

Současné postavení metotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy

Radka Svobodová

Revmatologický ústav Praha

Metotrexát (MTX) je v současné době nejužívanějším chorobu modifikujícím lékem revmatoidní artritidy. Revmatoidní artritida (RA) je zánětlivé autoimunitní onemocnění charakterizované erozivní synovitiidou, která ve svém důsledku vede k destrukci kloubů a disabilitě pacienta. Časná diagnóza a zahájení terapie chorobu modifikujícími léky (DMARDs) mají příznivý vliv na průběh nemoci. Metotrexát snižuje aktivitu onemocnění a zpomaluje strukturální poškození kloubů. Je používán jak v monoterapii, tak i v kombinaci s jinými DMARDs nebo s biologickými léky. Kromě léčby RA je ale s úspěchem používán k léčbě některých projevů u jiných systémových onemocnění pojiva, jako je psoriatická artritida, systémový lupus erytematos, systémová sklerodermie, poly/dermatomyozitida a jiné. Tato přehledová práce zmiňuje obecné zásady terapie MTX, jeho formy podávání, efektivitu, ale i jeho toxicitu při krátkodobém i dlouhodobém podávání. Cílem je zdůraznit významnou úlohu MTX v léčbě revmatoidní artritidy, ale současně upozornit na jeho možné nežádoucí účinky a další rizika spojená s jeho častým užíváním, v jejichž záchytu a managementu se může uplatnit i farmaceut, a spolu s lékařem tak přispět ke zvyšování bezpečnosti léčby u pacientů.

Klíčová slova: metotrexát, revmatoidní artritida, chorobu modifikující léky.

Current place of methotrexate in treating rheumatoid arthritis

Methotrexate (MTX) is currently the most commonly used disease-modifying drug for rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory autoimmune disease characterized by erosive synovitis that ultimately results in joint destruction and disability of the patient. Early diagnosis and initiation of treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) has a favourable effect on the disease course. Methotrexate reduces the disease activity and slows down structural joint damage. It is used both as monotherapy and in combination with other DMARDs or with biological drugs. In addition to RA treatment, MTX has been successfully used to treat some manifestations of other systemic connective tissue diseases, such as psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, poly/dermatomyositis, and others. This review article discusses the general principles of treatment with MTX, its routes of administration, efficacy as well as toxicity in both short-term and long-term administration. The aim is to emphasize the important role of MTX in treating rheumatoid arthritis, but also to highlight its possible adverse effects and other risks associated with its frequent use, the detection and management of which can involve the pharmacist who thus can, along with the physician, contribute to increasing treatment safety for patients.

Key words: methotrexate, rheumatoid arthritis, disease-modifying drugs.

Prakt. lékáren. 2014; 10(6): 206–209

Úvod

Historie metotrexátu sahá do roku 1946, kdy byl poprvé popsán jako lék. U revmatoidní artritidy byl prvně aplikován v roce 1951. Na základě výsledků randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnocení (KH), schválil v roce 1971 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) metotrexát nejprve pro léčbu psoriatické artritidy a až v roce 1988 pro léčbu RA. Tím byla zahájena éra prospektivních KH hodnotících dlouhodobou účinnost a bezpečnost MTX a KH hodnotících a porovnávajících účinek MTX v monoterapii proti jiným chorobu modifikujícím lékům nebo jejich kombinacím. Od začátku 21. století jsou prováděny srovnávací klinická hodnocení MTX i s biologickými přípravky.

Mechanismus účinku

Metotrexát je antimetabolit kyseliny listové, působí jako reverzibilní inhibitor dihydro-

folát reduktázy a tím snižuje produkci kyseliny tetrahydrofolátové (1). Navíc blokuje i další enzym nutný pro tvorbu DNA – thymidylát syntetázu, katalyzující tvorbu nezbytného thymidinu. Těmito mechanismy dochází k buněčné smrti. MTX zvyšuje uvolňování adenosinu, inhibuje adenosin-deaminázu a chemotaxi neutrofilů (2). Jiným potenciálním mechanismem účinku je normalizace hladin IL-2, snížení IgM revmatoidních faktorů, snížení produkce sekrece a vazby IL-1 a snížení aktivity IL-6. Též byl nalezen zvýšený počet T-buněk a T-pomocných buněk a pokles T-supresorových buněk a absolutního počtu lymfocytů (3). Přestože přesný mechanismus účinku MTX u RA není znám, jde pravděpodobně o kombinaci účinku imunosupresivního a protizánětlivého.

Farmakokinetika

MTX může být u RA podáván jak perorálně (p.o.), tak i parenterálně (intravenózně – i.v., in-

tramuskulárně – i.m. nebo subkutánně – s.c.). Po p.o. podání se téměř kompletně vstřebává, byly však zjištěny velké rozdíly v biologické dostupnosti v rozmezí 28–94 %, což může mít za následek nižší účinnost v porovnání s parenterálně podanou látkou (4). Biologická dostupnost p.o. metotrexátu je též limitovaná saturací absorpčního mechanismu ve střevech, proto by se u pacientů léčených vyššími dávkami MTX (≥ 25 mg týdně) mělo přejít na parenterální aplikaci (5). Parenterálně podaný MTX vykazuje výrazně vyšší biologickou dostupnost (od 45–85 %) ve srovnání s p.o. (6), má nižší výskyt nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt (GIT), vykazuje vyšší účinnost (5) a rychlejší nástup účinku (7). Z hlediska docílení dlouhodobě lepších klinických výsledků je tedy výhodnější parenterální aplikace. Vstřebávání je rychlé, maximální koncentrace je dosaženo v průměru za 83 minut, průměrný sérový eliminační poločas je 6–7 hodin. MTX je metabolizován především

v játrech, vylučován je z 30–80 % ledvinami a z 3–23 % žlučí. V roce 2006 byly uveřejněny výsledky 1. prospektivní klinické studie srovnávající účinnost a bezpečnost stejných dávek subkutánně a perorálně podávaného MTX, která prokázala signifikantně vyšší účinnost s.c. podávaného MTX po 24 týdnech léčby (8). Tyto výsledky byly podpořeny i závěry dalších studií (9, 10, 11).

Farmakogenetika

MTX je intracelulárně konvertován enzymem folyl-glutamát syntetázou (FPGS) na MTX polyglutamáty (MTX PGs). Toto spojení se zbytkem glutamové kyseliny zvyšuje intracelulární koncentraci MTX. Tím je podpořena setrvalá inhibice syntézy nových purinů a zvýšení adenosinu. Hladiny MTX PGs v erytrocytech jsou asociovány s klinickým účinkem MTX a mohly by být cenné v rozhodování o dávce MTX. Single nukleotidový polymorfismus (SNPs) ve folátové a adenosinové dráze byl asociován s vyšší účinností a toxicitou MTX. Existuje však velmi široká interindividuální variabilita koncentrace polyglutamátového MTX u dospělých s RA. Po změně dávky je zapotřebí více než 6 měsíců k dosažení ustáleného stavu erytrocytární koncentrace, z čehož vyplývá, že rychlé navýšení dávky nebo parenterální podávání na začátku léčby by mohlo vést k rychlejšímu dosažení terapeutické odpovědi a mohlo by to také vysvětlit lepší účinnost parenterálních forem (12).

Klinická účinnost

V celé řadě randomizovaných, placebem kontrolovaných krátkodobých (13, 14, 15, 16), ale i dlouhodobých (17, 18, 19, 20, 21) klinických studií (nejdelší prospektivní studie s jakýmkoli DMARDs > 132 měsíců), byla prokázána vysoká

účinnost i bezpečnost MTX, jakož i zpomalující vliv na rentgenovou progresi onemocnění (22) a snížení mortality pacientů s těžkou RA. Metaanalýza placebem kontrolovaných studií, kterou publikoval Tugwell a kol. (23), prokázala účinnost MTX o 26–30 % vyšší ve srovnání s placebem.

Dlouhodobé podávání MTX vede ke snížení spotřeby kortikosteroidů i nesteroidních antirevmatik, hojení kostních erozí a zlepšení funkční schopnosti pacienta.

Některé nové studie u časných forem RA u pacientů, kteří nebyli dosud léčeni chorobu modifikujícími léky, potvrdily vynikající účinek MTX na klinické symptomy a také určité zpomalení rentgenové progresy. Efekt MTX se v těchto studiích blížil účinku TNF- α blokujících léků (24). Vysokou účinnost a zpomalení rentgenové progresy MTX ve srovnání s ostatními DMARDs potvrzuje většina srovnávacích klinických studií (25–30).

Klinická hodnocení, zaměřená na stanovení prediktivních faktorů odpovědi na MTX, prokázala větší účinnost MTX u mužů, nekuřáků, časně RA a při současném podávání kortikosteroidů. Naopak nižší účinnost byla pozorována po nasazení MTX až po jiných DMARDs a při vyšší počáteční aktivitě onemocnění (31).

Kombinovaná léčba

Kombinovaná léčba RA více DMARDs současně byla navržena na začátku 90. let na základě zkušeností, že monoterapie jedním DMARD poměrně často selhává v účinnosti (32). MTX se stal základní součástí kombinační terapie ať již s léky klasickými či biologickými. Celou řadou klinických studií byla prokázána kombinovaná terapie účinnější (33–40) nebo alespoň stejně účinná jako monoterapie (41, 42).

Jako nejúčinnější léčba refrakterní RA se v současné době jeví kombinace MTX a TNF- α blokujícího léku. Byly provedeny zásadní studie všech TNF- α blokujících léků v kombinaci s MTX. Ve všech studiích přineslo přiřazení TNF- α blokujícího léku vyšší účinnost nad účinkem samotného MTX. Infliximab je nutné podávat v kombinaci s MTX, protože kromě synergického účinku snižuje imunogenicitu infliximabu (43). Ostatní TNF- α blokátory se mohou podávat jako monoterapie, ale výsledky ukazují, že kombinace TNF- α blokujícího léku s MTX je účinnější než monoterapie TNF- α (44, 45, 46). Kromě zvýšení účinnosti anti-TNF- α blokátorů, MTX zvyšuje též účinnost biologických léků s jiným mechanismem účinku, jako je rituximab, abatacept, tocilizumab a další (47).

Dávkování

V roce 2009 bylo publikováno Nadnárodní doporučení pro užívání MTX (tabulka 1). Doporučená iniciační dávka je 10–15 mg týdně s její eskalací o 5 mg každé 2–4 týdny do dávky 20–30 mg týdně (48, 49). Podání iniciační dávky 25 mg týdně nebo rychlé zvyšování dávky o 5 mg měsíčně do cílové dávky 25–30 mg/týden je spojeno s vyšší účinností, ale horší gastrointestinální tolerancí ve srovnání se startovací dávkou 5–15 mg/týden nebo s pomalejším zvyšováním dávky o 5 mg za 3 měsíce (50). Úvodní dávka (5–10 mg týdně) je určena klinickým stavem, věkem a váhou pacienta. Titrace dávky je závislá na účinku a toleranci. Studie s vysoko dávkovaným p.o. MTX až 45 mg týdně neprokázala vyšší účinnost oproti dávkám 15–20 mg týdně (51). Další observační studie ukázaly relaps choroby při přechodu z parenterální do stejné p.o. dávky, nikoli při přechodu na p.o. dávku o 2,5–5 mg vyšší. Ani přidání cyklosporinu

Tabulka 1. Nadnárodní doporučení pro užívání MTX u RA

1. Před zahájením terapie MTX je potřeba stanovit rizikové faktory pro toxicitu MTX
 - a) anamnéza konzumace alkoholu
 - b) laboratorní testy – ALT, AST, albumin, CB, kreatinin, sérologie hepatitid, HIV, glykemie, lipidový profil, těhotenský test
 - c) rtg plic
2. P.o. MTX je zahájen v dávce 10–15 mg týdně s navýšením o 5 mg každé 2–4 týdny dle klinické odpovědi a tolerance, při nedostatečné odpovědi či intoleranci by měl být podán parenterálně
3. Podávání minimálně 5 mg kyseliny listové 24 h po MTX 1× týdně
4. Kontrola laboratorních parametrů při zahájení či zvyšování dávky MTX každé 4–6 týdnů do dosažení stabilní dávky MTX, pak kontrola při každé vizitě (AST, ALT, CB, kreatinin)
5. Ukončení podávání MTX při elevaci JT na více než trojnásobek normálních hodnot, po jejich normalizaci může být podán v nižší dávce
6. MTX je vhodný pro dlouhodobé užívání
7. U DMARDs naivních pacientů je MTX upřednostňován pro svoji výhodu účinnosti/toxicity v monoterapii nebo v kombinaci jinými konvenčními DMARDs, kde je jako kotevní lék, když je neúčinný v monoterapii
8. MTX může být bezpečně podáván i v perioperačním období u pacientů, kteří podstupují elektivní ortopedický výkon
9. MTX by neměl být podáván nejméně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím u mužů i žen, které by ho neměly užívat ani během těhotenství a kojení

Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1086–1093.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky MTX

Nežádoucí účinky MTX	Projevy
Hepatotoxicita	zvýšení transamináz, ALP, hepatální fibróza nebo cirhóza
Myelotoxicita	leukopenie, trombocytopenie, anemie
Gastrointestinální	nauzea, zvracení, anorexie, průjem, zánět ústní sliznice
Pulmonální toxicita	akutní hypersenzitivní pneumonitida, intersticiální plicní fibróza, akcentovaná plicní nodulóza a indukované astma bronchiale
Snížena odolnost vůči infekcím	
Kožní toxicita	fotosenzitivita, exanthém, defluvium
CNS toxicita	bolesti hlavy, poruchy vidění, afazie, křeče
Teratogenita	

k p. o. MTX nebylo účinnější než převedení p. o. MTX na s. c. (52). Vzhledem k tomu, že biologický poločas polyglutamatového MTX je 3 dny, existoval předpoklad vyšší účinnosti a nižší toxicity při podávání dvakrát týdně. Jedna práce zabývající se touto možností však neprokázala výhodu oproti podávání jednou týdně. Tento způsob je proto nadále doporučován s možností přechodu na jednou za 14 dní při dlouhodobé remisi, protože snížení dávky a prodloužení intervalu podávání MTX nezvyšuje aktivitu onemocnění (53, 54). Po přerušení užívání MTX prokázaly krátkodobé i dlouhodobé zaslepené studie relaps RA. Byla též provedena řada klinických studií za účelem porovnání i. m a s. c. aplikace MTX (55, 56, 57). V těchto klinických studiích byly prokázány stejné farmakokinetické parametry, nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v biologické dostupnosti ani v klinické odpovědi pacientů. Významnou výhodou subkutánní aplikace roztoku MTX, který je v předplněných stříkačkách v daném množství, je možnost aplikace samotným pacientem a nižší bolestivost injekcí, což je spojeno se zvýšením kvality života i celkové spokojenosti s léčbou. Pacienta je nutno o technice aplikace a uchovávání přípravku předem správně edukovat.

Nežádoucí účinky

Významnou práci o toxicitě DMARDs publikoval Felson a spol. (58) formou metaanalýzy, ve které byl MTX hodnocen jako druhý nejméně toxický lék po antimalariích. Při určení poměru účinnost/toxicita měl MTX tento poměr nejvýhodnější. Nicméně je nutno konstatovat, že některé nežádoucí účinky MTX se mohou projevit až po dlouhodobé léčbě a mohou být potenciálně závažné. Nejčastějším nežádoucím účinkem (NÚ) je gastrointestinální intolerance, jako je nauzea, zvracení a vzácněji stomatitida a průjem. Dalšími méně závažnými projevy NÚ je únava, bolesti hlavy, alopecie, závratě a růst revmatoidních uzlů. Výskyt těchto NÚ lze snížit podáváním kyseliny listové v dávce 5–10 mg

24 hodin po podání MTX (59). Potencionálně závažným problémem bývá hepatotoxicita (20%), ale při respektování návodů k monitorování bezpečnosti léčby je výskyt závažných hepatopatií velmi vzácný. Riziko závažné hepatopatie při terapii MTX zvyšují vyšší věk, délka trvání choroby, preexistující jaterní nemoc, obezita, diabetes mellitus, pravidelná konzumace alkoholu. Dále se obáváme častější infekce (8,3%), suprese kostní dřeně (5,2%) a plicního poškození (0,43%), zejména akutní hypersenzitivní pneumonitidy, tzv. „metotrexátová plic“, která se projevuje akutně jako febrilní stav s dušností, kašlem a hypoxémií a většinou se objevuje v prvním roce léčby MTX (60). K rizikovým faktorům vzniku dřeňového útlumu patří současná terapie jinými léky s antifolátovým působením, deficit kyseliny listové a renální insuficience s následným zpomalením vylučování léku. MTX je totiž eliminován převážně ledvinami, a i když jeho vlastní nefrotoxický potenciál je jen minimální (snížení kreatininové clearance o 11 % u pacientů užívajících 7,5 mg MTX týdně po 6. měsíci podání), je každé zhoršení renálních funkcí vedoucí k nárůstu sérové hladiny léku dalším potencujícím faktorem pro NÚ. Vyšší věk a především renální insuficience by měly být důvody k pečlivému monitorování bezpečnosti léčby, redukci úvodní dávky a pomalejšímu zvyšování dávky dle laboratorních výsledků (61).

Zvláštní doporučení

MTX nesmí být užíván 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím, v době těhotenství a kojení. Je nutné jej přechodně vysadit při závažných infekcích. Nebylo prokázáno, že by MTX zvyšoval riziko infekcí a zhoršoval hojení ran během a po operačním období a ve většině případů není indikované přerušení léčby, přesto se doporučuje přistupovat k problematice individuálně. Vynechání dávky MTX týden před a jeho opětovné nasazení po zhojení rány se doporučuje u starších nemocných, v případě renální insuficience, nedostatečně kontrolo-

vaného diabetu mellitu, při chorobách plic a jater, abúzu alkoholu a také v případě současného užívání více než 10 mg prednisonu denně. Léčbu MTX tolerují pacienti perioperačně dobře a naopak pomáhá k omezení vzplanutí u RA. Očkování živou vakcínou je kontraindikované. Imunologická odpověď při očkování může během terapie MTX poklesnout. MTX je dále kontraindikován v případě hypersenzitivity na MTX, při závažné poruše funkce jater, ledvin (clearance kreatininu pod 20 ml/min.), abúzu alkoholu, při hypoplazii kostní dřeně (leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie), vředech v ústní dutině a známé aktivní vředové chorobě žaludku a duodena.

Dále je potřeba opatrnosti užívání MTX s jinými léčivými přípravky, protože interakcí s jinými léčivými přípravky je celá řada a některé mohou potencovat účinek MTX a tím i zvyšovat jeho toxicitu (leflunomid, retinoidy, tetracykliny, chloramfenikol, sulfonamidy, ciprofloxacín, cefalotin, salicyláty, hypoglykemika, diuretika, nesteroidní antirevmatika). Naopak vitaminové přípravky nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou účinnost MTX snižovat. Současné podávání inhibitorů protonové pumpy může vést k prodloužené renální eliminaci MTX, ale vzhledem k tomu, že řada pacientů s RA současně užívá kortikosteroidy a nesteroidní antirevmatika, je jejich podávání nutné.

Během léčby MTX by též měla být vyloučena nadměrná konzumace nápojů obsahujících kofein nebo teofylin (káva, nealkoholické nápoje obsahující kofein, černý čaj).

Předávkování MTX je velmi vzácné. V praxi se s ním setkáváme v případech, kdy pacient omylem užívá MTX každý den místo 1x týdně nebo při zaměnění síly MTX. Toxicita MTX postihuje hlavně hemopoetický systém často s rozvojem těžké leukopenie doprovázené infekčními komplikacemi nebo anemie doprovázené dušností, vidíme ale i závažné elevace jaterních enzymů (více než 3násobek normálních hodnot). Specifickým an-

tidotem pro neutralizaci toxických nežádoucích účinků metotrexátu je kalcium folinát.

Podrobné informace o dávkování, monitoraci bezpečnosti léčby a zvláštních opatřeních při terapii MTX jsou uvedena v Doporučení České reumatologické společnosti (62).

Další indikace

Účinnost MTX byla prokázána mnoha randomizovanými klinickými studiemi i u řady jiných autoimunitních revmatických onemocnění, která jsou uvedena v tabulce 3 (63–66).

Tabulka 3. Další indikace podávání metotrexátu

1. Psoriatická artritida
2. Systémový lupus erythematosus
3. Poly/dermatomyositida
4. Systémová sklerodermie
5. Revmatická polymyalgie
6. Obrovskobuněčná artritida
7. Nediferencované onemocnění pojiva

Závěr

Metotrexát je již více než čtvrt století používán a v současné době doporučován Evropskou ligou proti revmatismu (EULAR) i Americkou reumatologickou společností (ACR) jako lék první volby u pacientů s aktivní RA. Má příznivý poměr účinku a rizika, o čemž svědčí fakt, že po třech letech léčby zůstává na terapii více než 50 % pacientů, což je dvojnásobek oproti jiným DMARDs. Účinek nastává během 6–8 týdnů u 60–75 % pacientů. Zpomaluje rentgenovou progresi, snižuje spotřebu nesteroidních antirevmatik a kortikosteroidů, hodnotu CRP a počet aktivních kloubů až o 75 %. Dále má pozitivní účinek na klinickou aktivitu onemocnění, zlepšuje funkční schopnosti pacientů a snižuje mortalitu nemocných. Pokud není v monoterapii dostatečně účinný, je kotevním lékem pro kombinace s jinými DMARDs nebo s biologickými přípravky. Parenterální způsob podání MTX ve srovnání s perorálním nabízí rychlejší nástup účinku při vyšší biologické dostupnosti, nižším výskytu nežádoucích účinků na GIT a možnosti podávání vyšších dávek MTX dle individuální potřeby. Vzhledem k jeho účinnosti a tomu, že je používán jako komparátor v klinických hodnoceních s novými biologickými léky (anti-CD4, IL-1r, anti-TNF, IL-10, anti-IL6 atd.), zůstane s jistotou na dalších 5–10 let lékem volby u pacientů s revmatoidní artritidou.

Při dobré znalosti správného dávkování a nežádoucích účinků, event. odhalením interakcí MTX lze přispět k maximalizaci jeho účinku a posílení bezpečnosti pacienta.

I přesto, že není velké množství důkazů o účinnosti metotrexátu u jiných systémových

onemocnění pojiva, je v klinické praxi často s velmi dobrým efektem používán k ovlivnění jejich muskuloskeletálních a kožních projevů.

Literatura

1. Cronstein BN, Merrill JT. Mechanism of the effects of methotrexate. *Bull Rheum Dis* 1996; 45: 6–8.
2. Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36(11): 1196–1204.
3. Johnston CA, Russell AS, Kovithavongs T, et al. Measures of immunologic and inflammatory responses in vitro in rheumatoid patients treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1986; 13(2): 294–296.
4. Lebbe C, Beyer CH, Gerber N. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in RA. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 475–477.
5. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of Higher Dose Methotrexate Comparing Oral and Subcutaneous Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645–648.
6. Balis FM, Mirro J jr, Reaman GH, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1882–1886.
7. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107: 358–366.
8. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. The clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral application of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Abstract. Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl II): 87.
9. 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(1): 73–81.
10. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013; 71 Suppl 1: 46–48.
11. Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J* 2013; 22(3): 483–488.
12. Malik F, Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report. *Pharmacogenomics* 2013; 14(3): 305–314.
13. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985; 103: 489–496.
14. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818–822.
15. Thompson RN, Watts C, Edelman J, et al. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 760–763.
16. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO jr, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 721–730.
17. Kremer JM. Safety, efficacy and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: follow up after a mean of 13,3 years. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 984–985.
18. Weinblatt ME, Kaplan M, Germain BF, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1492–1498.
19. Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, et al. Longterm methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year followup of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 2000; 27: 1864–1871.
20. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138–145.
21. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open long-term study of 191 cases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1323–1327.
22. Kremer JM. The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: the search continues. *J Rheumatol* 1997; 21: 1–5.
23. Tugwell P, Bennet K, Bell M, et al. Methotrexate in RA. *Ann Intern Med* 1989; 110: 581–583.
24. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586–1593.
25. Drosos AA, Tsiftaki N, Tsiakou EK, et al. Influence of methotrexate on radiological progression in rheumatoid arthritis: a sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 263–267.
26. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, et al. Influence of methotrexate and azathioprine on radiological progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 999–1004.
27. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 655–665.
28. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 961–972.
29. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1631–1638.
30. Strnad V, Cohen S, Sheriff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542–2550.
31. Romao, et al. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Medicine* 2013; 11: 17.
32. Wilske KA, Healy LA. Remodelling the pyramid – a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989; 16: 565–567.
33. Tugwell P, Pincus T, Jocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137–141.
34. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–259.
35. Kremer JM, Caldwell JR, Cannov GW, et al. The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who failing on MTX treatment alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43(Suppl): 224.
36. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.
37. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst D, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha-monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
38. O'Dell JO, Haire CE, Eriksson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287–1291.
39. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309–318.

40. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, et al. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809–1819.
41. Möttönen T, Hanonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single therapy in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999; 353: 1568–1573.
42. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220–225.
43. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
44. Furst D, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2002). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl II): ii2–ii19.
45. Malgarini RB, Pimpinella G. Etanercept and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2004; 363(9422): 1733.
46. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008; 372(9636): 375–382.
47. Chatzidionysiou K, Lie E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(3): 374–377.
48. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1086–1093.
49. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1094–1099.
50. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014; 36(3): 427–435.
51. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, et al. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(2): 364–371.
52. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10): 1849–1852.
53. Kremer JM, Davies JM, Rynes RI, et al. Every-other-week methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(5): 601–607.
54. Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, et al. Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(10): 2160–2165.
55. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, et al. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 91–94.
56. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: Oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993; 20: 1845–1849.
57. Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. *J Rheumatol* 2001; 26: 302–305.
58. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF, et al. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117–1125.
59. Furst DE, Eriskson N, Clute L, et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of long-term prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1628–1635.
60. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1100–1104.
61. Šedová L, Svobodová R. Methotrexát v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2009; 19: 263–266.
62. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010; 18: 182–191.
63. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; pii: keu237. [Epub ahead of print].
64. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195–205.
65. Tomasova Studynkova J, Mann H, Jarosova K, et al. A prospective, randomized, open-label assessor-blind, multicenter study of efficacy and safety of combined treatment of methotrexate + glucocorticoids versus glucocorticoids alone in patients with polymyositis and dermatomyositis (PROMETHEUS TRIAL). Supported by EULAR and by Institutional Project No. 00023728. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3886.
66. Quillinan NP, Christopher P. Denton ChP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Current Opinion in Rheumatology* 2009; 21: 636–641.

Článek přijat redakcí: 28. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2014

MUDr. Radka Svobodová
 Revmatologický ústav Praha
 Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
 svobodova.r@revma.cz
