



Zastosowanie metotreksatu w dermatologii – przegląd piśmiennictwa

Sarah Shen,¹ Tim O'Brien,¹ Lei Mee Yap,¹ H. Miles Prince,² Christopher J. McCormack^{1,3}

¹Department of Dermatology, St Vincent's Hospital, ²Department of Haematology; ³Surgical Oncology, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Victoria, Australia

Adres do korespondencji:
Dr Sarah Shen,
St Vincent's Hospital,
41 Victoria Parade,
Fitzroy, Vic. 3065,
Australia.
E-mail:
sshewq@gmail.com

Australasian
J Dermatology (2012)
53, 1-18

Dermatologia po
Dyplomie 2012;3(6):4-27

STRESZCZENIE

Metotreksat jest syntetycznym analogiem kwasu foliowego cenionym zarówno za właściwości antyproliferacyjne, jak i przeciwzapalne. Jako uznany lek immunomodulujący jest szeroko wykorzystywany w terapii chorób zapalnych nieodpowiadających na leczenie preparatami steroidowymi. Mimo że skuteczność metotreksatu jest szczegółowo udokumentowana w schorzeniach reumatologicznych, jego zastosowanie w dermatologii, z wyjątkiem leczenia łuszczycy, wciąż wymaga dokładnego zbadania. W pierwszej części tego przeglądu przedstawiono informacje dotyczące farmakologii metotreksatu, w tym mechanizm działania, rekomendowane podejścia terapeutyczne i działania niepożądane, w drugiej części omówiono coraz częstsze doniesienia na temat skuteczności leku w terapii wielu zaburzeń dermatologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE

działania niepożądane, mechanizm działania, metotreksat, farmakologia, łuszczycyca, wytyczne terapeutyczne

Wprowadzenie

Ponad pół wieku minęło od pierwszego zastosowania metotreksatu w leczeniu chorób skóry. W 1951 roku Gubner przypadkowo stwierdził szybkie ustępowanie zmian łuszczycowych u pacjenta cierpiącego na chorobę nowotworową, poddanego terapii lekiem antymetabolicznym aminopteryną.¹ To odkrycie doprowadziło do opracowania jej stabilniejszej i mniej toksycznej pochodnej – metotreksatu. Mimo że jest on przede wszystkim wykorzystywany w leczeniu łuszczycy, korzyści ze stosowania metotreksatu widoczne są również w wielu schorzeniach skórnych, w tym w zapaleniach naczyń w układowych chorobach tkanki łącznej, chorobach pęcherzowych i limfoproliferacyjnych. Bieżące badania mechanizmu działania i farmakogenetyki metotreksatu przyczyniły się ponadto do wzbogacenia wiedzy w zakresie skuteczniejszej terapii przez możliwość oszacowania i ograniczenia toksyczności leku.

Część 1: farmakologia i zastosowanie w terapii

FARMAKOLOGIA

Droga podania i dawkowanie

Metotreksat może być podawany doustnie, podskórnie lub domięśniowo. W 1971 roku Weinstein i wsp.² zaproponowali dwie metody dawkowania: dawkę jednorazową raz na tydzień lub schemat oparty na trzykrotnym przyjęciu leku w odstępach 12 h

oparty na badaniach kinetyki cyklu komórkowego.³ Przyjmuje się, że obydwie schematy dawkowania są równie skuteczne. Droga pozajelitowa jest wskazana w przypadku nietolerancji żołądkowo-jelitowej leku.⁴⁻⁷ W randomizowanym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą u 375 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności czy tolerancji leczenia metotreksatem podawanym doustnie i podskórnie.⁸

Farmakokinetyka

Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie charakteryzuje się znaczną zmiennością, dodatkowo mogą występować różnice między chorymi. Obserwuje się także zmienność dawkozależnej nasyconej absorpcji jelitowej, która wzrasta przy dawkach większych niż 15 mg.⁹ Dane na temat wpływu spożywanych pokarmów na biodostępność metotreksatu są sprzeczne, zarówno wykluczające,^{10,11} jak i potwierdzające spadek wchłaniania.⁷

Okolo 35-50% leku wiąże się z albuminami. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1-2 godzin po podaniu.⁹ Głównym aktywnym metabolitem jest wewnątrzkomórkowa pochodna poliglutaminianowa. Za sprawą wątrobowej oksydacji powstaje drugorzędowy metabolit 7-hydroksymetotreksat. Okres półtrwania metotreksatu w surowicy wynosi średnio 6-7 godzin, lecz jest o wiele dłuższy dla pochodnych poliglutaminianowych. Łącznie 50-90% leku jest wydalane w niezmienionej postaci wraz z moczem w ciągu 24 h w wyniku przesączania kłębuszkowego i dwukierunkowego transportu w kanalikach proksymalnych. Krążenie jelitowo-wątrobowe odgrywa niewielką rolę.^{9,12}

Mechanizm działania

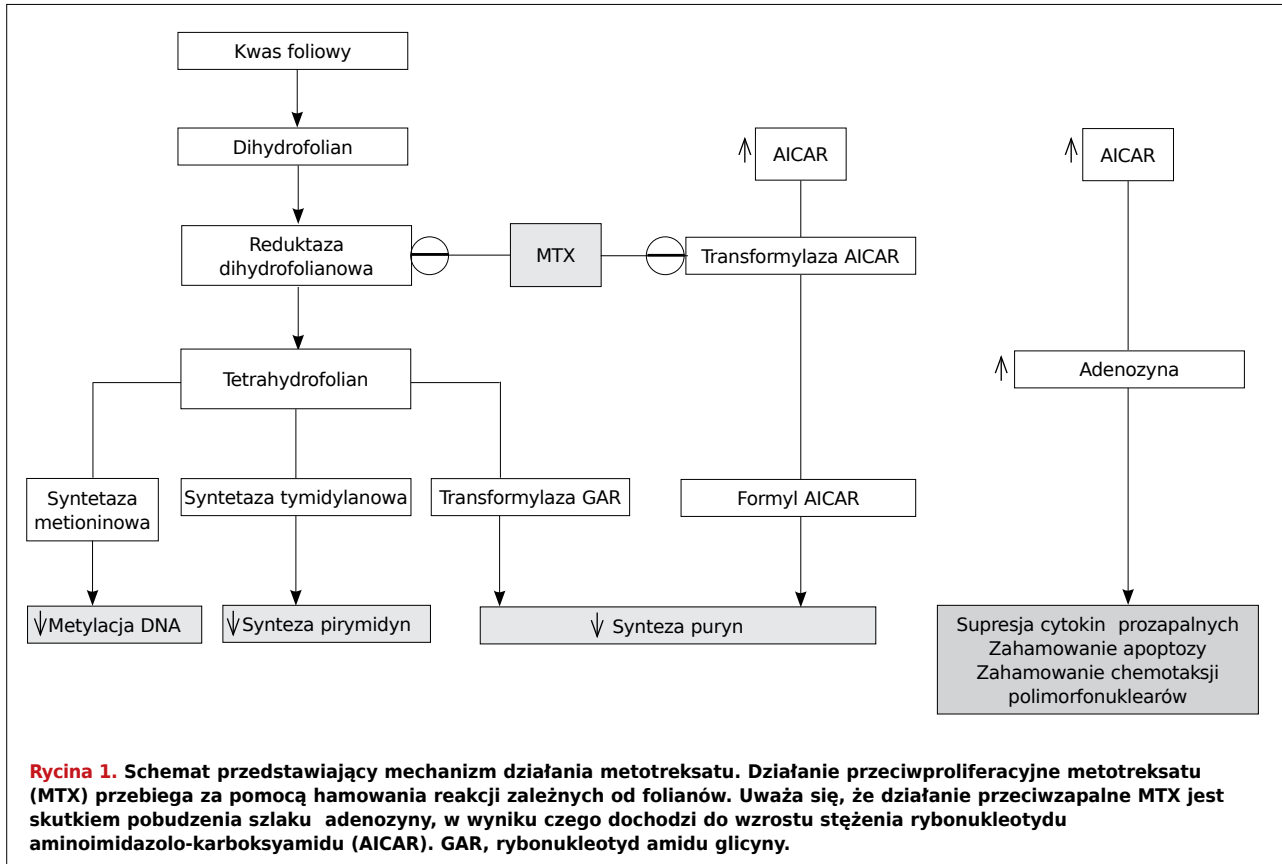
Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który początkowo znalazł zastosowanie jako lek przeciwnowotworowy. Jego główny metabolit, poliglutaminian, kompetytywnie hamuje reduktazę dihydrofolianową, zapobiegając redukcji kofaktorów, jakimi są foliany. Synteza tymidylanu zostaje wstrzymana, a tym samym synteza pirymidyn. Do innych enzymów zależnych od kwasu foliowego hamowanych przez poliglutaminian należy karboksylaza rybonukleotydu aminoimidazolo-karboksyamidu (AICAR). Inhibicja AICAR zaburza syntezę puryn. Zahamowana zostaje również metylacja homocysteiny do metioniny, co wpływa na syntezę spermidyny i sperminy. Lek jest zależny od cyklu komórko-

wego i jest aktywny tylko w fazie S cyklu. Jego działanie antyproliferacyjne przy dużych dawkach zostało wykorzystane w leczeniu nowotworów. Metotreksat zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie aktywnego kwasu foliowego i tym samym zaburza replikację komórki. To prowadzi do zahamowania proliferacji komórek naskórka, chociaż wykazano większy wpływ działania cytotoksycznego i hamującego wzrost na komórki linii limfoidalnej i makrofagalnej.¹³

W małych dawkach metotreksat wykazuje silne działanie przeciwzapalne niezwiązane, jak się wydaje, z antagonizmem wobec kwasu foliowego. Za właściwości przeciwzapalne może odpowiadać hamowanie produkcji poliamin.¹⁴ Ostatnie badania dotyczyły wpływu leku na adenozyne, co ma kluczowe znaczenie dla jego właściwości przeciwzapalnych.¹⁵⁻¹⁷ Hamowanie transformazy AICAR nie tylko zapobiega jednemu z ostatnich etapów syntezy puryn *de novo*, ale także prowadzi do zwiększenia stężenia AICAR i w konsekwencji do wzrostu stężenia netto wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej adenozyne. Adenozyne jest nukleozydem purynowym uznanym za endogenne wiązanie przeciwzapalne. Łącząc się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórek działa silnie przeciwzapalnie wobec wielu różnych komórek. Zapobiega tzw. wybuchowi tlenu (tworzeniu wolnych rodników) w neutrofilach i makrofagach, chemotaksji leukocytów i sekrecji wielu cytokin przez monocyty i makrofagi, w tym czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), interleukiny (IL)-10 oraz IL-12. Adenozyne odpowiada za zmniejszenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, w tym L-selektyny, B2-integryny i CD11b, przyczyniając się do znacznego zahamowania chemotaksji polimorfonuklearów i adherencji. Ponadto receptory dla adenozyne znajdują się również na komórkach śródbłonna, które mogą być kolejnym potencjalnym miejscem przeciwzapalnego działania adenozyne (ryc. 1). Pojawiły się jednak wątpliwości co do przeciwzapalnej roli adenozyne,¹⁸ w związku z czym mechanizm działania metotreksatu jest wciąż przedmiotem badań. Najnowsze doniesienia wskazują na znaczenie produkcji reaktywnych form tlenu.¹⁹ Mechanizm działania metotreksatu został przedstawiony na rycinie 1.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Dane o działaniach niepożądanych metotreksatu pochodzą w głównej mierze z doniesień dotyczących leczenia RZS, łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Potencjalne działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli 1.



Ogólne

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych leku, zwykle występujących na początku terapii, należą nudności, jądłowstręt, zmęczenie i złe samopoczucie. Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od dawki i może zostać zredukowane przez przyjmowanie leku na kilka godzin przed snem i suplementację kwasu foliowego.

Hematologiczne

W przypadku braku potencjalnych czynników ryzyka mielosupresji, takich jak niewydolność nerek, zwiększone MCV, starszy wiek, współwystępowanie innych chorób lub zakażeń, hipoalbuminemia, przedawkowanie lub interakcje z innymi lekami (tab. 2), rzadko obserwuje się szkodliwe działanie metotreksatu na układ krwiotwórczy.^{20,21} W obejmującym 22 lata retrospektywnym badaniu 157 chorych na łuszczycę długoterminowo leczonych małymi dawkami metotreksatu (15 mg na tydzień) u 10-20% badanych stwierdzono mielosupresję pod postacią anemii makrocytarnej, leukopenii,

trombocytopenii i pancytopenii.²² Pancytopenia może wystąpić, choć rzadko, na każdym etapie terapii, dlatego należy ściśle kontrolować morfologię i płytki krwi. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia prowadzi zwykle do normalizacji parametrów krwi.^{21,25}

Żołądkowo-jelitowe

Terapii często towarzyszą nudności i wymioty. Może wystąpić biegunka i zapalenie jamy ustnej. Te działania niepożądane są dawkozależne i ustępują pod wpływem suplementacji folianów.²⁴ U chorych długotrwale przyjmujących metotreksat z powodu łuszczycy obserwowano objawy hepatotoksyczności, w tym włóknienie i marskość wątroby.²⁵ Włóknienie wątroby może wystąpić mimo prawidłowych wartości prób wątrobowych.²⁶ Do czynników ryzyka hepatotoksyczności należą: cukrzyca typu II, spożywanie alkoholu, otyłość oraz wirusowe zapalenie wątroby typu B i C (tab. 3).²⁷ Częstość występowania toksycznego uszkodzenia wątroby jest znacząco większa u chorych na łuszczycę niż RZS; tę różnicę tłumaczy się większym

odsetkiem przypadków alkoholizmu, cukrzycy i hiperlipidemii w grupie chorych na łuszczycę.^{28,29} Objawy hepatotoksyczności wywołanej metotreksatem pod względem histopatologicznym przypominają niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zmiany w obrazie wątroby obserwowane u otyłych chorych na cukrzycę i hiperlipidemię.^{30,31} W 1988 roku Roenigk sklasyfikował zmiany histopatologiczne wtórne do leczenia metotreksatem (tab. 4);³² opracowany przez niego system znalazł zastosowanie kliniczne.³³ Badania, wykorzystujące wspomnianą klasyfikację, dostarczyły zróżnicowanych danych na temat częstości występowania włóknienia wątroby wtórnego do leczenia metotreksatem (6-72%),^{31,34-37} tym samym utrudniając stworzenie wytycznych monitorowania.

Właściwości onkogenne

Metotreksat jest istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka podstawnokomórkowego u chorych na ciężką łuszczycę. Szczególnie narażeni są chorzy leczeni terapią skojarzoną psoralenem i promieniowaniem UVA (PUVA).^{38,39} Związek między długoterminowym stosowaniem metotreksatu i rozwojem chłoniaków jest przedmiotem dyskusji.^{40,41} Doniesienia na temat chłoniaków indukowanych metotreksatem pochodzą z badań z zakresu reumatologii, w których odnotowano wiele przypadków samoistnego cofania się chłoniaków pod wpływem zaprzestania leczenia,⁴²⁻⁵¹ w szczególności chłoniaki związane z wirusem Epsteina-Barr.⁵²⁻⁵⁴ Z drugiej strony, w badaniach populacyjnych dotyczących leków immunosupresyjnych, zwłaszcza metotreksatu, stosowanych w RZS i zapaleniu skórno-mięśniowym (DM), nie wykazano jednoznacznie zwiększonego ryzyka nowotworzenia.^{55,56} Ponadto w kilku mniejszych badaniach retrospektywnych nie wykazano zwiększonego ryzyka chorób limfoproliferacyjnych u chorych na łuszczycę.⁵² W badaniu, w którym stosowano metotreksat w RZS obserwowano 50% wzrost ryzyka choroby nowotworowej w porównaniu do populacji ogólnej: ryzyko rozwoju czerniaka było trzykrotnie większe, chłoniaków nieziarniczych pięciokrotnie większe, a raka płuca prawie trzykrotnie większe.⁵⁷

Objawy ze strony układu rozrodczego

Metotreksat wykazuje działanie teratogenne i może powodować śmierć płodu. Przyjmuje się, że największe zagrożenie dla płodu występuje między 6 a 8 tygodniem ciąży, choć zgłaszano przypadki nieprawidłowości u płodu, m.in. w układzie krążenia, kostnym czy ośrodkowym układzie nerwowym podczas całej ciąży.⁵⁸

Tabela 1. Działania niepożądane metotreksatu

Ogólne
Nudności
Zmęczenie
Złe samopoczucie
Jadłowstręt
Żołądkowo-jelitowe
Nudności
Biegunka
Zapalenie jamy ustnej
Hepatotoksyczność
Hematologiczne
Cytopenia
Układ oddechowy
Zapalenie płuc
Włóknienie płuc
Układ rozrodczy
Teratogenność
Oligospermia
Onkogenne
Chłoniaki związane z EBV
Rak podstawnokomórkowy
Skóra i błona śluzowa
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Nadwrażliwość na światło
Popromienne zapalenie skóry – reakcja „z przywołania”
Reakcje nadwrażliwości na lek
Rozlane niezapalne łysienie
Zakażenie
Oportunistyczne
Uaktywnienie gruźlicy
Zapalenie wątroby
Neurologiczne
Bóle głowy
Zawroty głowy
Zmęczenie
Zmiany nastroju

Metotreksat jest wydzielany w niewielkich ilościach z mlekiem matki, lecz nie jest znany wpływ na noworodka.⁵⁹ U mężczyzn metotreksat zaburza spermatogenezę oraz wykazuje potencjał mutageny.⁶⁰

**Tabela 2. Czynniki ryzyka zaburzeń hematologicznych**

Niewydolność nerek
Zaawansowany wiek
Brak suplementacji folianów
Nieprawidłowe dawkowanie metotreksatu
Interakcje z lekami
Hipoalbuminemia
Większe niż umiarkowane używanie alkoholu

Tabela 3. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności

Cukrzyca typu 2
Otyłość
Większe niż umiarkowane używanie alkoholu obecnie lub w wywiadzie
Utrzymujące się nieprawidłowe parametry wątrobowe
Choroby wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C
Istotne narażenie na leki hepatotoksyczne lub chemikalia w wywiadzie
Hiperlipidemia

Tabela 4. Klasyfikacja zmian histologicznych wątroby

Klasa I	Norma
	Łagodne stłuszczenie
	Łagodne zróżnicowanie jąder komórkowych
	Łagodny wrotny stan zapalny
Klasa II	Stłuszczenie umiarkowane do ciężkiego
	Zróżnicowanie jąder komórkowych umiarkowane do ciężkiego
	Wrotny stan zapalny umiarkowany do ciężkiego
Klasa IIIA	Włóknienie łagodne
Klasa IIIB	Włóknienie umiarkowane do ciężkiego
Klasa IV	Martwica

Zakażenia

U pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu może dochodzić do zakażeń oportunistycznych i uaktywnienia gruźlicy⁶¹ oraz zapalenia wątroby.⁶² Zakażenia te zdarzają się częściej u chorych na RZS leczonych metotreksatami niż azatiopryną, cyklofosfamidem lub cyklosporyną. Metotreksat można bezpiecznie stosować u osób zakażonych HIV pod warunkiem ścisłego monitorowania objawów zakażenia,⁶³ chociaż jego stosowanie w tej grupie chorych wciąż budzi kontrowersje.

Zaburzenia układu oddechowego

Ostre zapalenie płuc na tle alergicznym czy wolno postępujące włóknienie płuc są częściej obserwowane u leczonych metotreksatami chorych na RZS niż na łuszczycę i mogą powodować zagrożenie życia.⁶⁴ W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego należy zlecić wykonanie szczegółowych badań.

Objawy ze strony skóry i błon śluzowych

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej może wystąpić u chorych, u których nie zalecono odpowiedniej suplementacji folianów lub u których współistnieją zaburzenia hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.⁶⁵ Opisano dwa rodzaje owrzodzeń wywołanych przez metotreksat u chorych na łuszczycę. Pierwszy typ dotyczy bolesnych nadżerek w obrębie blaszek łuszczycowych, pojawiających się na początku leczenia, przy zmianie dawkowania lub w przypadku interakcji z innymi lekami.⁶⁶ Owrzodzenia mogą być mylnie uznane za oznakę pogorszenia łuszczycy. Drugi rodzaj owrzodzeń to wykwit w skórze zmienionej chorobowo bez związku z długością trwania leczenia, rzadko brane pod uwagę jako wyraz działań niepożądanych metotreksatu.^{67,68} Opisywano również przypadki łysienia, hiperpigmentacji, poparzeń słonecznych oraz toksycznej nekrolizy naskórka.

Zaburzenia neurologiczne

Bóle i zawroty głowy, zmęczenie oraz zmiany nastroju występują zwykle na początku leczenia i zależą od dawki. Mogą pojawić się także przy terapii przewlekłej.

Zaburzenia układu krążenia

Metotreksat zwiększa stężenie homocysteiny przez hamowanie syntazy metioniny. Ponieważ hiperhomocysteinemia jest związana ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, sugerowano, że metotreksat może wtórnie zwiększać ryzyko chorób układu krążenia.⁶⁹ Jego właściwości przeciwzapalne mogą jednak przeciwdziałać zwiększonemu stężeniu homocysteiny, a zatem metotreksat w rzeczywistości zapobiega chorobom układu krążenia.⁷⁰ Co więcej, uważa się, że stosowanie kwasu foliowego zmniejsza szkodliwy wpływ metotreksatu na homocysteinę.⁷¹

Inne

Metotreksat w małych dawkach może przyczynić się do złamań kości długich. W jednym z badań opisano trzech pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, u których obserwowano triadę objawów w postaci bólu kostnego, osteoporozy i złamań dystalnej części kości

piszczelowej.⁷² Na początku leczenia małymi dawkami metotreksatu może dojść do reakcji rzekomoanafilaktycznej.⁷³

ZASTOSOWANIE W PEDIATRII

W leczeniu łuszczycy u dzieci małe dawki metotreksatu są w zasadzie dobrze tolerowane,⁷⁴ wśród głównych działań niepożądanych wymienia się zapalenie jamy ustnej, nietolerancję żołądkowo-jelitową oraz hepatotoksyczność. Większość publikacji na temat zastosowania metotreksatu u dzieci pochodzi jak dotąd z piśmiennictwa reumatologicznego. Większość dzieci powinna być monitorowana pod kątem hepatotoksyczności zgodnie z reumatologicznymi wskazaniami do biopsji wątroby u dorosłych, u których nie występują czynniki ryzyka.⁷⁵

INTERAKCJE I PRZECIWSKAZANIA

Równoczesne stosowanie metotreksatu i innych leków może prowadzić do wystąpienia interakcji, zwiększenia stężenia leku w surowicy i nasilenia jego toksyczności,⁷⁶⁻⁷⁸ jak zaprezentowano w tabeli 5. Rycina 2 przedstawia bezwzględne i względne przeciwwskazania do leczenia metotreksatem.

Rozpoczęcie leczenia

Do podstawowych czynności diagnostycznych należy zebranie dokładnego wywiadu chorobowego oraz badanie przedmiotowe, w tym ocena ciężkości choroby, ustalenie poprzednich terapii, przeciwwskazań do leczenia metotreksatem i czynników ryzyka mogących nasilić toksyczne działanie leku, a także badania laboratoryjne, w tym morfologia i płytki krwi, badanie czynności nerek, próby wątrobowe wraz z albuminą i bilirubiną. U pacjentów z chorobami płuc lub obciążonych ryzykiem wystąpienia zaburzeń oddechowych należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia nie są konieczne; należy je przeprowadzić przy podejrzeniach klinicznych. Rycina 2 przedstawia algorytm postępowania przed rozpoczęciem terapii oraz rekomendacje dotyczące późniejszego monitorowania oparte na wytycznych leczenia łuszczycy i ŁZS z 2009 roku zaproponowanych przez American Academy of Dermatology (ADD).

MONITOROWANIE LECZENIA

Monitorowanie czynności wątroby

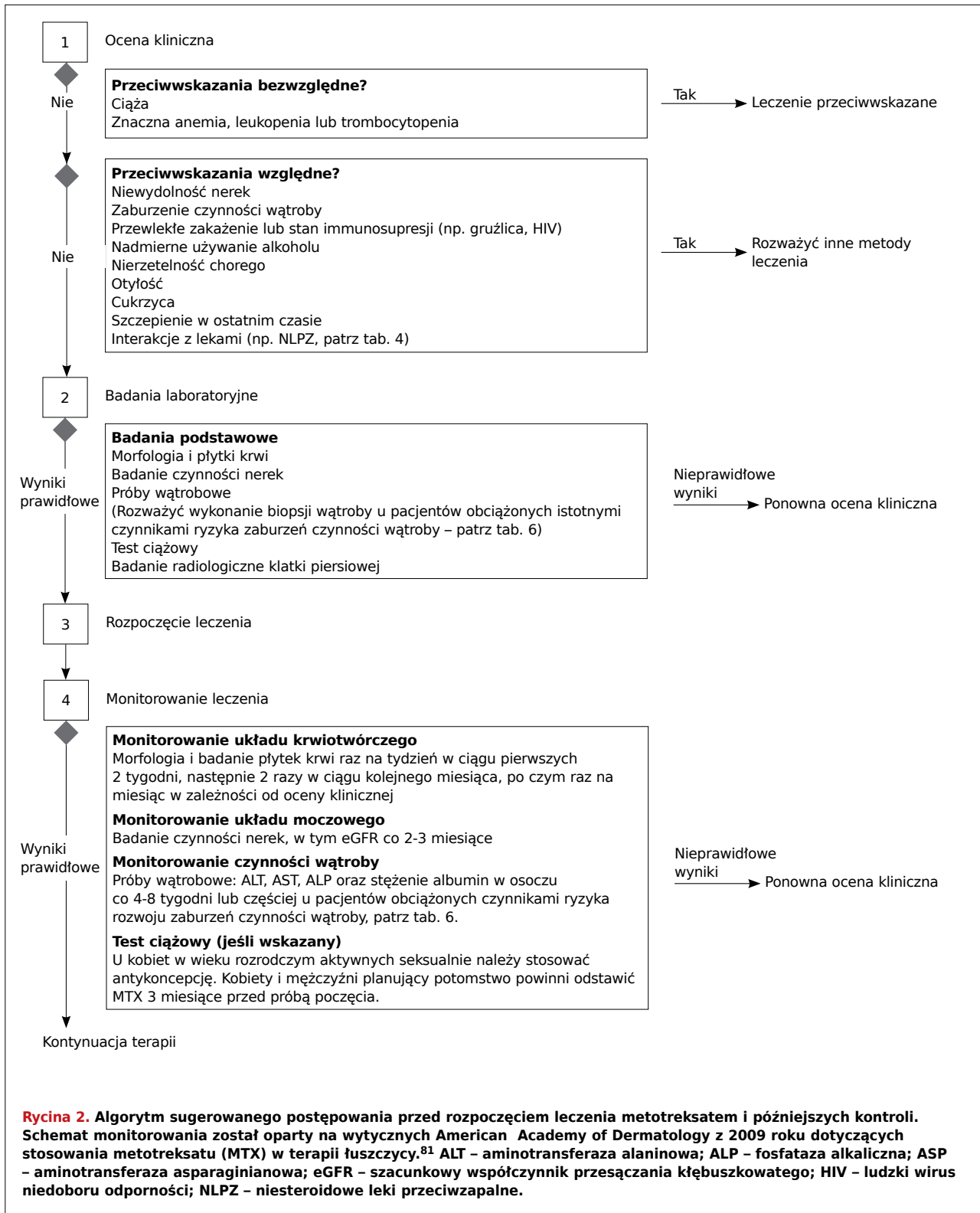
Hepatotoksyczność i monitorowanie czynności wątroby są przedmiotem nieustającej debaty lekarzy. Częstość wy-

Tabela 5. Leki, które mogą nasilić działanie toksyczne metotreksatu (MTX)

Mechanizm	Leki
Zmniejszenie eliminacji MTX przez nerki	Nefrotoksyny Salicylany Niesteroidowe leki przeciwzapalne Kotrimoksazol
Farmakologiczne spotęgowanie działania toksycznego MTX	Etanol Fenylbutazon
Zmniejszenie sekrecji kanalikowej	Salicylany Sulfonamidy Probenecyd Cefalotyna Penicyliny Kolchicina
Wypieranie z miejsc wiązania z białkami osocza	Salicylany Probenecyd Barbiturany Fenytoina
Wewnątrzkomórkowa akumulacja MTX	Probenecyd Dipirydamol
Hepatotoksyczność	Retinoidy

stępowania zaburzeń wątroby jest trudna do oszacowania z uwagi na brak dokładnych danych na temat ryzyka hepatotoksyczności w wielu chorobach dermatologicznych. Obecne wytyczne zostały oparte na informacjach płynących ze stosowania metotreksatu w dwóch dużych, chociaż różnych, grupach chorych: z łuszczycą i z RZS. U pacjentów długoterminowo leczonych metotreksatem, zwłaszcza jeśli dawka kumulacyjna przekracza 1,5 g,^{32,79-81} wskazane jest wykonanie powtarzalnych badań biopunktatów wątroby. Zalecenie opracowano w związku z doniesieniami o istotnych, choć trudnych do oceny, czynnikach ryzyka włóknienia i marskości wątroby oraz słabej korelacji między wskaźnikami czynności wątroby a obrazem histopatologicznym.^{25,37,82}

Na podstawie stratyfikacji ryzyka ADD opracowała w 2009 roku⁷⁹ rekomendacje dotyczące monitorowania leczenia metotreksatem. Przy braku określonych czynników ryzyka nie jest zalecane wykonanie wyjściowej biopsji. W przypadku prawidłowych wartości enzymów wątrobowych, prawidłowego obrazu histologicznego wątroby bądź dawki tygodniowej nieprzekraczającej 15 mg seryjne badania biopunktatów wątroby nie są konieczne. Ścisła obserwacja jest obligatoryjna, jeśli wystąpią czynniki ryzyka hepatotoksyczności, niemniej należy rozważyć zasadność biopsji wątroby do oceny skuteczności i tolerancji terapii.⁸¹



Rycina 2. Algorytm sugerowanego postępowania przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i późniejszych kontroli. Schemat monitorowania został oparty na wytycznych American Academy of Dermatology z 2009 roku dotyczących stosowania metotreksatu (MTX) w terapii łuszczycy.⁸¹ ALT – aminotransferaza alaninowa; ALP – fosfataza alkaliczna; ASP – aminotransferaza asparaginianowa; eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Tabela 6. Porównanie wytycznych dotyczących monitorowania hepatotoksyczności
Wytyczne American Academy of Dermatology

Pacjenci o małym ryzyku:

Biopsja wątroby każdorazowo przy osiągnięciu dawki 1-1,5 g

Po osiągnięciu dawki kumulacyjnej 4 g, biopsja po każdym 1 g

Pacjenci o dużym ryzyku:

Rozważyć alternatywne leczenie

Rozważyć biopsję wątroby (po 2-6 miesiącach leczenia do oceny skuteczności i tolerancji leczenia) u pacjentów narażonych na hepatotoksyczność

Powtarzać biopsję wątroby każdorazowo po osiągnięciu 0,5-1 g

W przypadku nieprawidłowych wyników histopatologicznych

Dla stopnia IIIa klasyfikacji histologicznej powtarzać co 6 miesięcy; rozważyć alternatywne leczenie

Dla stopnia IIIb i IV klasyfikacji histologicznej przerwać leczenie

Wytyczne z Manchesteru

Początkowa ocena stężenia PIIINP (jeśli możliwa)

Ponowna ocena PIIINP po każdym 2-3 miesiącach terapii

Wskazania do wykonania biopsji wątroby:

PIIINP >8,0 µg/l

Przynajmniej trzy nieprawidłowe wyniki PIIINP (>4,2 µg/l) w ciągu 12 miesięcy

Zwiększone stężenie PIIINP (>8,0 µg/l) w dwóch kolejnych próbkach

Wskazania do przerwania leczenia:

Podwyższone wartości PIIINP >10,0 µg/l w trzech kolejnych badaniach w ciągu 12 miesięcy

PIIINP – aminopeptyd prokolagenu typu III

Powtarzalne badanie propeptydu kolagenu typu III (PIIINP) służy do oceny fibrynogenezy i zostało uznane za wiarygodny⁸³⁻⁸⁶ i ekonomicznie uzasadniony⁸⁷ test wykonywany zamiast biopsji wątroby. W niedawnym 10-letnim badaniu retrospektywnym 70 chorych na łuszczycę leczonych metotreksatem wykazano korelację między powtarzalnymi prawidłowymi wynikami PIIINP a niewielkim ryzykiem rozwoju hepatotoksyczności.³⁶ Na podstawie tych danych zespół badaczy z Wielkiej Brytanii zaproponował wytyczne z Manchesteru (tab. 6) mogące służyć do oceny konieczności wykonania biopsji wątroby u chorych na łuszczycę. Ograniczeniem tych zaleceń jest to, że stężenie PIIINP może być zwiększone również w innych stanach zapalnych. Podwyższone wartości często są stwierdzane u chorych na RZS, mimo braku objawów uszkodzenia wątroby, w związku z czym PIIINP w tej grupie pacjentów jest nieprzydatny.⁸⁷

Monitorowanie układu krwiotwórczego

Wraz z rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy regularnie kontrolować układ krwiotwórczy. U pacjentów bez czynników ryzyka pierwsze badania laborato-

ryjne powinny być przeprowadzone w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Chorzy obciążeni ryzykiem zaburzeń hematologicznych (tab. 2) wymagają ściślejszej obserwacji, zwłaszcza na początku leczenia i przy zwiększeniu dawki metotreksatu.⁷⁹ Istotne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, leukocytów lub płytek krwi wymaga zmniejszenia dawki lub chwilowego odstawienia leku i może oznaczać konieczność włączenia kwasu folinowego będącego antagonistą metotreksatu.⁷⁶

Monitorowanie czynności nerek

Należy regularnie monitorować czynność nerek by zapobiec objawom toksycznym, w szczególności uszkodzeniu szpiku kostnego. U pacjentów z prawidłowymi wartościami mocznika i kreatyniny, lecz obciążonych czynnikami ryzyka niewydolności nerkowej, takich jak osoby w podeszłym wieku lub osoby ze zmniejszoną masą mięśniową, należy kontrolować przesączanie kłębuszkowe.^{79,81}

Monitorowanie układu oddechowego

Stosowanie metotreksatu u chorych na RZS wiąże się z możliwością uaktywnienia gruźlicy.⁶¹ Center for

Disease Control and Prevention rekomenduje badania przesiewowe w kierunku utajonego zakażenia prątkami gruźlicy u wszystkich chorych na łuszczycę leczonych immunosupresyjnie.⁸⁸

Ciąża i laktacja

Metotreksat jest bezwzględnie przeciwwskazany u ciężarnych i w trakcie karmienia piersią.^{79,81,89,90} Zaleca się minimum 3-miesięczny odstęp między odstawieniem leku a zajściem w ciążę.^{90,91} Mężczyźni przyjmujący metotreksat powinni stosować antykoncepcję w trakcie terapii i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia.⁸¹

SUPLEMENTACJA FOLIANÓW

Udowodniono, że suplementacja kwasu foliowego redukuje działania niepożądane, takie jak objawy żołądkowo-jelitowe, hematologiczne czy hepatotoksyczne bez wpływu na skuteczność leczenia.⁹² Konsensus ADD wyraźnie podkreśla konieczność suplementacji kwasu foliowego podczas terapii metotreksatem.⁸¹ Nie ma jednak zgodności co do wskazań i dawkowania kwasu foliowego w przypadku suplementacji, co wskazuje na potrzebę opracowania bardziej kompleksowego zestawu wytycznych. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 153 brytyjskich dermatologów ujawniły, że 75% stosuje suplementację kwasu foliowego u pacjentów leczonych metotreksatem z powodu łuszczycy, z czego jedna czwarta u wszystkich pacjentów, zaś pozostali tylko w określonych sytuacjach, mianowicie u pacjentów z makrocytozą.⁹⁵ Duhra przebadał 78 pacjentów z łuszczycą otrzymujących małe dawki metotreksatu raz w tygodniu. Spośród nich 25 (32%) badanych zgłosiło objawy żołądkowo-jelitowe, które ustąpiły po włączeniu suplementacji kwasu foliowego.²⁴ Leczenie skojarzone metotreksatem i kwasem foliowym było przedmiotem dwóch randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem chorych na łuszczycę.^{94,95} W obydwu badaniach suplementacja kwasu foliowego zmniejszyła skuteczność kliniczną, zaś poprawiła tolerancję leczenia. W dużym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym chorych na RZS porównano kwas foliowy z kwasem foliowym.⁹⁶ Nie odnotowano wyraźnej różnicy między obydwo ma substancjami; obydwa schematy suplementacji folianów zmniejszyły hepatotoksyczność, ale nie wpływały na pozostałe działania niepożądane metotreksatu.

Część II: zastosowanie kliniczne

Metotreksat po raz pierwszy został zastosowany w dermatologii na długo przed erą randomizowanych badań

kontrolowanych. Mimo skąpych danych z badań klinicznych dotyczących jego skuteczności metotreksat jest nadal szeroko stosowany w monoterapii i terapii skojarzonej w wielu chorobach skórnych. W tabeli 7 podsumowano informacje na temat klinicznego zastosowania metotreksatu w dermatologii. Przypisane poziomy dowodów opracowano na podstawie hierarchii dowodów naukowych National Health and Medical Research Council.¹⁶⁷

DERMATOZY ZAPALNE

Łuszczycza

Metotreksat jest wskazany do leczenia ciężkiej, odpornej i prowadzącej do niesprawności postaci łuszczycy nie-reagującej na leczenie miejscowe – przykłady zawarto w tabeli 8.¹⁶⁸ W jednym z pierwszych badań kontrolowanych placebo oceniano skuteczność metotreksatu u chorych z ŁZS. Oprócz złagodzenia objawów reumatologicznych zaobserwowano znaczne zmniejszenie zmian łuszczycowych.¹⁶⁹ W kolejnych badaniach potwierdzono skuteczność metotreksatu zarówno w łuszczycy,^{170,171} jak i ŁZS w podobnych dawkach co w pierwszym badaniu, w leczeniu podtrzymującym skutecznie zastosowano mniejsze dawki.^{172,173} Dodatkowo obserwowano znaczącą poprawę zmian płytek paznokciowych.¹⁷⁴

Przeprowadzono sześć randomizowanych badań ze ślepą próbą dotyczących leczenia łuszczycy zwykłej metotreksatem porównujących jego skuteczność z różnymi lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetilu,¹⁷⁵ cyklosporyną,¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ hydroksymocznikiem¹⁷⁹ oraz fumaranami.¹⁸⁰ W 2010 roku Jensen i wsp. opracowali przegląd terapii skojarzonej stosowanej w łuszczycy i ŁZS.¹⁸¹ W badaniach oceniano skuteczność metotreksatu w połączeniu z betametazonem,¹⁸² fototerapią UVB,¹⁸³ PUVA¹⁸⁴ i lekiem biologicznym, jakim jest etanercept.¹⁸⁵ Terapia skojarzona z cyklosporyną¹⁸⁶ i alefaceptem¹⁸⁷ łuszczycowego zapalenia stawów była przedmiotem dwóch randomizowanych badań kontrolowanych. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Opisywano leczenie postaci krostowych łuszczycy metotreksatem,¹⁸⁸ wykazano jego skuteczność w połączeniu z retinoidami^{189,190} lub kolchicyną.^{190,191} Chociaż terapia skojarzona pozwala na zmniejszenie dawek i toksyczności stosowanych leków, należy korzystać z niej z pewną ostrożnością ze względu na nasilone ryzyko karcynogenezy w przypadku metotreksatu i fototerapii,¹⁹² czy zapalenia wątroby przy połączeniu metotreksatu z retinoidami.¹⁹⁵

Tabela 7. Dane dotyczące zastosowania metotreksatu w dermatologii

Grupa chorób	Jednostka chorobowa	Stopień wiarygodności danych [†]	Opisy przypadków i badania retrospektywne (n)	Badania kliniczne (n)	Liczba pacjentów objęta leczeniem	Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie
Grudkowo-złuszczające	Łuszczyca	II (patrz tab. 9 i 10)				
	Łupież czerwony mieszkowy	IV	8 ⁹⁷⁻¹⁰⁵	0	53	25
	Przyłuszczyca grudkowa	IV	2 ^{106,107}	0	9	9
	Przyłuszczyca ostra	IV	3 ¹⁰⁸⁻¹¹⁰	0	6	6
Alergiczne/Immunologiczne	Pokrzywka przewlekła	IV	3 ¹¹¹⁻¹¹³	0	22	18
Zapalenie skóry	Atopowe zapalenie skóry	III	6 ¹¹⁴⁻¹¹⁹	1 ¹²⁰	72	64
Pęcherzowe	Pęcherzyca zwykła	IV	6 ¹²¹⁻¹²⁶	0	116	96
	Pęcherzyca liściasta	IV	3 ^{121,122,127}	0	20	15
	Pemfigoid pęcherzowy	IV	5 ¹²⁸⁻¹³²	0	62	59
	Pemfigoid oczny bliznowaciejący	IV	1 ¹³³	0	17	15
Choroby tkanki łącznej	Twardzina ograniczona	III	3 ¹³⁴⁻¹³⁶	3 ¹³⁷⁻¹³⁹	124	110
	Zapalenie skórno-mięśniowe (postać skórna)	IV	3 ¹⁴⁰⁻¹⁴²	0	25	22
	Toczeń skórny	IV	7 ¹⁴³⁻¹⁴⁹	1 ¹⁴⁷	77	70
Zapalenie naczyń	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry	IV	1 ¹⁵⁰	0	1	1
	Reumatoidalne zapalenie naczyń	IV	2 ^{151,152}	0	9	9
	Tocznikowe zapalenie naczyń	III	0	2 ^{147,153}	4	3
	Choroba Behçeta	IV	1 ¹⁵⁴	0	2	2
	Guzkowe zapalenie tętnic	IV	4 ¹⁵⁴⁻¹⁵⁷	0	18	16
Choroby ziarniniakowe	Sarkoidoza skórna	IV	4 ¹⁵⁸⁻¹⁶¹	0	40	35
	Ziarniniak obrączkowaty	IV	1 ¹⁶²	0	1	1
Limfoproliferacyjne	Lyphomatoid papillomatosis oraz CD30+ (Ki-1)	IV	3 ^{107,163,164}	0	49	43
	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ Ziarniniak grzybiasty	III	1 ¹⁶⁵	1 ¹⁶⁶	78	30
Poziom wiarygodności danych [†]						
I Przegląd systematyczny badań stopnia II						
II Randomizowane badanie kontrolowane						
III Nierandomizowane badanie kontrolowane lub prospektywne badanie otwarte						
IV Badania retrospektywne lub serie/opis przypadku(ów)						
[†] Poziom wiarygodności danych na temat skuteczności leczenia opracowany na podstawie wytycznych National Health and Medical Research Council						

**Tabela 8. Wskazania do zastosowania metotreksatu w łuszczycy¹⁶⁹**

Erytrodermia łuszczycowa
Łuszczycowe zapalenie stawów o średnim bądź dużym nasileniu
Ostra łuszczycza krostkowa typu von Zumbuscha
Miejscowa łuszczycza krostkowa
Obecność choroby w okolicach ciała, które znacznie obciążają psychicznie pacjenta i powodują negatywne skutki społeczne i ekonomiczne
Oporność zmian na leczenie miejscowe, fototerapię, PUVA i retinoidy
Rozległe zmiany łuszczycowe na ponad 20% powierzchni ciała

Mniejsze dawki metotreksatu są skuteczne u chorych na łuszczycę w podeszłym wieku, prawdopodobnie z powodu obniżonego klirensu nerkowego.¹⁹⁴ U chorych powyżej 80 r.ż. uzyskano odpowiednią kontrolę choroby z zastosowaniem jedynie 2,5 mg metotreksatu na tydzień.¹⁹⁵ W trakcie terapii metotreksatem należy zachować ostrożność – by uniknąć zbyt dużych dawek leku, dopuszcza się częściowe ustąpienie zmian skórnych, a całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych nie powinno być celem nadrzędnym.

Łupież czerwony mieszkowy (pityriasis rubra pilaris, PRP)

Pierwszy przypadek leczenia PRP metotreksatem opisano w 1964 roku i uznano za niepowodzenie terapeutyczne.⁹⁷ Następnie wielu autorów opisywało jednak u dorosłych i u dzieci poprawę kliniczną lub całkowite ustąpienie zmian po leczeniu metotreksatem.⁹⁸⁻¹⁰⁴ Według Dickena u ośmiu chorych leczonych metotreksatem w dawce 10-25 mg tygodniowo, podawanej jednorazowo lub trzykrotnie w odstępach 12 godzinnych średnio przez 6 miesięcy uzyskano istotną poprawę.⁹⁸ Griffiths uzyskał jednak niższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie; 17 z 44 pacjentów, w tym wziął pod uwagę pacjentów opisywanych w piśmiennictwie, wykazało poprawę w wyniku terapii metotreksatem.¹⁰⁴ W sumie opisano 53 przypadki, z czego 28 chorych odpowiedziało na leczenie. Zaskakującą poprawę uzyskano również po zastosowaniu małych dawek metotreksatu w przypadku obuustronnego ektropionu dolnej powieki w przebiegu PRP.¹⁰⁵

Przyłuszczyca grudkowa (pityriasis lichenoides [PL]) i przyłuszczyca ostra (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta [PLEVA]) PL charakteryzuje się szerokim zakresem obrazów klinicznych i jest niezmiernie trud-

na do leczenia. Skuteczność metotreksatu w leczeniu PL potwierdziły jedynie opisy przypadków. Cornelison i wsp. opisali w 1972 roku zastosowanie małych dawek metotreksatu (7,5-20 mg) w leczeniu PL u sześciu chorych.¹⁰⁶ Od tego czasu opublikowano opisy kolejnych przypadków.¹⁰⁷

Dobre rezultaty leczenia metotreksatem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami uzyskano w PLEVA odpornej na podstawowe leczenie. U nastolatka z odmianą martwiczo-wrzdziejącą PLEVA z gorączką zastosowano z powodzeniem terapię skojarzoną: metotreksat z fototerapią.¹⁰⁸ U czterech nastolatków z ciężką postępującą PLEVA niereagującą na erytromycynę, tetracyklinę i prednizon osiągnięto poprawę po zastosowaniu metotreksatu w dawce 2,5 mg podawanego co 12 h w trzech dawkach.¹⁰⁹ Zaobserwowano również remisję objawów u 8-letniej dziewczynki z septyczną martwiczo-wrzdziejącą postacią PLEVA leczoną metotreksatem w połączeniu z cyklosporyną po dwutygodniowej nieudanej próbie steroidoterapii.¹¹⁰

Pokrzywka przewlekła

Metotreksat stosuje się z powodzeniem w odpornej na leczenie pokrzywce przewlekłej. W niedawno opublikowanym przeglądzie piśmiennictwa opisano 16 chorych z pokrzywką przewlekłą zależną od steroidów, spośród których u 10 rozpoznano przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, w tym u trzech pokrzywkę opóźnioną z ucisku; u czterech chorych pokrzywkowe zapalenie naczyń (urticarial vasculitis), a u dwóch idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy bez bąbli pokrzywkowych. U żadnego z badanych nie obserwowano poprawy po leczeniu przeciwhistaminowym lub terapii drugiego rzutu, z wyjątkiem terapii prednizonem. Odpowiedź na leczenie uzyskano w 12 przypadkach, w tym u dwóch całkowite ustąpienie zmian. Dawka 10-15 mg na tydzień była wystarczająca do uzyskania efektu terapeutycznego bez konieczności stosowania preparatów steroidowych.¹¹¹ Godse poddał 45 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną testowi śródskórnemu z autologiczną surowicą na obecność przeciwciał, u 12 uzyskując wynik dodatni, cztery osoby spośród tych 12 były odporne na leczenie przeciwhistaminowe. Pacjenci tygodniowo otrzymali metotreksat w doustnej dawce 10 mg. U wszystkich czterech osób obserwowano poprawę kliniczną.¹¹² Gach i wsp. opisali dwóch chorych na oporną na leczenie pokrzywkę przewlekłą, u których doszło do remisji po zastosowaniu metotreksatu.¹¹⁵

Tabela 9. Metotreksat (MTX) w monoterapii łuszczyicy zwykłej

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Grupy objęte leczeniem	Dawkowanie	Czas leczenia (tygodnie)	Ocena kliniczna
S. Fallah Arani i wsp., 2011 ¹⁸⁰ MTX vs fumarany	51	(1) MTX (n=25, średnia wieku 41, średnie PASI 14,5) (2) Fumarany (n=26, średnia wieku 43, średnie PASI 18,1)	(1) MTX: 5–15 mg tygodniowo (2) Fumarany: 30–720 mg/24 h	12	W 12 tygodniu średnie PASI obniżyło się z 14,5 do 6,7 w grupie otrzymującej MTX i z 18,1 do 10,5 w grupie otrzymującej fumarany. Częściową remisję (PASI 75) osiągnięto u 6 (24%) z grupy otrzymującej MTX i u 5 (19%) z grupy otrzymującej fumarany Różnica w PASI między obydwoma grupami nie była istotna statystycznie
Akhyani i wsp., 2010 ¹⁷⁵ MTX vs mykofenolan mofetylu (MMF)	32	(1) MTX (n=15, średnia wieku 46, średnie PASI 16,5) (2) MMF (n=17, średnia wieku 40, średnie PASI 17,4)	(1) MTX: 7,5–20 mg tygodniowo (2) MMF: 2 g/24 h	12	W 12 tygodniu PASI 75 uzyskano u 11 (73,3%) pacjentów z grupy leczonej MTX, zaś w grupie otrzymującej MMF u 10 (58,8%) Różnica w PASI między obydwoma grupami nie była istotna statystycznie
Flytström i wsp., 2008 ¹⁷⁶ MTX vs cyklosporyna	68	(1) MTX (n=37, średnia wieku 48, średnie PASI 14,1) (2) Cyklosporyna (n=31, średnia wieku 45, średnie PASI 15,5)	(1) MTX: 7,5–15 mg tygodniowo (2) Cyklosporyna: 3–5 mg/kg/24 h	12	W 12 tygodniu PASI 75 uzyskano u 9 (24%) pacjentów z grupy leczonej MTX, zaś w grupie otrzymującej cyklosporynę u 18 (58%) Różnica w PASI między obydwoma grupami była istotna statystycznie
Ranjan i wsp., 2007 ¹⁷⁹ MTX vs hydroksymocznik	30	(1) MTX (n=15) średnia wieku 44,9, średnie PASI 15,2) (2) Hydroksymocznik (n=15, średnia wieku 40,7, średnie PASI 14,0)	(1) MTX: 15 mg tygodniowo (zwiększono o 5 mg w tygodniu 4, jeśli nie uzyskano PASI 25) (2) Hydroksymocznik: 2–3 g tygodniowo (zwiększony o 1,5 g w 4. tygodniu, jeśli nie osiągnięto PASI 25)	12	W 12 tygodniu 10 (66,7%) pacjentów leczonych MTX osiągnęło PASI 75, podczas gdy z grupy leczonej hydroksymocznikiem 2 (13,3%) pacjentów uzyskało podobny wynik Różnica w PASI między obydwoma grupami była istotna statystycznie
Heydendael i wsp., 2003 ¹⁷⁷ MTX vs cyklosporyna	85	(1) MTX (n=43, średnia wieku 42, średnie PASI 13,4) (2) Cyklosporyna (n=42, średnia wieku 38, średnie PASI 14,0)	(1) MTX: 15–22,5 mg tygodniowo (2) Cyklosporyna: 3–5 mg/kg/24 h	16	W 16 tygodniu u 17 pacjentów (40%) z grupy otrzymującej MTX oraz u 14 pacjentów (33%) z grupy otrzymującej cyklosporynę osiągnięto prawie całkowitą remisję choroby (PASI 90) Różnica w PASI między obydwoma grupami nie była istotna statystycznie

Tabela 9. (cd) Metotreksat (MTX) w monoterapii łuszczycy zwykłej

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Grupy objęte leczeniem	Dawkowanie	Czas leczenia (tygodnie)	Ocena kliniczna
Sandhu i wsp., 2003 ¹⁷⁸ MTX vs Cyklosporyna	30	(1) MTX (n=15, średnia wieku, średnie PASI) (2) Cyklosporyna (n=15, średnia wieku, średnie PASI)	(1) MTX: 0,5 mg/kg tygodniowo (2) Cyklosporyna: 3 mg/kg (zwiększona o 1 mg/kg po 2 tygodniach leczenia) Wagi pacjentów nie podano	12	W 12 tygodniu wszyscy pacjenci leczeni MTX uzyskali PASI 75, zaś w grupie otrzymującej cyklosporynę 14 pacjentów różnica w PASI między obydwoma grupami nie była istotna statystycznie

¹Liczba pacjentów uwzględniona w badaniu. PASI – skala oceny nasilenia łuszczycy

Atopowe zapalenie skóry (AZS)

Nie jest jasne, dlaczego leczenie AZS metotreksatem jest skuteczniejsze u dorosłych niż u dzieci. Podobnie jak w wielu innych chorobach, informacje na temat leczenia są skąpe, poza sugestią, by metotreksat w AZS stosować tak jak w terapii łuszczycy.¹¹⁴ W kilku opisach przypadków i badaniach retrospektywnych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii umiarkowanego do ciężkiego AZS małymi dawkami metotreksatu u pacjentów opornych na leczenie miejscowe, przeciw-histaminowe oraz co najmniej na jeden lek drugiego rzutu.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Egan i wsp.¹¹⁹ u pięciu chorych opisali bardzo dobre wyniki leczenia metotreksatem ciężkiego wyprysku dyshydrotycznego. W prospektywnym badaniu otwartym oceniano 12 chorych na AZS, z których u ośmiu uzyskano długotrwałą poprawę kliniczną. Początkowa dawka metotreksatu wynosiła 10 mg i była stopniowo zwiększana o 2,5 mg na tydzień aż do uzyskania efektu terapeutycznego.¹²⁰

Choroby pęcherzowe

Wnioski płynące z najnowszej analizy retrospektywnej piśmiennictwa brytyjskiego podkreślają znaczenie metotreksatu jako skutecznego i dobrze tolerowanego leku immunomodulującego stosowanego w leczeniu pęcherzyc i pemfigoidu.¹⁹⁶ Łącznie w 13 opisach przypadków stwierdzono jego skuteczność.^{121-132,197} W dostępnych danych dotyczących 116 chorych na pęcherzycę opisano poprawę u 96 z nich (83%).¹²¹⁻¹²⁶ U chorych na ciężką lub umiarkowaną ciężką pęcherzycę zwykłą, którzy osiągnęli remisję dzięki zastosowaniu preparatów steroidowych, metotreksat może być przydatny w terapii podtrzymującej, umożliwiając zmniejszenie dawek steroidów.¹²¹⁻¹²⁴ Ogólnie metotreksat wywiera korzystny, choć opóźniony wpływ na zmiany w jamie ustnej, podczas gdy zmiany skórne zwykle reagują znacznie szybciej.¹²⁴⁻¹²⁶ U chorych na pęcherzycę liściastą poprawę stwierdzono u 15 z 20 leczonych metotreksatem.^{121,122,127} Wydaje się, że metotreksat działa korzystniej w przypadku pemfigoidu pęcherzowego. Analiza danych uzyskanych od 62 pacjentów z odmianą pęcherzową pemfigoidu wykazała poprawę kliniczną u 59 z nich (95%).¹²⁸⁻¹³² McCluskey i wsp.¹³³ zaobserwowali u pacjentów z pemfigoidem bliznowaciejącym ocznym odpowiedź na leczenie metotreksatem w dawce 5-25 mg na tydzień w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Twardzina ograniczona

Wybór właściwego leczenia twardziny ograniczonej, zwanej inaczej morpha, pozostaje kontrowersyjny.

Tabela 10. Badania randomizowane skojarzonego leczenia metotreksatem (MTX) łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów*

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Rozpoznanie	Grupy objęte leczeniem	Schemat leczenia	Wnioski
Gupta i Gupta, 2007 ¹⁸² MTX z beta-metazonem (BMT)	40	Łuszczycza zwykła 36 Erytrodermia 4	(1) MTX + BMT (n=28, średnia wieku 38,1) (2) MTX tylko (n=12, średnia wieku 43,1)	Punkt końcowy ustąpienie zmian = PASI 90-100 (1) MTX 15 mg tygodniowo i BMT 3 mg tygodniowo (2) MTX 15 mg tygodniowo	(1) Średni czas do osiągnięcia remisji to 91,8 dnia dla terapii skojarzonej, średni czas do ustąpienia zmian 7,1 dnia (2) Średni czas do osiągnięcia remisji 20,3 dnia dla monoterapii Średni czas ustąpienia zmian to 33,1 dnia Dane były istotnie statystycznie
Asawanonda i Nateestongrungsak, 2006 ¹⁸³ MTX z wąskozakresowym UVB	24	Łuszczycza zwykła	(1) MTX + NB-UVB (n=11, średnia wieku 40,3, średnie PASI 18,05) (2) Placebo + NB-UVB (n=13, średni wiek 47,6, średni PASI 14,61)	Czas leczenia 24 tygodnie Punkt końcowy ustąpienie zmian = PASI 90 (1) MTX 15 mg/tydzień + NB-UVB 3 naświetlania/tydzień od 4 tygodnia (2) Placebo + NB-UVB 3 naświetlania/tydzień od 4 tygodnia	(1) U 10 na 11 pacjentów, którzy otrzymali MTX/NB UVB, ustąpiły zmiany (PASI 90). Średni czas do ustąpienia zmian w grupie otrzymującej MTX/NB UVB wyniósł 4 tygodnie. Na koniec leczenia średni wynik PASI wyniósł 0,31 w grupie otrzymującej MTX-NB UVB (2) U 5 z 13 pacjentów z grupy otrzymującej placebo-NB UVB zmiany ustąpiły. W momencie zakończenia terapii w grupie otrzymującej placebo-NB UVB średnie PASI wyniosło 4,62 Dane były istotnie statystycznie
Fraser i wsp., 2005 ¹⁸⁶ MTX z cyklosporyną	72	Łuszczycowe zapalenie stawów	(1) MTX + cyklosporyna (n=38, średni wiek 46,8, średnie PASI 2) (2) MTX + placebo (n=34, średni wiek 47,1, PASI 2,2)	Czas terapii 12 miesięcy (1) MTX (dawki nie podano) + cyklosporyna 2,5 mg/kg/24 h, dawka stopniowo zwiększana do 4 mg/kg/24 h w ciągu 12 tygodni (2) MTX (dawki nie podano) + placebo	(1) Zmniejszenie wartości PASI z 2 na początku terapii do 0,8 w 12 miesiącu (2) Zmniejszenie wartości PASI z 2,2 na początku leczenia do 1,9 w 12 miesiącu W trakcie terapii, z wyjątkiem grupy placebo, uzyskano znaczne zmniejszenie obrzęków stawów, średnio z 11,7 do 6,7, zapalenie błony maziowej zmniejszyło się o 33% w grupie stosującej aktywne leczenie i o 6% w grupie placebo
Shehzad i wsp., 2004 ¹⁸⁴ MTX z PUVA	60	Łuszczycza zwykła	(1) PUVA w monoterapii (n=20, średni wiek, średnie PASI 34,25) (2) MTX w monoterapii (n=20, średni wiek, średnie PASI 34,6) (3) PUVA + MTX (n=20, średni wiek, średnie PASI 33,75)	Punkt końcowy ustąpienie zmian = PASI 75 (1) PUVA 4 naświetlenia tygodniowo (2) MTX 10 mg tygodniowo (3) MTX 10 mg tygodniowo + PUVA 4 naświetlania tygodniowo	(1) Zmniejszenie wartości PASI wyniosło 8,9, średni czas do ustąpienia zmian 5,5 tygodnia (2) Zmniejszenie wartości PASI wyniosła 9, średni czas do ustąpienia zmian wyniósł 8 tygodni (3) Zmniejszenie wartości PASI wyniosła 8,5, średni czas do ustąpienia zmian wyniósł 2,5 tygodnia Dane były istotnie statystycznie

Tabela 10. (cd) Badania randomizowane skojarzonego leczenia metotreksatem (MTX) łuszczycy i łuszczykowego zapalenia stawów¹

Piśmiennictwo	Liczba pacjentów²	Rozpoznanie	Grupy objęte leczeniem	Schemat leczenia	Wnioski
Zachariae i wsp., 2008 ¹⁸⁵ MTX z etanerceptem	59	Łuszczyca zwykła	(1) Etanercept + malejące dawki MTX (n=28, średni wiek) (2) Terapia skojarzona w trakcie leczenia (n=31, średni wiek)	Czas leczenia 24 tygodnie (1) Etanercept + MTX 7,5–25 mg/tydzień w zmniejszającej się stopniowo dawce aż do odstawienia w 4 tygodniu (2) Terapia skojarzona w trakcie leczenia	Wartość PASI 75 w 12. tygodniu (28 vs 55%) i w 24 tygodniu (32 vs 70%) była znacznie korzystniejsza dla terapii skojarzonej. Dane były istotne statystycznie
Mease i wsp., 2006 ¹⁸⁷ MTX z alefaceptem	285	Łuszczycowe zapalenie stawów	(1) Alefacept + MTX (n=123, średni wiek) (2) Placebo + MTX (n=162, średni wiek)	(1) Alefacept + MTX 10–25 mg/tydzień (2) Placebo + MTX 10–25 mg/tydzień Niektórzy pacjenci otrzymali dodatkowo prednizolon 10 mg/24 h	PASI 50 wyniosło 53% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone vs 17% w grupie placebo Dane były istotne statystycznie

¹Opracowane na podstawie Jensen i wsp.¹⁸¹ ²Liczba pacjentów poddanych randomizacji; rzeczywista liczba badanych przedstawiono w kolumnie Grupy objęte leczeniem. BMT – betametazon; PASI – skala oceny nasilenia łuszczycy; PUVA – psoralen i promieniowanie UVA; NB-UVB – wąskozakresowe UVB; SF-36 – Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36.

Klinicznego zastosowania metotreksatu w tej chorobie tkanki łącznej dotyczyły trzy badania retrospektywne,¹³⁴⁻¹³⁶ oraz trzy otwarte badania prospektywne,¹³⁷⁻¹³⁹ obejmujące łącznie 124 chorych, z których 110 (88,7%) odpowiedziało na leczenie. Metotreksat, stosowany był zazwyczaj w terapii skojarzonej z metyloprednizolonem podawanym dożylnie w postaci ostrej i głębokiej tej choroby¹⁹⁸ W rozsianej głębokiej twardzinie ograniczonej obserwowano skuteczność monoterapii.¹³⁹

Terapią z wyboru w przypadku obecności objawów ogólnoustrojowych, takich jak przykurcze kończyn i ankyloza lub zajęcie tkanki tłuszczowej, kostnej, mięśniowej lub powięzi w przebiegu ciężkiej postaci twardziny ograniczonej, może być skojarzona terapia metotreksatem i korykosteroidami.¹³⁵ W grupie najmłodszych pacjentów obserwowano korzystne wyniki leczenia postaci ostrej dożylnymi pulsami metyloprednizolonu na początku terapii z następowym stosowaniem metotreksatu do podtrzymania remisji.¹³⁷ W dużym badaniu retrospektywnym z udziałem 136 dzieci wykazano redukcję stwardnień, fioletowego zabarwienia i niekiedy zaniku tkanek miękkich u wszystkich 39 dzieci leczonych metotreksatem, z wyjątkiem jednego dziecka z morpha profunda i trzech z zespołem Parry'ego-Romberga.¹³⁴

Zapalenie skórno-mięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe jest miopatią zapalną charakteryzującą się swoistymi zmianami skórnymi, często trudnymi do leczenia. Zmiany skórne nie odpowiadają na stosowane leki tak jak zmiany mięśniowe i mogą pozostać odporne na terapię, nawet gdy osłabienie mięśni już ustąpi.¹⁹⁹ Metotreksat w dawce 2,5-30 mg na tydzień powodował ustępowanie zmian skórnych.^{140,141} Dobre efekty stosowania metotreksatu wykazano u dwóch chorych z zapaleniem skórnomięśniowym bez objawów zajęcia mięśni, z obecnością klasycznych zmian skórnych i z minimalnymi zmianami mięśniowymi lub bez nich.¹⁴²

Toczeń rumieniowaty skórny (CLE)

Metotreksat jest stosowany głównie w terapii opornych przypadków podostrego skórno-toczenia rumieniowatego (SCLE)^{143-147,200} i toczenia rumieniowatego przewlekłego (DLE).^{146,148,149,201} W badaniu retrospektywnym opisano leczenie 12 chorych na różne postaci CLE małą dawką metotreksatu (10-25 mg na tydzień doustnie bądź dożylnie).¹⁴⁶ U sześciu chorych stwierdzono całkowitą remisję, u czterech częściową, zaś

u dwóch pacjentów nie obserwowano reakcji na leczenie. W najnowszym badaniu z udziałem 43 opornych na leczenie chorych na różne postaci CLE¹⁴⁵ stwierdzono poprawę u 42 (98%) badanych leczonych małymi doustnymi lub dożylnymi dawkami metotreksatu. Odpowiedź na leczenie była lepsza u chorych na SCLE w porównaniu do postaci ogniskowej DLE. Droga dożylna była lepiej tolerowana niż leczenie doustne, chociaż w czasie dalszej obserwacji nastąpiła zamiana aplikacji z dożylnej na śródskórną u 15 z 43 chorych z dobrą tolerancją i porównywalną skutecznością.²⁰⁰

Zapalenia naczyń

W związku z samoograniczającym charakterem zapaleń naczyń skuteczność ich leczenia jest trudna do oceny. W opisywanych przypadkach obserwowano skuteczność małych dawek metotreksatu (5-20 mg na tydzień) w opornej na leczenie chorobie Behçeta i guzkowym zapaleniu naczyń z obecnością zmian skórnych.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ W dwóch prospektywnych badaniach otwartych zaobserwowano skuteczność leku u chorych z toczniowym zapaleniem naczyń. Wilson i wsp.¹⁴⁷ opisali dwóch pacjentów z lupus vasculitis, którzy dobrze zareagowali na leczenie małymi dawkami metotreksatu. Gansauge i wsp.¹⁵⁵ uzyskali remisję u sześciu z dziewięciu chorych. Choć metotreksat może powodować zapalenie naczyń,²⁰² nie wpływa na częstotliwość występowania reumatoidalnych zapaleń naczyń u chorych z RZS.²⁰³ Metotreksat był stosowany w leczeniu opornych owrzodzeń pochodzenia naczyniowego w przebiegu RZS, wpływając korzystnie także na inne objawy choroby.^{151,152} Upchurch i wsp. opisali przypadek leukocytoklastycznego zapalenia naczyń w przebiegu RZS skutecznie leczonego domięśniowo małymi dawkami metotreksatu (15 mg raz na tydzień).¹⁵⁰

Sarkoidoza skórna

Metotreksat jest skuteczny w leczeniu sarkoidozy skórnej odpornej na steroidy. Mimo danych pochodzących głównie z niekontrolowanych badań otwartych potwierdzających jego skuteczność metotreksat jest uznany za lek z wyboru w przypadkach obecności owrzodzeń sarkoidalnych opornych na steroidoterapię.^{138,159} Veien i Brodthagen¹⁶⁰ opisali ustąpienie zmian u 12 z 16 chorych leczonych metotreksatem w dawce początkowej 25 mg tygodniowo, zmniejszonej następnie do dawki podtrzymującej 5-15 mg na tydzień. Webster i wsp. przytaczają wyniki leczenia metotreksatem w dawce 15-22,5 mg tygodniowo trzech pacjentów z sarkoidozą skórną, u których obserwowali poprawę w ciągu 6-9 miesięcy.



Lower i Baughman obserwowali 50 chorych na sarkoidozę przez co najmniej 2 lata leczonych metotreksatem w dawce 10 mg na tydzień, oceniając tym samym przedłużone zastosowanie metotreksatu w tej chorobie. U 16 z 17 pacjentów ze zmianami skórными, stwierdzono poprawę po leczeniu metotreksatem.¹⁶¹ Przerwanie terapii skutkowało nawrotem choroby, co świadczy o tym, że metotreksat, podobnie jak leki przeciwmalaryczne, kontroluje objawy choroby, lecz jej nie leczy.^{158,161,204}

Ziarniniak obrączkowy

Ziarniak obrączkowy (GA) jest dermatozą o nieznannej etiologii, związaną z występowaniem dobrze odgraniczonych guzków w kolorze skóry lub rumieniowych układających się obrączkowato. W obrazie histologicznym dominuje naciek ziarniniakowy, degeneracja kolagenu i złogi mucyny. Dotychczas opisano tylko jeden przypadek GA opornego na leczenie poddanego skutecznej terapii metotreksatem. 67-letnia kobieta z rozsianym GA niereagującym na leczenie otrzymała 15 mg metotreksatu na tydzień. Po sześciu tygodniach terapii większość zmian zniknęła, a pozostałe częściowo się wycofały.¹⁶²

ZABURZENIA LIMFOPROLIFERACYJNE

Lymphomatoid papulosis (LyP) i inne pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek CD30+ Terapia LyP i innych postaci pierwotnych skórnych chorób limfoproliferacyjnych z komórek CD30+ obejmuje zwykłą obserwację aż do zastosowania agresywnej chemioterapii. Dane na temat leczenia ograniczają się do opisów pojedynczych przypadków lub małych grup pacjentów. Metotreksat uznaje się za skuteczny w leczeniu LyP^{107,165} lecz jego rola w długotrwałej terapii LyP nie została jeszcze ustalona. W badaniu retrospektywnym przeanalizowano 45 pacjentów z LyP, chłoniakami CD30+ oraz z graniczną ekspresją skórnej choroby limfoproliferacyjnej z komórek CD30+ leczonych metotreksatem na przestrzeni 20 lat. Na początku terapii pacjenci otrzymali dawkę maksymalną w zakresie 10-60 mg na tydzień (mediana 20 mg tygodniowo). Dość szybko uzyskano poprawę kliniczną, przeciętnie przy dawce 15-20 mg na tydzień, zaś satysfakcjonującą, długoterminową kontrolę choroby osiągnięto u 39 (87%) chorych z zastosowaniem dawek podtrzymujących raz lub dwa razy w tygodniu. Po zaprzestaniu terapii u 10 pacjentów nie obserwowano nawrotu choroby CD30+ w okresie od 2 do prawie 20 lat. Obserwacja, że osiągnięto długotrwałą kompletną remisję w relatywnie krótkim czasie skłania do stosowania metotreksatu w dużych dawkach, nie tylko w terapii supresyjnej w uzasadnionych przypad-

kach, oczywiście w połączeniu z kwasem folianowym, aczkolwiek takie podejście nie jest powszechne.¹⁶⁴

Ziarniniak grzybiasty (MF)

Metotreksat w małych dawkach jest często stosowany w leczeniu chłoniaka skóry z limfocytów T, choć nie ma zbyt wielu danych na ten temat. Jego skuteczność nie została dotychczas porównana z żadnymi innymi powszechnie stosowanymi lekami, jak leki alkilujące, retinoidy czy inhibitory deacetylazy histonowej.²⁰⁵ Wykazano, że małe dawki metotreksatu są skuteczne u chorych na erythrodermiczną postać ziarniniaka grzybiastego i MF niereagującym na standardowe leczenie. W badaniu 69 opornych na leczenie chorych na MF dobrą odpowiedź na terapię zaobserwowano u 23 (33%) pacjentów, zaś całkowitą odpowiedź u ośmiu (12%).¹⁶⁵ Miejscowe zastosowanie metotreksatu w żelu przyniosło pewne rezultaty, lecz ta postać wymaga dalszych badań.¹⁶⁶

Przyszłe kierunki badań

Trwające badania nad mechanizmem działania metotreksatu i polimorfizmem genetycznym jego szlaków enzymatycznych mogą niebawem zaowocować większą finezją i precyzją stosowania. Wykazano, że pewne polimorfizmy genetyczne szlaku adenozyiny świadczą o lepszej odpowiedzi na leczenie RZS metotreksatem.^{206,207} Ponadto przeprowadzenie badań genetycznych może pozwolić na identyfikację pacjentów obciążonych ryzykiem konkretnych objawów niepożądanych.²⁰⁸

Z uwagi na dostępne wytyczne dotyczące terapii metotreksatem opracowane w głównej mierze na podstawie doświadczeń płynących z leczenia łuszczyicy i RZS zastosowanie metotreksatu w terapii różnych zapalnych i limfoproliferacyjnych chorób skórnych wymaga dalszych badań.

© 2011 The Authors, Australasian Journal of Dermatology © 2011 The Australasian College of Dermatologists. Reprinted from Australasian Journal of Dermatology (2012) 53, 1-18 Sarah Shen, Tim O'Brien, Lei Mee Yap, H Miles Prince, Christopher J McCormack The use of methotrexate in dermatology: a review with the permission from John Wiley & Sons Ltd.

Piśmiennictwo

1. Gubner RS. Introduction of antifolates in psoriasis. A twenty-five year retrospect of antineoplastic agents in nonmalignant disease. *Cutis* 1979;23:425-8.
2. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch. Dermatol.* 1971;103:33-8.
3. Weinstein GD, Goldfaden G, Frost P. Methotrexate. Mechanism of action on DNA synthesis in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1971;104:236-43.

4. Mainman H, McClaren E, Heycock C et al. When should we use parenteral methotrexate? *Clin. Rheumatol.* 2010;29:1093-8.
5. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with RA. *Br. J. Rheumatol.* 1997;36:86-90.
6. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63:1232-4.
7. Godfrey C, Sweeney K, Miller K et al. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998;46:369-76.
8. 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.
9. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;25:306-18.
10. Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol. Rep.* 2006;58:473-92.
11. Oguey D, Kölliker F, Gerber NJ et al. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611-14.
12. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978;41:36-51.
13. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate - how does it really work? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:175-8.
14. Neshler G, Moore TL, Dorner RW. In vitro effects of methotrexate on peripheral blood monocytes: modulation by folic acid and S-adenosylmethionine. *Ann. Rheum. Dis.* 1991;50:637-41.
15. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J. Clin. Invest.* 1993;92:2675-82.
16. Montesinos MC, Desai A, Cronstein BN. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycollate-induced peritonitis. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8:R53.
17. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25:33-9.
18. Andersson SE, Johansson LH, Lexmüller K et al. Anti-arthritis effect of methotrexate: is it really mediated by adenosine? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000;9:333-43.
19. Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br. J. Pharmacol.* 2003;138:501-11.
20. al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. *J. Rheumatol.* 1993;20:1121-5.
21. Wollina U, Ständer K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis - short- and long-term toxicity in 104 patients. *Clin. Rheumatol.* 2001;20:406-10.
22. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1994;130:204-10.
23. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1051-5.
24. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;28:466-9.
25. Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A* 1977;85:511-18.
26. Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies - a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996;192:343-6.
27. Auerbach R. Psoriasis symposium. Methotrexate. *Semin. Dermatol.* 1992;11:23-9.
28. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1994;37:316-28.
29. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 1991;90:711-16.
30. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;16:1395-401.
31. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J. Hepatol.* 2007;46:1111-18.
32. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988;19:145-56.
33. Berends MA, van Oijen MG, Snoek J et al. Reliability of the Roenigk classification of liver damage after methotrexate treatment for psoriasis: a clinicopathologic study of 160 liver biopsy specimens. *Arch. Dermatol.* 2007;143:1515-19.
34. Robinson JK, Baughman RD, Auerbach R et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. Consideration of liver biopsies at regular intervals. *Arch. Dermatol.* 1980;116:413-15.
35. Themido R, Loureiro M, Pecegueiro M et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatic patients submitted to long-term therapy. *Acta Derm. Venereol.* 1992;72:361-4.
36. Zachariae H, Heickendorff L, Søgaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2001;144:100-3.
37. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can. J. Gastroenterol.* 1996;10:369-75.
38. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* 1994;73:2759-64.
39. Zumtobel U, Schwarze HP, Favre M et al. Widespread cutaneous carcinomas associated with human papillomaviruses 5, 14 and 20 after introduction of methotrexate in two long-term PUVA-treated patients. *Dermatology* 2001;202:127-30.
40. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC et al. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;57:S69-71.
41. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S et al. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* 1997;26:794-804.
42. Williams CA, Bloch DA, Sibley J et al. Lymphoma and leukemia in rheumatoid arthritis: are they associated with azathioprine, cyclophosphamide, or methotrexate? *J. Clin. Rheumatol.* 1996;2:64-72.
43. Shiroky JB, Frost A, Skelton JD et al. Complications of immunosuppression associated with weekly low dose methotrexate. *J. Rheumatol.* 1991;18:1172-5.
44. Viraben R, Brousse P, Lamant L. Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. *Br. J. Dermatol.* 1996;135:116-18.
45. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1317-21.
46. Tournadre A, D'Incan M, Dubost JJ et al. Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. *Mayo Clin. Proc.* 2001;76:845-8.
47. Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J. Rheumatol.* 1991;18:1741-3.

48. Usman AR, Yunus MB. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. *J. Rheumatol.* 1996;23:1095-7.
49. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-15.
50. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T et al. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *Br. J. Haematol.* 2002;118:567-8.
51. Bachman TR, Sawitzke AD, Perkins SL et al. Methotrexate-associated lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: report of two cases. *Arthritis Rheum.* 1996;39:325-9.
52. Paul C, Le Tourneau A, Cayuela JM et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1997;133:867-71.
53. Chai C, White WL, Shea CR et al. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative-disorders primarily involving the skin. *J. Cutan. Pathol.* 1999;26:242-7.
54. Hirose Y, Masaki Y, Okada J et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell type non-Hodgkin's lymphoma with concurrent p53 protein expression in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int. J. Hematol.* 2002;75:412-15.
55. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J. Rheumatol.* 1995;22:1300-3.
56. Moder KG, Tefferi A, Cohen MD et al. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am. J. Med.* 1995;99:276-81.
57. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;59:794-9.
58. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999;92:551-63.
59. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005;35:112-21.
60. Morris LF, Harrod MJ, Menter MA et al. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;29:913-16.
61. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:341-2.
62. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007;25:888-9.
63. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;31:372-5.
64. Phillips TJ, Jones DH, Baker H. Pulmonary complications following methotrexate therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987;16:373-5.
65. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2005;100:52-62.
66. Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996;35:835-8.
67. Lawrence CM, Dahl MG. Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984;11:1059-65.
68. Kazlow DW, Federgrun D, Kurtin S et al. Cutaneous ulceration caused by methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:5197-8.
69. Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin. Vasc. Med.* 2005;5:124-39.
70. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;52:262-7.
71. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1370-82.
72. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF et al. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch. Dermatol.* 1996;132:184-7.
73. Alkins SA, Byrd JC, Morgan SK et al. Anaphylactoid reactions to methotrexate. *Cancer* 1996;77:2123-6.
74. Kumar B, Dhar S, Handa S et al. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr. Dermatol.* 1994;11:271-3.
75. Dadlani C, Orlov SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;52:316-40.
76. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2007;20:216-28.
77. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J. Rheumatol. Suppl.* 1985;12 (Suppl 12):15-20.
78. Lester RS. Methotrexate. *Clin. Dermatol.* 1989;7:128-35.
79. Kalb RE, Strober B, Weinstein G et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;60:824-37.
80. Guidelines for management of patients with psoriasis. Workshop of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London; Department of Dermatology, University of Glasgow; British Association of Dermatologists. *BMJ* 1991;303:829-35.
81. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;38:478-85.
82. Weinstein GD. Methotrexate. *Ann. Intern. Med.* 1977;86:199-204.
83. Boffa MJ, Smith A, Chalmers RJ et al. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br. J. Dermatol.* 1996;135:538-44.
84. Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen. A non-invasive test for liver fibrogenesis in methotrexate-treated psoriatics. *Acta Derm. Venereol.* 1989;69:241-4.
85. Zachariae H, Aslam HM, Bjerring P et al. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in psoriasis and psoriatic arthritis: relation to liver fibrosis and arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;25:50-3.
86. Mitchell D, Smith A, Rowan B et al. Serum type III procollagen peptide, dynamic liver function tests and hepatic fibrosis in psoriatic patients receiving methotrexate. *Br. J. Dermatol.* 1990;122:1-7.
87. 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.
88. Mazurek GH, Villarino ME, CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent mycobacterium tuberculosis infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm. Rep.* 2003;52:15-18.
89. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin. Oncol.* 1989;16:337-46.
90. 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;61:451-85.
91. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology.* 1994;49:79-81.
92. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;53:652-9.
93. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE et al. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25:265-8.
94. Chládek J, Simková M, Vanecková J et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission induction period of treatment

- for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64:347-55.
95. Salim A, Tan E, Ilchshyn A et al. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:1169-74.
 96. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515-24.
 97. Lamar LM, Gaethe G. Pityriasis rubra pilaris. *Arch. Dermatol.* 1964;89:515-22.
 98. Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;31:997-9.
 99. Anderson FE. Pityriasis rubra pilaris treated with methotrexate. *Aust. J. Dermatol.* 1966;8:183-5.
 100. Brown J, Perry HO. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch. Dermatol.* 1966;94:636-8.
 101. Parish LC, Woo TH. Pityriasis rubra pilaris in Korea. Treatment with methotrexate. *Dermatologica* 1969;139:399-403.
 102. Knowles WR, Chernosky ME. Pityriasis rubra pilaris. Prolonged treatment with methotrexate. *Arch. Dermatol.* 1970;102:603-12.
 103. Hanke CW, Steck WD. Childhood-onset pityriasis rubra pilaris treated with methotrexate administered intravenously. *Cleve. Clin. Q.* 1983;50:201-3.
 104. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin. Exp. Dermatol.* 1980;5:105-12.
 105. Durairaj VD, Horsley MB. Resolution of pityriasis rubra pilaris induced cicatricial ectropion with systemic low-dose methotrexate. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;143:709-10.
 106. Cornelison RL, Knox JM, Everett MA. Methotrexate for the treatment of Mucha-Habermann disease. *Arch. Dermatol.* 1972;106:507-8.
 107. Lynch PJ, Saied NK. Methotrexate treatment of pityriasis lichenoides and lymphomatoid papulosis. *Cutis* 1979;23:634-6.
 108. López-Esteban JL, Vanaclocha F, Gil R et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;29:903-6.
 109. Rasmussen JE. Mucha-Habermann's disease. *Arch. Dermatol.* 1979;115:676-7.
 110. Herron MD, Bohnsack JF, Vanderhooft SL. Septic, CD-30 positive febrile ulceronecrotic pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *Pediatr. Dermatol.* 2005;22:360-5.
 111. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2010;162:191-4.
 112. Godse K. Methotrexate in autoimmune urticaria. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2004;70:377.
 113. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW et al. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br. J. Dermatol.* 2001;145:340-3.
 114. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24:43-9.
 115. Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10:413-14.
 116. Goujon C, Bérard F, Dahel K et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 2006;16:155-8.
 117. Shaffrali FC, Colver GB, Messenger AG et al. Experience with low-dose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:417-19.
 118. Balasubramanian P, Ilchshyn A. Successful treatment of severe atopic dermatitis with methotrexate. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005;30:436-7.
 119. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP et al. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999;40:612-14.
 120. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ et al. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:346-51.
 121. Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 1970;83:315-23.
 122. Piamphongsant T, Sivayathorn A. Pemphigus: combined treatment with methotrexate and prednisone. *J. Med. Assoc. Thai.* 1975;58:171-6.
 123. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1236-41.
 124. Lever WF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. *Arch. Dermatol.* 1972;106:491-7.
 125. Mashkilleysen N, Mashkilleysen AL. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. *Acta Derm. Venereol.* 1988;68:413-21.
 126. Smith TJ, Bystryń JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 1999;135:1275-6.
 127. Rivitti EA, Camargo ME, Castro RM et al. Use of methotrexate to treat pemphigus foliaceus. *Int. J. Dermatol.* 1973;12:119-22.
 128. Downham TF, Chapel TA. Bullous pemphigoid: therapy in patients with and without diabetes mellitus. *Arch. Dermatol.* 1978;114:1639-42.
 129. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB et al. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;31:620-5.
 130. Dereure O, Bessis D, Guillot B et al. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch. Dermatol.* 2002;138:1255-6.
 131. Bara C, Maillard H, Briand N et al. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch. Dermatol.* 2003;139:1506-7.
 132. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch. Dermatol.* 2008;144:612-16.
 133. McCluskey P, Chang JH, Singh R et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111:796-801.
 134. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS et al. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;59:385-96.
 135. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br. J. Dermatol.* 2006;155:1013-20.
 136. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J. Rheumatol.* 2006;33:609-14.
 137. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 2005;141:847-52.
 138. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J. Pediatr.* 2000;136:91-5.
 139. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T et al. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;39:220-5.
 140. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997;36:67-71.
 141. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995;32:754-7.
 142. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:560-5.
 143. Kuhn A, Specker C, Ruzicka T et al. Methotrexate treatment for refractory subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:600-3.
 144. Böhm L, Uerlich M, Bauer R. Rapid improvement of subacute cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate. *Dermatology* 1997;194:307-8.



145. Wenzel J, Brähler S, Bauer R et al. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br. J. Dermatol.* 2005;153:157-62.
146. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol. Int.* 1998;18:59-62.
147. Wilson K, Abeles M. A 2 year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1994;21:1674-7.
148. Bottomley WW, Goodfield MJ. Methotrexate for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.* 1995;133:655-6.
149. Goldstein E, Carey W. Discoid lupus erythematosus: successful treatment with oral methotrexate. *Arch. Dermatol.* 1994;130:938-9.
150. Upchurch KS, Heller K, Bress NM. Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987;17:355-9.
151. Williams HC, Pembroke AC. Methotrexate in the treatment of vasculitic cutaneous ulceration in rheumatoid arthritis. *J. R. Soc. Med.* 1989;82:763.
152. Espinoza LR, Espinoza CG, Vasey FB et al. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986;15:508-12.
153. Gansauge S, Breitbart A, Rinaldi N et al. Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus (exclusion of renal and central nervous system disease). *Ann. Rheum. Dis.* 1997;56:382-5.
154. Jorizzo JL, White WL, Wise CM et al. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;24:973-8.
155. Boehm I, Bauer R. Low-dose methotrexate controls a severe form of polyarteritis nodosa. *Arch. Dermatol.* 2000;136:167-9.
156. Scharz NE, Alaoui S, Vignon-Pennamen MD et al. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. *Dermatology* 2001;203:336-8.
157. Quintana G, Matteson EL, Fernández A et al. Localized nodular vasculitis: a new variant of localized cutaneous polyarteritis nodosa? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004;22:S31-4.
158. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 1990;299:153-7.
159. Webster GF, Razi LK, Sanchez M et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;24:451-4.
160. Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br. J. Dermatol.* 1977;97:213-16.
161. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:846-51.
162. Plotner AN, Mutasim DF. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with methotrexate. *Br. J. Dermatol.* 2010;163:1123-4.
163. Lange Wantzin G, Thomsen K. Methotrexate in lymphomatoid papulosis. *Br. J. Dermatol.* 1984;111:93-5.
164. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996;34:470-81.
165. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:873-8.
166. Demierre MF, Vachon L, Ho V et al. Phase 1/2 pilot study of methotrexate-laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 2003;139:624-8.
167. NHMRC. A Guide to the Development, Implementation and Evaluation of Clinical Practice Guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council, Commonwealth of Australia, 1999.
168. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate for psoriasis: consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;38:478-85.
169. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7.
170. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
171. Jeffes EW, Weinstein GD. Methotrexate and other chemotherapeutic agents used to treat psoriasis. *Dermatol. Clin.* 1995;13:875-90.
172. Zachariae H, Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm. Venereol.* 1987;67:270-3.
173. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm. Venereol.* 1983;63:165-7.
174. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during longterm methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Dan. Med. Bull.* 1978;25:208-11.
175. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24:1447-51.
176. Flytström I, Stenberg B, Svensson A et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2008;158:116-21.
177. 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.
178. Sandhu K, Kaur I, Kumar B et al. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J. Dermatol.* 2003;30:458-63.
179. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V et al. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J. Dermatolog. Treat.* 2007;18:295-300.
180. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2011;164:855-61.
181. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm. Venereol.* 2010;90:341-9.
182. Gupta R, Gupta S. Methotrexate-betamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.* 2007;18:291-4.
183. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB photo therapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;54:1013-18.
184. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J. Pak. Med. Assoc.* 2004;54:453-5.
185. Zachariae C, Mørk 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.
186. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:859-64.
187. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC et al. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1638-45.
188. Collins P, Rogers S. The efficacy of methotrexate in psoriasis - a review of 40 cases. *Clin. Exp. Dermatol.* 1992;17:257-60.
189. Vanderveen EE, Ellis CN, Campbell JP et al. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1982;118:660-2.
190. Rosenbaum MM, Roenigk HH. Treatment of generalized pustular psoriasis with etretinate (Ro 10-9359) and methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984;10:357-61.
191. Horiguchi M, Takigawa M, Imamura S. Treatment of generalized pustular psoriasis with methotrexate and colchicine. *Arch. Dermatol.* 1981;117:760.

192. Fitzsimons CP, Long J, MacKie RM. Synergistic carcinogenic potential of methotrexate and PUVA in psoriasis. *Lancet* 1983; 1:235-6.
193. Gollnick HP. Oral retinoids - efficacy and toxicity in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1996;135 (Suppl 49):6-17.
194. Bonifati C, Carducci M, Mussi A et al. Recognition and treatment of psoriasis. Special considerations in elderly patients. *Drugs Aging* 1998;12:177-90.
195. Fairris GM, Dewhurst AG, White JE et al. Methotrexate dosage in patients aged over 50 with psoriasis. *BMJ* 1989;298:801-2.
196. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br. J. Dermatol.* 2009;161:723-31.
197. Heilborn JD, Ståhle-Bäckdahl M, Albertioni F et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999;40:741-9.
198. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch. Dermatol.* 2002;138:99-105.
199. Villalba L, Adams EM. Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1996; 8:544-51.
200. Huber A, Tüting T, Bauer R et al. Methotrexate treatment in cutaneous lupus erythematosus: subcutaneous application is as effective as intravenous administration. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155:861-2.
201. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A et al. A case of paediatric discoid lupus erythematosus evolving into SLE. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1998;16:620.
202. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann. Pharmacother.* 2002;36:130-47.
203. Kaye O, Beckers CC, Paquet P et al. The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J. Rheumatol.* 1996;23:253-7.
204. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56:69-83.
205. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114:4337-53.
206. Wessels JA, Kooloos WM, De Jonge R et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2830-9.
207. Dervieux T, Wessels JA, van der Straaten T et al. Gene-gene interactions in folate and adenosine biosynthesis pathways affect methotrexate efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; Epub ahead of print.
208. Kooloos WM, Wessels JA, van der Kooij SM et al. Optimization of the clinical pharmacogenetic model to predict methotrexate treatment response: the influence of the number of haplotypes of MTHFR 1298A-677C alleles on probability to respond. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1371.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Joanna Narbutt

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

➤ Komentowany artykuł poglądowy dotyczy niezwykle ważnego zagadnienia w lecznictwie dermatologicznym, a mianowicie jednego z najstarszych leków immunosupresyjnych – metotreksatu (MTX). Jest on stosowany w dermatologii od lat 50. XX wieku w wielu jednostkach chorobowych o podłożu zapalnym i immunologicznym, najczęściej jednak w terapii łuszczycy o średnim i ciężkim nasileniu. Mimo tylu lat doświadczeń z metotreksatem często lekarze, szczególnie w praktyce ambulatoryjnej, obawiają się jego stosowania, a równocześnie nie ma jednoznacznych schematów stosowania tego leku ani monitorowania działań niepożądanych, co wynika m.in. z braku badań klinicznych z tym preparatem.

W dermatologii metotreksat jest najczęściej podawany doustnie. W przypadku nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego stosuje się wstrzyknięcia

podskórne. W Polsce w terapii łuszczycy z zastosowaniem metotreksatu najczęściej stosuje się dawki od 10 – maksymalnie 25 mg/tydzień, w trzech dawkach podzielonych (co 12 godzin) z następowym podaniem kwasu foliowego. Podajemy go 24 godziny po ostatniej dawce MTX albo w jednorazowej dawce 15 mg/24 h, lub codziennie w dawce 5 mg/24 h. Autorzy podkreślają, że nie ma różnic w skuteczności przy podawaniu MTX co 12 godzin bądź w dawce jednorazowej, a także między doustną a podskórną drogą podania. Niektórzy uważają, że biodostępność leku stosowanego podskórnie jest istotnie większa niż podanego doustnie, stąd celowa wydaje się zmiana drogi podawania, gdy nie uzyskujemy satysfakcjonujących wyników terapii. Na podstawie doświadczeń własnych zgadzam się z tym poglądem, często bowiem zmiana sposobu podawania, nawet z zachowaniem równoważnej dawki, istotnie poprawia efekt terapeutyczny. W naszym kraju podskórne iniekcje MTX były nieco ograniczone ze względów ekonomicznych, jednak ostatnio podskórna formuła w ampułkostrzykawkach znalazła się na listach leków refundowanych, co bez wątpienia zwiększy liczbę chorych otrzymujących ten preparat w tej formie.

Z praktycznego punktu widzenia niezwykle ważną jest informacja, że 50-90% leku jest wydalana z mo-



czem 24 godziny po podaniu, a także to, że MTX wiąże się z albuminami, dlatego wskazane jest określanie stężenia albumin u chorych przed rozpoczęciem terapii, a hypoalbuminemia jest jednym z przeciwwskazań do jego stosowania.

Najwięcej kontrowersji dotyczących stosowania MTX dotyczy możliwych działań niepożądanych. W praktyce klinicznej najczęściej obserwujemy złą tolerancję leku (zaburzenia żołądkowo-jelitowe), podwyższenie prób wątrobowych oraz leukopenię i niedokrwistość. Z praktyki klinicznej wiadomo, o czym również piszą Shen i wsp., że złe samopoczucie pacjentów zwykle jest zależne od dawki i drogi przyjmowania leku, a także, że można je zminimalizować przez przyjmowanie kwasu foliowego. Zaburzenia hematologiczne występują stosunkowo rzadko, najczęściej u osób obciążonych internistycznie, przyjmujących inne leki działające supresyjnie na szpik kostny, u chorych z ciężką niewydolnością nerek oraz hypoalbuminemią, dlatego jeszcze raz należy podkreślić konieczność oznaczania tego wskaźnika przed włączeniem leczenia. Zaburzenia hepatologiczne obserwujemy znacznie częściej, stąd zawsze przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy ocenić czynność wątroby. Ponieważ jednym z działań niepożądanych może być zwłóknienie i marskość wątroby, którym nie zawsze towarzyszy wzrost prób wątrobowych, wytyczne wielu państw zalecają określanie stężenia aminopeptydu prokolagenu III, a także wykonywanie biopsji wątroby po przyjęciu przez chorych łącznej dawki MTX powyżej 1,5-2 g. W Polsce te badania nie są rutynowo wykonywane, choć wydaje się, że coraz większa dostępność MTX, a także częstsze przepisywanie tego leku przez polskich dermatologów zmotywuje nas do przeprowadzania tych badań. Bez wątpienia w przeszłości polscy chorzy dostawali małe dawki MTX jako leku niemalże ostatniego rzutu, a również liczba tur była stosunkowo niewielka. Zmiana podejścia do łuszczycy, uznanie jej za chorobę ogólnoustrojową, wymagającą leczenia systemowego, a także większa świadomość chorych i chęć otrzymywania przez nich skutecznego leczenia, zmniejszającego wartości PASI oraz podnoszącego jakość życia, powoduje szersze zastosowanie MTX w większych dawkach i przez dłuższy czas. Ponadto MTX jest obecnie stosowany u części chorych w skojarzeniu z leczeniem biologicznym bądź w celu zwiększe-

nia skuteczności terapii, bądź zmniejszenia immunogenności (powstania przeciwciał).

Bez wątpienia grupa obciążona największym ryzykiem rozwoju zaburzeń hepatologicznych po zastosowaniu MTX to chorzy na cukrzycę typu 2, nadużywający alkoholu, otyli, zakażeni wirusem HBV lub HCV. W tych grupach należy zachować największą ostrożność, a terapię należy stosować tylko u chorych, którzy rozumieją problem i decydują się na pełną współpracę z lekarzem. Zawsze warto również w tych przypadkach, przed włączeniem leczenia, skonsultować ich z lekarzem specjalistą chorób wątroby.

Niezwykle ważnym zagadnieniem jest teratogenność MTX, a także jego wpływ na spermatogenezę. Dlatego wszyscy chorzy, którzy są w wieku reprodukcyjnym i przyjmują ten lek, powinni przestrzegać zasad antykoncepcji. Z praktyki klinicznej wydaje się, że czasami zapomina się poinformować o tym pacjentów, szczególnie mężczyzn, a bez wątpienia wymaga to szczególnej rozwagi. Uważa się, że powinno upłynąć przynajmniej 3 miesiące od zaprzestania przyjmowania MTX a zapłodnieniem (ten przedział czasowy dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn).

Do tej pory nie udowodniono jednoznacznie związku między przyjmowaniem MTX a rozwojem chorób nowotworowych, w tym raków kolczystokomórkowych skóry i chorób limfoproliferacyjnych. Mimo ukazujących się prac większość autorów nie uznaje bezpośredniego związku między tą terapią a rozwojem chorób nowotworowych. Przy okazji należy wspomnieć, że bez wątpienia związek taki został udowodniony w odniesieniu do przyjmowania cyklosporyny, szczególnie w skojarzeniu z metodą PUVA a rozwojem raków kolczystokomórkowych skóry. Pozostałe działania niepożądane, dotyczące płuc (zwłóknienie), mięśni, zaburzeń kardiologicznych bądź neurologicznych, występują niezwykle rzadko. Do działań niepożądanych szczególnie często obserwowanych przez dermatologów należy nadżerkowe zapalenie jamy ustnej, aczkolwiek najczęściej obserwuje się je u chorych przyjmujących istotnie większe dawki MTX niż 25 mg/turę.

W celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych konieczne jest właściwe monitorowanie chorych, szczególnie wskaźników hepatologicznych i hematologicznych, zazwyczaj badania przeprowadza się przed rozpoczęciem terapii, następnie co 2 tygodnie, a po kilku miesiącach – w odstępach miesięcznych.

W artykule przedstawiono również zastosowanie metotreksatu w innych chorobach niż łuszczyca, a mianowicie łupieżu czerwonym mieszkowym, przyłuszczyca grudek, przewlekłej pokrzywce, atopowym zapaleniu skóry, chorobach pęcherzowych, twardzinie, zapaleniu skórno-mięśniowym, toczeniu, zapaleniach naczyń, sarkoidozie i ziarninaku obrączkowatym. Metotreksat ze względu na swoje działanie przeciwzapalne może być stosowany w różnych jednostkach chorobowych o podłożu zapalnym i immunologicznym, w których lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy, ale obciążenia chorych schorzeniami współistniejącymi czy wiek są przeciwwskazaniem do ich podania. Z doświadczenia Kliniki Dermatologii UM w Łodzi wynika, że bardzo dobre rezultaty leczenia MTX osiąga się u starszych chorych na pemfigoid i EBA, często dawki kontrolujące chorobę były małe, rzędu 5-10 mg/turę. W tych przypadkach stosowaliśmy MTX w dawce jednorazowej, raz na tydzień. Pozytywne obserwacje własne dotyczą również terapii zapalenia skórno-mięśniowego oraz liszaja płaskiego, szczególnie przerostowego. Wydaje się, że szczególnie u osób w podeszłym wieku ryzyko działań niepożądanych po glikokortykosteroidach ogólnych (m.in. zmiany glikemii, ciśnienia tętniczego, zaburzeń psychicznych) jest istotnie większe niż działań niepo-

żądanych po MTX, pod warunkiem prawidłowego monitorowania chorych. Osoby w podeszłym wieku należy szczególnie przestrzec przed równoczesnym przyjmowaniem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Na podstawie praktyki klinicznej oraz licznych danych z piśmiennictwa, mimo braku randomizowanych badań kontrolowanych z zastosowaniem metotreksatu, wydaje się, że przedstawiona wiedza oraz regularne badania kontrolne zabezpieczą pacjentów przed wystąpieniem działań niepożądanych i czynią tę terapię bezpieczną również w warunkach ambulatoryjnej praktyki klinicznej. Terapia metotreksatem, poza dużą skutecznością, cechuje się również niezwykle korzystnym profilem farmakoekonomicznym, stąd celowe wydaje się upowszechnianie wiedzy na temat bezpiecznego, długoterminowego stosowania tego leku.

Komentowany artykuł przedstawia niezwykle szczegółowo, na podstawie obficie cytowanego piśmiennictwa, zagadnienia związane z bezpieczeństwem i dawkowaniem metotreksatu u pacjentów z chorobami skóry. Uważam, że przedstawione w nim wiadomości są systematyczne, wyważone oraz wyczerpujące. Bez wątpienia artykuł ten okaże się przydatny w uzupełnieniu wiedzy koniecznej do nowoczesnego leczenia chorych.