可提高35%以上,且MTX剂量越大,生物利用度的差异越显著^[13]。皮下注射和肌肉注射的生物利用度无明显差异,但肌肉注射部位可出现明显的疼痛^[7]。因此,2020年《欧洲EuroGuiDerm指南:寻常型银屑病的系统治疗》推荐皮下注射作为MTX的首选用药途径^[14]。

3 MTX皮下注射治疗银屑病的疗效性和安全性证据

欧洲一项多中心、双盲、Ⅲ期随机对照试验(RCT)纳入120例中重度银屑病患者,分别给予MTX皮下注射液(17.5 mg/周)和安慰剂治疗,结果显示其良好的疗效性和安全性:16周后皮下注射组达PASI75患者比例高于安慰剂组(40.7% vs. 10%, $P=0.0026$);在52周的治疗期内,皮下注射MTX的耐受性良好,且没有发生严重感染、恶性肿瘤或主要不良心血管事件等^[15]。另一项埃及与格鲁吉亚的RCT研究显示,12周后MTX皮下注射组PASI评分明显低于口服MTX组[(2.55±2.6) vs. (11.2±6.29), $P<0.001$]^[16]。真实世界研究(RWS)进一步证实了皮下注射MTX的疗效性和安全性。德国RWS显示,用药12周后MTX皮下注射组($n=157$)达PASI50患者比例高于口服组($n=49$)(80.9% vs. 65%, $P<0.05$),用药52周后MTX皮下注射组达PASI90患者比例高于口服组(30.2% vs. 13%, $P<0.05$);在观察期内,口服组约16%的患者因无法耐受而停药(8/49),而皮下注射组仅有4.5%(7/157)^[17]。因各种原因(不耐受、治疗失败或个人偏好等)从口服MTX转换为皮下注射MTX后,患者的平均药物生存期延长了1.4年;由于继发性治疗失败而改用皮下注射的患者获益更显著,药物生存期平均可延长1.92年,提示皮下注射MTX可以提高药物留存率,避免或推迟生物制剂的使用^[18]。目前对于皮下注射MTX的不良反应,主要为注射操作导致的局部不良反应,如轻微红疹、水疱或结痂,在外用糖皮质激素(如糠酸莫米松)3~10 d后,皮损消退,未留下色素沉着或瘢痕^[19-20]。

MTX皮下注射给药亦显示出更快的临床治疗反应、生活质量改善以及更好的依从性。与口服MTX相比,皮下注射MTX在用药12周或之前达到PASI90者,所需要的时间更短[中位数±四分位距:(8±2)周 vs. (10±3)周, $P<0.001$],并降低恶心、呕吐和腹泻等常见不良反应的发生率(20% vs. 38%, $P<0.05$),皮下注射患者DLQI评分平均下降改善程度也更明显(77.7% vs. 64.5%, $P<0.05$)^[21]。皮下注射MTX患者具有更好的依从性,口服MTX疗效不佳转用皮下注射的患者中,87%的患者在6个月后仍在接受治疗^[22]。另一项丹麦队列研究显示,114例从口服MTX转换为皮下注射MTX治疗的患者,其胃肠道不良反应的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)显著降低($P<0.0001$),且79%的患者更倾向于选择皮下注射MTX治疗($P<0.0001$)^[23]。

近年来,国内外已发布多项推荐皮下注射MTX用于银屑病治疗的指南共识。2022年全球国际皮肤炎

症与银屑病组织 (SPIN) 发布的《银屑病患者甲氨蝶呤给药方案共识》提出,如果出现胃肠道不良反应或疗效应答不佳,优先将口服 MTX 转换为皮下注射给药^[24];2023 年《中国银屑病诊疗指南》亦指出,“甲氨蝶呤皮下注射给药可以增加药物生物利用度,减轻胃肠道不良反应”^[4];2023 年意大利 Delphi 共识《甲氨蝶呤治疗皮肤疾病的真实世界经验》则认为,MTX 的优先给药途径是皮下注射^[25];2023 年美国《甲氨蝶呤治疗儿科患者炎症性皮肤病:共识治疗指南》也有相关表述,认为胃肠外给药(含皮下注射给药)可能产生更高的生物利用度,从而提高临床疗效^[26]。

4 MTX 皮下注射的临床应用

4.1 用药前准备 包括一般评估、用药前检查等,参考 2022 年《甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识》^[1]。

4.2 使用方法 2022 年《甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识》建议,对于健康的成年人,考虑 MTX 的起始剂量为 5~15 mg/周,若疗效不满意,可每 2~4 周增加 2.5 mg,直至 15~25 mg/周的目标剂量。必要时应增加剂量,但每周最大推荐剂量一般不应超过 25 mg^[1]。通常建议用药 12~16 周后评估临床反应(以 PASI 评分的改善作为疗效的判断标准,PASI 评分改善达到 75%为治疗有效,未达到 50%为治疗无效),待病情控制 1~2 个月后逐渐减量(减 2.5 mg),直至最小维持剂量(2.5~7.5 mg/周)^[1,4]。通常建议患者在改用皮下注射 MTX 时选择维持和口服 MTX 时相同的剂量^[27]。老年人及肾功能不全者,起始剂量可从 2.5~5 mg/周开始;儿童以 2.5 mg 作为试验剂量,1 周后如果血常规检查正常,可给予 0.2~0.4 mg/(kg·周)的剂量(最大剂量不超过 25 mg/周);计划妊娠者至少停药 3~4 个月后再备孕^[1]。

皮下注射的最佳部位:大腿上部或腹部(避开肚脐周围,选择距离肚脐至少约 2 cm 的位置^[28])。注射步骤参考 MTX 皮下注射液说明书。首次注射应在医生监督下进行;患者自我给药时,需要有正确注射技术的指导和培训。应明确告知患者每周注射 1 次。

4.3 适应证和禁忌证 适应证:①中重度斑块状银屑病(BSA > 3%, PASI > 3^[4]);②红皮病型银屑病、关节病型银屑病及严重的脓疱型银屑病;③对其他治疗方法(光疗法、PUVA 和维 A 酸)无治疗反应的难治性银屑病;④皮损累及头部、面部、肢端和/或会阴部等特殊部位,严重影响生活质量者^[1]。相关禁忌证参考 2022 年《甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识》^[1]。

4.4 不良反应监测和处理 使用低剂量(5~25 mg/周) MTX 相对安全,对于儿童银屑病患者,国内亦有相关临床报道,提示安全性较高^[29]。主要的不良反应包括胃肠道反应(如恶心、呕吐、乏力、食欲不振、腹泻、腹痛等)、脱发(可逆性)、肝酶升高、骨髓抑制等。对于肝肾毒性,建议用药或加量 2 周内检查肝肾功能,之后每 2~3 个月检查 1 次;对于肝纤维化,建议每 3 个月检查 1 次 III 型前胶原 N 端肽(P3NP),如果任意 1 次 P3NP > 10 mg/L 或任意 2 次 > 8 mg/L 或 1 年内 3 次 > 4.2 mg/L,患者有必要至专科进一步评估肝脏情况^[1]。骨髓抑制主要表现为白细胞减少、血小板减少、全血细胞减少等,建议用药或加量第 1 个月每 1~2 周检查 1 次血常规,之后每 2~4 周检查 1 次;稳定给药方案 3 个月后,每 1~3 个月检查 1 次^[1,4]。

长期以来,潜在肝毒性一直是临床使用 MTX 时重点关注的问题,而近年发表的证据也提出了新的观点:2022 年《甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识》提出,患者使用 MTX 后的肝酶升高通常是轻微的,具有自限性;2022 年的一项系统评价回顾了全球过去 20 年发表的质量较高的临床研究,认为目前仍无明确证据显示长期 MTX 治疗与肝纤维化之间存在因果或剂量依赖关系^[30];2023 年国外多篇权威综述则提出,MTX 的累积剂量对肝纤维化的发生缺乏预测价值,未来有必要考虑修改简化目前诊疗指南中对 MTX 的不良反应监测要求^[31-32],但仍需未来更多研究证据的支持。

治疗过程中,一般不需要监测 MTX 血药浓度。若出现不良反应,需要减量或停药。推荐常规补充叶酸,可减少不良反应,推荐方案为叶酸 5 mg/周,在 MTX 给药 24 h 后口服^[1]。MTX 过量可能引起骨髓造血系统的抑制,出现白细胞、血小板等减少,临床出现发热、腹泻、便血、紫癜等表现;怀疑 MTX 过量,应立即收治患者住院,在用药 1 h 内静脉给予亚叶酸钙(10~25 mg/m²,每 6 h 1 次,持续至 MTX 血药浓度水平 < 0.05 μmol/L 或血液学异常恢复以及口腔黏膜溃疡愈合为止),同时大量饮水碱化尿液,防止 MTX 代谢物在肾小管沉积^[1]。

5 小结

综上所述,相比口服 MTX,皮下注射 MTX 治疗银屑病可获得更好的生物利用度和临床疗效,且胃肠道

等不良反应发生率更低,患者耐受性、依从性更好,为银屑病患者提供了新的系统药物选择。亦可尝试与生物制剂联用,与小分子药物如阿普米司特联用,或作为生物制剂使用前的治疗选择,能够推迟生物制剂的使用,从而减轻患者经济负担,并具有独特的临床应用前景。

参与本指导意见制定专家名单(按姓氏汉语拼音为序):陈翔(中南大学湘雅医院)、崔勇(中日友好医院)、陈宏翔(华中科技大学协和深圳医院,华中科技大学同济医学院附属协和医院)、陈柳青(武汉市第一医院)、丁杨峰(上海市皮肤病医院)、冯燕艳(成都市第二人民医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病研究所)、何黎(昆明医科大学第一附属医院)、匡叶红(中南大学湘雅医院)、陆前进(中国医学科学院皮肤病研究所)、刘全忠(天津医科大学总医院)、赖维(中山大学附属第三医院)、刘晓明(华中科技大学协和深圳医院)、李霞(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、吕成志(大连市皮肤病医院)、梁燕华(南方医科大学深圳医院)、李敏(苏州大学附属独墅湖医院)、路永红(成都市第二人民医院)、马川(北京大学第三医院)、马慧群(西安交通大学第二附属医院)、涂平(北京大学第一医院)、唐先发(安徽医科大学第一附属医院)、王再兴(安徽医科大学第一附属医院)、徐金华(复旦大学附属华山医院)、夏汝山(无锡市第二人民医院)、颜克香(复旦大学附属华山医院)、杨青(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、张学军(安徽医科大学第一附属医院/皮肤病研究所,苏州大学附属独墅湖医院)、郑捷(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张福仁(山东第一医科大学附属皮肤病医院)、张锡宝(广州医科大学皮肤病研究所)、郑敏(浙江大学医学院附属第二医院)、周平玉(上海市皮肤病医院)、赵邑(清华大学附属北京清华长庚医院)、周伏圣(安徽医科大学皮肤病研究所)

执笔者:唐先发

利益冲突:所有作者均声明无利益冲突

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识[J]. 临床皮肤科杂志,2022,51(2):108-117.
- [2] Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. Lancet,2021,397(10275):754-766.
- [3] 李慧贤,胡丽,郑焱,等. 基于全球疾病负担(GBD)大数据的中国银屑病流行病学负担分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2021,35(4):386-392.
- [4] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023版)[J]. 中华皮肤科杂志,2023,56(7):573-625.
- [5] Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B, et al. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects[J]. Reumatol, 2009,47(4):207-211.
- [6] Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis[J]. Mymensingh Med J,2013,22(3):483-488.
- [7] Yadlapati S, Efthimiou P. Inadequate response or intolerance to oral methotrexate: Is it optimal to switch to subcutaneous methotrexate prior to considering therapy with biologics? [J]. Rheumatol Int,2016,36(5):627-633.
- [8] 刘海波,孔庆寿,桑红. 甲氨蝶呤皮下注射治疗应用与展望[J]. 中华皮肤科杂志,2020,53(6):483-486.
- [9] Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis-the updated knowledge[J]. Postepy Dermatol Alergol,2014,31(6):392-400.
- [10] 张苑菁,张群,杨森,等. 甲氨蝶呤治疗银屑病的临床合理化用药[J]. 临床皮肤科杂志,2019,48(2):120-123.
- [11] Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2004,50(9):2766-2774.
- [12] Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory effects of methotrexate are mediated by adenosine[J]. Adv Exp Med Biol,1994,370:411-416.
- [13] Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate[J]. Clin Exp Rheumatol,2014,32(4):563-571.

- [14] Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Part 1: treatment and monitoring recommendations[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(11): 2461 – 2498.
- [15] 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[J]. *Lancet*, 2017, 389(10068): 528 – 537.
- [16] Attwa EM, Elkot RA, Abdelshafey AS, et al. Subcutaneous methotrexate versus oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(5): e13051.
- [17] Reich K, Sorbe C, Griese L, et al. The value of subcutaneous vs. oral methotrexate: real-world data from the German psoriasis registry PsoBest[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(4): 765 – 767.
- [18] Hollywood A, O’Keeffe C, Boggs J, et al. The utility of subcutaneous methotrexate for chronic plaque psoriasis in a real-world setting[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5): 1290 – 1291.
- [19] Priego-Recio CM, Camacho-Martínez FM. Local reaction after subcutaneous injection of methotrexate: uncommon side effect[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(3): 523 – 524.
- [20] Sadoghi B, Kränke B, Cerroni L, et al. Unusual cutaneous reaction at site of methotrexate injection in two patients with psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(11): adv00593.
- [21] Dogra S, Singh N, Kumar S, et al. Comparison of overall efficacy and safety of oral versus subcutaneous methotrexate in severe psoriasis[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(8): e15656.
- [22] Vidal D, Salleras M, Romaní J, et al. Adherence of self-administered subcutaneous methotrexate in patients with chronic plaque-type psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(11): e131 – e132.
- [23] Fraes Diernæs JE, Kromann CB, Boel M, et al. Patient-reported adverse effects when switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate: A prospective, multicenter, paired cohort study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(4): 920 – 922.
- [24] Van Huizen AM, Menting SP, Gyulai R, et al. International eDelphi study to reach consensus on the methotrexate dosing regimen in patients with psoriasis[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(5): 561 – 572.
- [25] Damiani G, Amerio P, Bardazzi F, et al. Real-world experience of Methotrexate in the treatment of skin diseases: an Italian delphi consensus[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(6): 1219 – 1241.
- [26] Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines[J]. *Pediatr Dermatol*, 2023, 40(5): 789 – 808.
- [27] Bello AE, Perkins EL, Jay R, et al. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis [J]. *Open Access Rheumatol*, 2017, 9: 67 – 79.
- [28] Berteau C, Filipe-Santos O, Wang T, et al. Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance[J]. *Med Devices (Auckl)*, 2015, 8: 473 – 484.
- [29] 顾洋, 王召阳, 向欣, 等. 甲氨蝶呤治疗儿童重度斑块型银屑病的疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(8): 890 – 894.
- [30] Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, et al. Risk of liver fibrosis in methotrexate-treated patients: a systematic review [J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e30910.
- [31] Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(2): 96 – 110.
- [32] Atallah E, Grove JJ, Crooks C, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 989 – 997.

[收稿日期] 2023-07-24 [修回日期] 2023-10-08