

Přehled farmakoterapie zánětlivých revmatických onemocnění

MUDr. Radka Svobodová

Článek má za cíl stručně a přehledně popsat možnosti léčby zánětlivých revmatických onemocnění a upozornit na nejčastější nežádoucí účinky používaných léčiv.

V současné době jsou k léčbě těchto onemocnění používány jak tzv. choroby modifikující léky, tak léky biologické. Nedílnou součástí farmakoterapie jsou ale i nesteroidní antirevmatika, analgetika a glukokortikoidy. Nasadit správnou kombinaci léků, která by byla nejvýhodnější pro konkrétního pacienta, není vždy jednoduché, vzhledem k časté polymorbiditě nemocných.

Klíčová slova: zánětlivá revmatická onemocnění, systémová onemocnění pojiva, mimokloubní manifestace, choroby modifikující léky, nežádoucí účinky léků.

PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE

The paper aims to briefly and clearly describe the treatment options for inflammatory rheumatic diseases and to highlight the most common adverse drug effects.

Currently, both the so-called disease-modifying drugs and biological drugs are used to treat these conditions. However, nonsteroidal antirheumatics, analgesics, and glucocorticoids are also an integral part of pharmacotherapy. Due to frequent multimorbidity in patients, it is not always easy to prescribe a proper combination of drugs which, in a particular patient, would be the most beneficial.

Key words: inflammatory rheumatic diseases, systemic connective tissue diseases, extra-articular manifestations, disease-modifying drugs, adverse drug effects.

Úvod

Zánětlivá revmatická onemocnění, neboli systémová onemocnění pojiva, jsou heterogenní skupinou autoimunitních onemocnění postihující nejen muskuloskeletální aparát, ale i mnoho jiných systémů. Jsou charakterizována tvorbou autoprotilátek proti orgánově nespecifickým antigenům. Postihují až 15 % populace a vyvolávají zhoršení funkční schopnosti nemocného. Většina revmatických onemocnění je doprovázena bolestí z přítomné artritidy, která významně zhoršuje kvalitu života.

Jejich léčba závisí jak na aktivitě kloubního onemocnění, tak na rozsahu orgánového postižení.

Mezi nejčastější revmatická onemocnění patří revmatoidní artritida (RA), juvenilní idiopatická artritida (JIA), psoriatická artritida (PsA), ankylozující spondylitida (AS) a systémová onemocnění pojiva jako je systémový

lupus erytematodes (SLE), Sjögrenův syndrom (SS), idiopatické zánětlivé myopatie – poly/dermatomyositida (PM/DM), vaskulitidy a systémová sklerodermie (SSc).

Cílem terapie těchto onemocnění je navodit jejich remisi nebo alespoň snížit aktivitu onemocnění, zpomalit či zastavit rentgenovou progresi (strukturální poškození kloubu), a tím zlepšit kvalitu života pacienta. Z toho důvodu přistupujeme k agresivnější, velmi časně a kontinuální léčbě a kde je potřeba, používáme i kombinace několika léčiv.

K odstranění bolesti při artritickém syndromu jsou nejčastěji používány nesteroidní antirevmatika (NSA) celková i lokální, a/nebo analgetika (neopioidní, slabé opioidy, silné opioidy) i jejich kombinace.

Užívání NSA a analgetik však nepůsobí na příčinu těchto onemocnění. Za tímto účelem jsou podávány tzv. choroby modifikující léky –

DMARDs. Mezi tyto léky patří antimalarika, sulfasalazin, metotrexát, leflunomid, azathioprin, cyklofosamid a cyklosporin. DMARDs působí sice pomaleji, ale jejich zásah do patologického děje je významnější. Potlačují aktivitu onemocnění (snižují reaktanty akutní fáze a počet oteklých kloubů, zlepšují funkci kloubů, a tím i kvalitu života pacienta) a především zpomalují rentgenovou progresi nemoci. Při nedostatečném účinku monoterapie DMARD je možné používat jejich kombinace.

Přes tuto intenzivní terapii se někdy nedaří dosáhnout remise onemocnění. Pak přistupujeme k podávání tzv. biologické terapie TNF α blokátory, které jsou zatím indikovány v léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Tyto léky jsou vyhrazeny pro pacienty s vysoce aktivním onemocněním, u kterých selhala léčba DMARDs. U ostatních onemocnění jsou zatím na bázi výzkumu.

Významnou součástí léčby jsou glukokortikoidy (GK), které mají dramatický protizánětlivý účinek a stále zůstávají prostředkem zachraňujícím život v krátkodobém užití a při vysokých dávkách. Kromě celkového podávání jsou používány i k intraartikulární aplikaci k ovlivnění zánětem postiženého kloubu.

Léčba zánětlivých revmatologických onemocnění musí být vždy komplexní, s ohledem na další přidružené choroby pacienta za pečlivé monitorace nežádoucích účinků léčby a kromě farmakoterapie je nutná i terapie fyzikální a rehabilitační a rovněž náležitá edukace pacienta.

Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika jsou léky, které mají protizánětlivé, analgetické a antipyretické vlastnosti. Široce se používají k potlačení bolesti a zkrácení ztuhlosti u revmatoidní artritidy a dalších zánětlivých revmatických onemocnění. Základním indikačním kritériem pro léčbu NSA je artritický syndrom (otok a bolest kloubu). Artritidu charakterizuje zánětlivé postižení synoviální membrány, které vede ke vzniku edému a kongesci, často s přítomností exudátu. Distenze kloubního pouzdra prostoupeného senzitivními nervovými zakončeními je příčinou přetrvávající bolesti, charakteristické pro zánětlivé revmatické choroby. Pokud je onemocnění aktivní a do doby, než nastoupí účinek DMARDs, podáváme NSA v plné protizánětlivé dávce co možná nejkratší dobu, abychom se vyhnuli jejich nežádoucím účinkům (NÚ). Můžeme je kombinovat s analgeti-

ky, opatrnost je potřeba při kombinaci s glukokortikoidy. V těchto případech je možno je podávat s inhibitory protonové pumpy, s miso-prostolem nebo podávat COX-2 inhibitory (18). Pravidelné užívání NSA je spojeno se zvýšeným rizikem výskytu závažných, potenciálně letálních komplikací, zejména v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT). Jde o gastrointestinální (GI) ulcerace a jejich komplikace, jako je krvácení z horní části GIT, perforace nebo obstrukce (23). Kromě GI toxicity se obáváme i renální, hepatální, kardiovaskulární, hematologické a dermatologické toxicity. Proto po zvládnutí aktivity onemocnění doporučujeme pacientům užívat tyto léky pouze, je-li přítomna bolest.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy a jejich užití v revmatologii představuje sice jednu z významných, ale též velmi kontroverzních otázek. Dramatický protizánětlivý účinek po prvním podání GK byl popsán právě u RA už před více než 50 lety. Stále zůstávají prostředkem život zachraňujícím v krátkodobém užití a při velmi vysokých dávkách. Při dlouhodobém podávání nízkých až středně vysokých dávek se však postup-

ně objevily velmi závažné nežádoucí projevy. Proto podáváme GK v malé až střední dávce podle aktivity onemocnění většinou současně s DMARDs a po nástupu účinku DMARDs a poklesu aktivity onemocnění je pak postupně vysazujeme (21). Pokud jsou přítomny závažné mimokloubní manifestace nebo velmi vysoká aktivita onemocnění, aplikujeme GK pulzně (intravenózně) nebo perorálně ve vysokých dávkách vždy za krytí inhibitory protonové pumpy.

Dlouhodobé podávání GK je však spojeno s výskytem NÚ, které postihují řadu orgánů a systémů, jako je kůže, oči, kardiovaskulární, krevní a GI systém, centrální nervový systém (CNS), kosti a svaly. Působí též na celkovou obranyschopnost organismu vůči infekci. Užívání GK ovlivňuje také psychiku nemocného. K nejzávažnějším NÚ však patří také sekundární osteoporóza. Proto je nezbytné při zavádění dlouhodobé léčby GK zahájit současně podávání vápníku a vitamínu D.

Důležitou komplexní součástí léčby revmatických chorob se stala i intraartikulární terapie GK (6). Pokud při relativně nízké celkové aktivitě onemocnění zůstává jeden nebo několik

kloubů vysoce aktivních, a také u nemocných, u kterých je třeba včasné zahájit rehabilitaci, aplikujeme GK přímo do kloubní dutiny. Její výhodou je okamžitý ústup bolesti a redukce zánětlivého procesu v tkáních. Další velkou výhodou je snížení systémového účinku GK.

Chorobu modifikující léky

Antimalarika

Z antimalarik se v revmatologii uplatňují chlorochin a hydroxychlorochin. Nejčastěji se podávají u málo aktivní revmatoidní artritidy nebo jsou součástí kombinace s jinými DMARDs u tohoto onemocnění (5). Dále jsou účinné u SLE při kožně kloubním postižení nebo jako udržovací terapie při remisi onemocnění. U SS zmírňují artralgie, myalgie a lymfadenopatie. Je známo, že u RA je jejich účinek poměrně slabý, nastupuje pozdě a nebyl též prokázán vliv antimalarik na rentgenovou progresi onemocnění. Oblíbené jsou kvůli nízké toxicitě (9) a příznivé ceně.

Nejčastější NÚ jsou gastrointestinální (nauzea, zvracení, bolesti břicha, křeče a průjem), neurologické (bolesti hlavy, závratě, nespa-

Tabulka 1. Základní chorobu modifikující léky revmatických onemocnění

lék	dobu nástupu účinku	udržovací dávka	nežádoucí účinky
Chlorochin	2–4 měsíce	250 mg/den	raš, průjem, retinopatie
Hydroxychlorochin	2–4 měsíce	2 × 200 mg/den	raš, průjem, retinopatie
Sulfasalazin	1–2 měsíce	2–3 × 1 g/den	GI příznaky, raš, myelotoxicita
Metotrexát	1–2 měsíce	10–25 mg/týden p. o., i. m., s. c.	hepatotoxicita, GI příznaky, raš, častější infekce myelotoxicita, pneumonitida
Leflunomid	1–3 měsíce	20 mg/den	hepatotoxicita, GI příznaky, raš
Azathioprin	2–3 měsíce	50–150 mg/den	myelotoxicita, hepatotoxicita, GI příznaky
Cyklosporin A	1–2 měsíce	2,5–4 mg/kg/den	nefrotoxita, hypertenze, hyperplazie gingivy, infekce
Cyklofosfamid	2–3 týdny	50–100 mg/den p. o. nebo 400–800 mg i. v. á 3–5 týdnů	GI příznaky, hematurie, myelotoxicita

GI – gastrointestinální

vost), hematologické (anemie, leukopenie), ale specifickým a potenciálně nejzávažnějším NÚ je okulotoxicita a vznik ireverzibilní retinopatie. Antimalarika lze podávat během těhotenství, ale nedoporučují se při kojení (3, 20).

Sulfasalazin

Sulfasalazin (SAS) je stále jedním z nejuzívanějších DMARDs revmatoidní artritidy, ale s úspěchem se používá i v léčbě spondylartrópatí, jako je ankylozující spondylitida, psoriatická artritida a reaktivní artritida, zvláště s periferním kloubním postižením. Výhodou je relativně rychlý nástup účinku (za 3–4 týdny), nepřítomnost závažných pozdních nežádoucích účinků (např. vznik nádorů) a možnost kombinace s jinými DMARDs (16).

Jako všechny DMARDs může i SAS vyvolávat nežádoucí účinky, které vedou k přerušení léčby (24). Většina NÚ se objevuje již v prvních třech měsících léčby a jde především o závažné NÚ z postižení krvetvorby (leukopenie, trombocytopenie, megaloblastická anemie). Poměrně časté, avšak méně závažné, jsou NÚ gastrointestinální (nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, dyspepsie), příznaky související s CNS (bolesti hlavy a lehké závratě), hepatální (elevace jaterních testů) a reakce kožní. Ačkoli nebyla popsána žádná teratogenita, sulfasalazin by neměl být podáván v těhotenství. Při kojení přechází do mléka jen velmi málo SAS, takže je považován za bezpečnou alternativu. U mužů v reprodukčním věku snižuje počet spermií, snižuje jejich pohyblivost a způsobuje jejich morfologické abnormality, proto by měl být vysazen 2–3 měsíce před plánovaným početím (12).

Metotrexát

Metotrexát (MTX) je t. č. lékem první volby u revmatoidní artritidy, je považován za tzv. „kotevní lék“ (4). Má příznivý poměr přínos/riziko, o čemž svědčí fakt, že po třech letech zůstává

na jeho léčbě více než 50 % pacientů s RA. Je prokázáno, že zpomaluje rentgenovou progresi (14). Další velkou výhodou je podávání jednou týdně a možnost kombinací s jinými DMARDs, ale i s biologickými léky. Kromě revmatoidní artritidy je s úspěchem podáván u juvenilní idiopatické artritidy (26) a psoriatické artritidy (25). U systémového lupusu erytematodes účinkuje na jeho kožně kloubní formu, dále se užívá k léčbě zánětlivých myopatií a vaskulitid (27, 28).

MTX je druhý nejméně toxický lék po antimalaricích (10). Jeho toxicitu snižuje podávání 10 mg kyseliny listové 24 hodin po požití metotrexátu. Nejvíce se obáváme jeho hepatotoxicity (elevace jaterních testů, vznik fibrózy až cirhózy jater), myelotoxicity (leukopenie, anemie, trombocytopenie) a plicní toxicity (metotrexátová plíce – pneumonitida). Gastrointestinální NÚ (nauzea, zvracení, průjem, stomatitida) můžeme snížit podáním MTX parenterálně, tj. intramuskulárně nebo subkutánně. Při parenterálním podání též stoupá jeho účinnost (2).

MTX může mít teratogenní účinky, zvláště je-li podáván v prvním trimestru těhotenství. Proto u mladých žen léčených MTX požadujeme účinnou antikoncepci. Nesmí být též podáván během kojení (7, 12, 19).

Leflunomid

Leflunomid je nejnovějším DMARDs, v indikaci pro revmatoidní artritidu byl schválen FDA až v roce 1998, v Evropě pak v roce 2000. Kromě RA je používán k léčbě PsA, u které dobře ovlivňuje i kožní projevy (13). Řadou studií byla prokázána jeho lepší a/nebo srovnatelná účinnost i bezpečnost v porovnání s jinými DMARDs a signifikantní zpomalení rentgenové progresie. Též příznivě ovlivňuje funkci a kvalitu života pacienta s revmatoidní artritidou. Účinnější se ukázaly být i kombinace leflunomidu se sulfasalazinem a metotrexátem (15).

Jeho NÚ jsou podobné jako po SAS a MTX. Nejčastější je průjem, respirační infekce, bo-

lesti hlavy, nauzea, dyspepsie, hypertenze, raš a alopecie. Též se vyskytuje elevace jaterních testů.

U obou pohlaví je nutná během léčby a 2 roky po vysazení leflunomidu účinná antikoncepce, nesmí být podáván ani během kojení (12).

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid je účinný prostředek při léčení závažných forem systémových revmatických autoimunitních onemocnění, je schopen zvládnout některé přímo život ohrožující orgánové komplikace těchto onemocnění a navodit jejich remisi. Nejčastěji se používá k léčbě SLE, PM/DM, SSc, pokud je u nich přítomna vaskulitida, nefritida nebo plicní postižení. Nejčastěji je podáván parenterálně formou intravenózních většinou měsíčních pulzů (22).

Některé NÚ jsou poměrně závažné, jako je hemoragická cystitida a karcinom močového měchýře. Časté jsou NÚ hematologické (leukopenie, anemie), gastrointestinální (nauzea a zvracení), vznik infekcí a alopecie. Cyklofosfamid způsobuje amenoreu u žen a azoospermii u mužů.

Azathioprin

Azathioprin je široce používán v léčení systémových revmatických onemocnění, zvláště systémového lupusu erytematodes (hlavně u kožně kloubní formy a jako udržovací terapie), dále u zánětlivých myopatií, některých forem vaskulitid a u orgánových komplikací revmatoidní artritidy (vaskulitida). Má mírnější účinek, ale je i méně toxický než například cyklofosfamid (8).

NÚ účinky lze rozdělit na následující: konstituční (celková únava, podráždění, úbytek váhy), gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjem, hepatotoxicita), kožní (raš) a hematologické (anemie, leukopenie). Azathioprin prochází placentární bariérou a jeho užití v případě nutnosti vede až ve 40 % ke zpomalení růstu plodu a projevům jeho nezralosti. Jeho

podání je pro plod rizikové, nicméně potenciální prospěch matky může převážit nad riziky pro plod (1).

Cyklosporin A

Cyklosporin byl původně používán při transplantaci k prevenci rejekce štěpu. Jeho protizánětlivý účinek při léčbě artritidy byl prokázán v roce 1974. Od té doby je s úspěchem používán hlavně u SLE s lupusovou nefritidou, kde je výhodnou alternativou k léčbě cyklofosfamidem, s nímž má srovnatelné účinky, ale má oproti němu méně závažné projevy toxicity (11). Rovněž se používá k léčbě idiopatických myopatií, kde je alternativou k MTX. Indikován je též pro léčbu refrakterní PsA, u které výrazně ovlivňuje i kožní projevy a u závažnější formy RA rezistentní na běžnou léčbu DMARDs. Zde se používá zejména v kombinacích s jinými DMARDs.

Mezi závažné NÚ cyklosporinu patří nefrotoxicita a hypertenze, časté jsou GI obtíže (17).

Závěr

Chronická zánětlivá revmatická onemocnění jsou většinou progresivní onemocnění, která zhoršují funkci pohybového aparátu pacienta, vyvolávají disabilitu, invaliditu a zkracují život svých nositelů o 7–10 let. Základem léčby těchto onemocnění je aplikace tzv. chorobu modifikujících léků. V posledních letech došlo k určitému posunu v názoru na aplikaci DMARDs. Značně se rozšířilo používání metotrexátu, zvláště s jeho novou aplikační formou (subkutánní), který užívá 60–70 % pacientů. U některých méně aktivních forem se nadále používají sulfasalazin a antimalarika. Nově byl zařazen i leflunomid. Cyklofosfamid a cyklosporin se používají většinou jen u forem s mimokloub-

ní manifestací (např. nefritidou, vaskulitidou, plicní fibrózou) a po přechodnou dobu. Novými trendy jsou pak kombinace dvou či tří DMARDs. Kombinace se ukázaly být účinnější než monoterapie, a to bez větší toxicity. Celkově se tedy léčba DMARDs stala agresivnější. Nicméně základních cílů terapie zánětlivých onemocnění – navození remise a zastavení rentgenové progresy – nebylo ve většině případů dosaženo. Tyto požadavky na terapii splňují až biologická léčba, která je v poslední době předmětem velkého zájmu a rozmachu. Psát o ní, by široce překročilo rámec tohoto sdělení a bude obsahem dalšího článku.

MUDr. Radka Svobodová

Revmatologický ústav

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

e-mail: svobodova.r@revma.cz

Literatura

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723–731.
2. 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. *Arthritis Rheum* 2008; Jan 58: 73–81.
3. Buchanan NMM, Toubi E, Khamasta MA, et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486–488.
4. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. Eular recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34–45.
5. Dijkman BAC, De Vries E, De Vreede. Synergistic and additive effects of disease modifying antirheumatic drugs combined with chloroquine on the mitogen-drive stimulation of mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 455–459.
6. Dixon ASTJ, Elmer P. Local injection therapy in rheumatic diseases. *Eular Publishers* 1992, 4th ed.; 9–11.
7. Donnenfeld AE, Pastisak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior and during pregnancy. *Teratology* 1994; 49: 79–81.
8. Doria A, Ponticelli C, Mosca M, et al. A randomized trial comparing cyclosporine versus azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis. *Abstract book 7th International Congress on SLE New York* 2004; 9–13: W47A.
9. Felson D, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449–1461.
10. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF, et al. Use of short-term efficacy/toxicity trade-offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117–1125.
11. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus* 2001; 10: 16.
12. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610–619.
13. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double, blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939–1950.
14. Kremer JM. The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: the search continues. *J Rheumatol* 1997; 21: 1–5.
15. Kremer JM, Genovese M, Caldwell J, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1521–1531.
16. Landewe RBM, Boers M, Verhoven AC, et al. COBRA Combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347–356.
17. Landewe RBM, Goei HS, Rijnthoven AWAM, et al. Cyclosporine in common clinical practice: An estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1631–1636.
18. Lipsky PL, Abramson SB, Crofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998; 25: 2298–2302.
19. Neson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 195–212.
20. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715–1718.
21. Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am J Med* 1997; 103: 31S–39S.
22. Schnabel A, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215–1220.
23. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity of drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised, controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247–1249.
24. Skosey JL. Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15 (Suppl 16): 5–8.
25. Spadaro A, Ricci V, Silli-Scavalli A, et al. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 589–593.
26. Takken T, Van der Net J, Helder PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Cochrane Database of Systemic Reviews). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
27. Vencovsky J, Jarošová K, Macháček S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 200; 29: 95–102.
28. Walz-Leblanc BAE, Dagenais P, Urowitz MB, et al. Methotrexate in SLE. *J Rheumatol* 1994; 21: 836–838.

