



# Methotrexaat versus azathioprine

## Bij patiënten met atopische dermatitis

E. Roekevisch

Langetermijngegevens van methotrexaat (MTX) en azathioprine (AZA) bij atopische dermatitis (AD) ontbreken. Eerder publiceerden we de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie van 42 volwassenen met ernstige AD die gedurende 12 tot 24 weken werden behandeld met MTX of AZA. Zowel MTX als AZA induceerden significante reducties in de *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)-index op 12 en 24 weken na baseline, zonder een significant verschil tussen de behandelingen. [1] Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van MTX versus AZA te beoordelen, werd alle 42 patiënten gevraagd om deel te nemen aan een observationele follow-upstudie waarbij patiënten om de 3 maanden gedurende 5 jaar werden geëvalueerd. Na 12 weken behandeling met MTX of AZA werden de behandelingen voortgezet, gestopt of er werd geswitcht, hetgeen de normale klinische praktijk weerspiegelt. Voor deze 2 jaar follow-upstudie was een van de primaire uitkomstmaten het verschil in de gemiddelde absolute en relatieve verandering in de SCORAD-index na 2 jaar in vergelijking met baseline. Een *intention-to-treat* (ITT)-analyse en een *per-protocol* (PP)-analyse werden uitgevoerd.

35 patiënten, 17 primaire gerandomiseerd in de MTX-groep en 18 uit de AZA-groep, namen deel aan deze follow-upstudie. 2 jaar na baseline gebruikten 10 patiënten nog steeds de toegewezen MTX en 11 de toegewezen AZA, waarvan 8 continu sinds randomisatie. Redenen voor patiënten in de ITT-analyse om de behandeling te staken (17 van de 35) waren goed gecontroleerd AD (7 van de 35), ineffectiviteit (7 van 35) of adverse events (AE's) (3 van 35). Deze AE's bestonden uit vermoeidheid, misselijkheid, terugkerende herpesinfecties in de MTX-groep (2 van 35) en verhoogde leverenzymwaarden en verslechtering van reeds bestaande milde anemie in de AZA-groep (1 van 35), beide omkeerbaar na het stoppen van AZA. Twee jaar na baseline werd verbetering gevonden voor alle primaire en secundaire uitkomsten. Beide groepen handhaafden een significante reductie in SCORAD ten opzichte van baseline en er was geen significant verschil in effect tussen groepen (zowel ITT- als PP-populatie).

Figuur 1 geeft een weergave van de afname in totale SCORAD over 24 maanden (2 jaar). Wat veiligheid betreft, traden 3 ernstige bijwerkingen op, 2 exacerbaties van AD en 1 hospitalisatie vanwege psychiatrische comorbiditeit. Er zijn geen levensbedreigende ernstige bijwerkingen opgetreden. Er werden geen maligniteiten waargenomen. De meeste AE's werden gevonden in de groep infecties en infestatiestoornissen. Verkoudheid en leverenzymaandoeningen werden het meest gezien in de MTX-groep. Influenza was significant meer aanwezig in de AZA-groep. [2]

Inmiddels hebben we van deze studie ook de vijfjaarsdata gepubliceerd met name data over de langetermijnveiligheid en drug survival. [3]

Samenvattend, omdat AD een chronische ziekte is, is het noodzakelijk dat elke voorgestelde therapie aanhoudende werkzaamheid en aanvaardbare bijwerkingen gedurende jaren van gebruik heeft. Deze studie toont aan dat MTX en AZA geschikte en veilige opties lijken voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige AD. We zijn uiterst voorzichtig met conclusies omdat het maar een kleine studie betreft. Zoals met de meeste observationele prospectieve studies is een beperking de interpretatie van de ITT-analyse omdat patiënten de behandeling om verschillende redenen in de loop van 24 maanden stopzetten.

### SUMMARY

Long-term data of methotrexate (MTX) and azathioprine (AZA) in atopic dermatitis (AD) are lacking. Previously, we published the results of a randomized controlled trial of 42 adults with severe AD treated with MTX or AZA for 12 to 24 weeks. Both MTX and AZA induced significant reductions in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index at 12 and 24 weeks after baseline, without a significant difference between treatments. [1] To evaluate the long-term efficacy and safety of MTX versus AZA, all 42 patients were asked to participate in an observational follow-up study in which patients were evaluated every 3 months for 5 years. After 12 weeks of treatment with MTX or AZA, the treatments were either continued, stopped, or switched, reflecting normal clinical practice. For this 2-year follow-up study, one of the primary outcome measures was the difference in the mean absolute and relative change in the SCORAD index after 2 years compared to baseline. An intention-to-treat (ITT) analysis and a per-protocol (PP) analysis were performed.

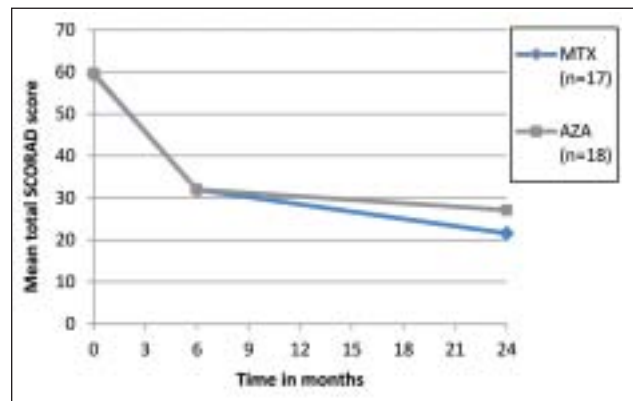
Thirty-five patients, 17 primary randomized to MTX and 18 to AZA, participated in this follow-up study. Two years after baseline, 10 patients still used the allocated MTX and 11 the allocated AZA, of which 8 continuously since randomization. Reasons for patients in the ITT analysis to discontinue treatment (17 of 35) were controlled AD (7 of 35), inefficacy (7 of 35), or AEs (3 of 35). These AEs concerned fatigue, nausea, recurrent herpes infections in the MTX group (2 of 35), and increased liver enzyme values and worsening of preexisting mild anemia in the AZA group (1 of 35), both reversible after stopping AZA. Two years after baseline, improvement was found for all primary and secondary outcomes. Both groups maintained a significant reduction in SCORAD from baseline and there was no significant difference in effect between groups (both intention-to-treat and per-protocol population). Figure 1 shows the decrease in total SCORAD over 24 months (2 years). Concerning safety, 3 serious AEs occurred, 2 exacerbations of AD and 1 hospitalization because of psychiatric comorbidity. No life-threatening serious AEs occurred. No malignancies were observed. Most AEs were found in the group of infections and infestations disorders. Common cold and liver enzyme disorders were most frequently seen in the MTX group. Influenza was significantly more present in the AZA group. [2]

Meanwhile, we have also published the 5-year data from this study, with data on long-term safety and drug survival. [3]

In conclusion, because AD is a chronic disease, it is imperative that any proposed therapy has persistent efficacy and acceptable side effects during years of use.

This study demonstrates that MTX and AZA seem to be appropriate and safe options for the treatment of adult patients with severe AD. We are careful with conclusions because it is only a small study.

As with most observational prospective studies, a limitation is the interpretation of the ITT analysis as patients stop treatment for various reasons over the course of 24 months.



Figuur 1. Gemiddelde (SD) totale SCORAD bij baseline, 6 maanden\* en 24 maanden (2 jaar) (intention-to-treat-analyse)

AZA, Azathioprine; MTX, Methotrexate.

\*eindpunt gerandomiseerde gecontroleerde studie door Schram et al.

## LITERATUUR

- Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
- Roekevisch E, Schram ME, Leeftang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, Spuls PI. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):825-7.
- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeftang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2017 Dec 13.

## CORRESPONDENTIEADRES

Evelien Roekevisch

E-mail: e.roekevisch@amc.uva.nl