

## Zastosowanie podskórnego metotreksatu w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

### Subcutaneous methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis treatment

Aneta Szczerkowska-Dobosz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

#### STRESZCZENIE

Metotreksat (MTX) jest ważnym lekiem w terapii umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy. Dzięki licznym, wieloletnim obserwacjom i kontrolowanym badaniom klinicznym profil skuteczności i bezpieczeństwa MTX jest dobrze poznany. Lek ten jest najczęściej podawany doustnie, jednak coraz więcej danych przemawia za korzyściami z podskórnego podawania metotreksatu. Badania wykazały, że biodostępność doustnego metotreksatu wykazuje znaczne osobnicze różnice i zmniejsza się wraz z dawką leku. W wielu przypadkach, aby kontrolować aktywność łuszczycy konieczne są dawki przekraczające 15 mg/tydzień, które jednak zwiększają ryzyko objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i, u niektórych chorych, mogą nie być w pełni skuteczne. Biodostępność metotreksatu podskórnego ma liniowy i przewidywalny charakter. Badania wskazują, że lek podawany w tej postaci jest bardziej skuteczny.

Wydaje się zatem uzasadniona zamiana doustnej formy metotreksatu na podskórną, zwłaszcza u chorych leczonych doustnie MTX, u których nie uzyskano zadawalającej odpowiedzi klinicznej lub osób z objawami nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Sukces terapeutyczny osiągnięty za pomocą tej formuły podawania leku może, przynajmniej u niektórych chorych, odroczyć rozpoczęcie znacznie droższej terapii biologicznej. Szczególnie przydatną postacią umożliwiającą samodzielne podawanie leku przez chorych jest ampułkostrzykawką z fabrycznie zamontowaną igłą zawierającą metotreksat w wysokim stężeniu.

**Słowa kluczowe:** droga podania, iniekcje podskórne, biodostępność, metotreksat

#### ABSTRACT

Methotrexate (MTX) plays a crucial role in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Thanks to numerous long-term observations and control clinical studies its safety and efficacy profile is well-established. Oral route of administration is the most common but data indicate the benefits of subcutaneous injections of MTX. Recent studies have revealed that bioavailability of oral MTX show interindividual differences and decreases with the dose. In many cases to control disease activity MTX exceeding 15 mg/week is needed. On the other hand high doses of MTX increase the risk of gastro-intestinal side effects, and in some patients, may be ineffective. Bioavailability of subcutaneous MTX is linear and predictable. Studies show that methotrexate in this formulation is more efficacious. Thus it seems reasonable to switch from oral to subcutaneous route of MTX administration specially in patients with treatment failure with MTX or/and with gastrointestinal intolerance. Therapeutic success with this formulation may contribute to postpone the use of much more expensive biologic therapies. Formulation consisting prefilled syringe with high concentration of MTX and pre-attached needles is especially suitable for methotrexate subcutaneous self-administration.

**Key words:** subcutaneous injections, bioavailability, methotrexate, route of administration

Wiad Lek 2016, 69, 4, 675-679

Od ponad pięciu dekad metotreksat (MTX) – pochodna aminopteryny i antymetabolit kwasu foliowego – jest najczęściej stosowanym lekiem w systemowej terapii łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Pionierskiej obserwacji dotyczącej skuteczności leku dokonał Gubner w 1951 roku, który stwierdził u chorego leczonego aminopteryną z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) szybkie ustąpienie zmian łuszczycowych [1]. W 1972 r. metotreksat został zaakceptowany do leczenia łuszczycy przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*). W tym też roku opublikowano wytyczne stosowania MTX w łuszczycy. Hoffmaister jako pierwszy wykazał skuteczność i bezpieczeń-

stwo niskich dawek MTX w reumatoidalnym zapaleniu stawów podawanych jeden raz w tygodniu [2]. Lek stosowany w małych dawkach wykazuje właściwości przeciwzapalne, co odróżnia ten mechanizm od efektu przeciwnowotworowego, związanego z działaniem antyproliferacyjnym, uzyskiwanym dzięki dużym dawkom MTX. Skuteczność niskich dawek metotreksatu wykazano w długoterminowym leczeniu nie tylko łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów, ale także wielu innych przewlekłych chorób, takich jak: zapalenie skórno-mięśniowe, tocień rumieniowaty, sarkoidoza, pierwotne chłoniaki skóry, atopowe zapalenie skóry czy twardzina układowa.

Wydaje się, że główny mechanizm działania metotreksatu w chorobach zapalnych związany jest z modulacją szlaku adenyliny – endogennego czynnika przeciwzapalnego [3]. Wykazano, że metotreksat ma nie tylko zdolność wpływu na mediatory prozapalne i odpowiedź immunologiczną, lecz moduluje także ekspresję genów zaangażowanych w aterogenezę. U chorych na przewlekłe zapalne choroby, w tym łuszczycę, występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Wspólna patogenezą łuszczycy i miażdżycy, będącej najczęstszą przyczyną chorób sercowo-naczyniowych, związana jest z pobudzeniem osi Th1 i Th17 odpowiedzi immunologicznej i nadmiernym wydzielaniem prozapalnych cytokin. Supresja tych szlaków patogenetycznych może nie tylko wpływać na ustępowanie zmian skórnych, lecz także ograniczać rozwój blaszek miażdżycowych u chorych na łuszczycę, co znajduje odzwierciedlenie w obserwacjach klinicznych znamiennej zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących przewlekłe metotreksat [4, 5].

Współcześnie stosowanie metotreksatu przeżywa renesans. Lek jest nie tylko częściej zalecany przez lekarzy, lecz także budzi mniejsze obawy u chorych, które dawniej były związane z poważnymi skutkami ubocznymi terapii wynikającymi z przyjmowania dużych dawek leku. Zgromadzone liczne obserwacje kliniczne i wyniki wieloletnich badań nad bezpieczeństwem MTX prowadzonych we wszystkich grupach wiekowych chorych świadczą, że właściwa kwalifikacja do leczenia i skrupulatna kontrola terapii zapewnia bezpieczne i skuteczne działanie leku. Dlatego też, mimo wprowadzenia nowoczesnych terapii biologicznych, metotreksat nadal pozostaje w łuszczycy lekiem pierwszego rzutu. Nie bez znaczenia jest relatywnie niska cena metotreksatu, która decyduje o korzystnym profilu ekonomicznym terapii.

Skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy wykazano w dużych, randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych [6–9]. Bardzo wartościowych danych dostarczyły liczne doświadczenia kliniczne zgromadzone przez lata i wyniki analiz retrospektywnych dużych populacji chorych leczonych MTX. Terapia pozwala uzyskać 75% redukcji PASI po 16 tygodniach leczenia u 35–60% leczonych chorych. Lek jest rekomendowany do stosowania nie tylko w ciężkich i umiarkowanych postaciach przewlekłej łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów, lecz także rzadszych odmianach klinicznych choroby, takich jak łuszczycza krostkowa i erytrodermia łuszczycowa. Metotreksat jest wskazany u chorych niereagujących na leczenie miejscowe, fototerapię lub acytretynę bądź u osób, u których wystąpiły przeciwwskazania do stosowania tych leków. Nie ma optymalnej dawki leku, od której należy rozpocząć terapię łuszczycy, lecz zazwyczaj zaczyna się ją od dawki 7,5–12,5 mg na tydzień z ewentualnym zwiększeniem o 2,5 mg na tydzień do 15 mg, a w wyjątkowych przypadkach do 25 mg na tydzień. W łuszczycy nie rekomenduje się dawek wyższych niż 25 mg/tydzień. Eksperti Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego uważają nawet, że brak jest danych potwierdzających zasadność podnoszenia dawek MTX, jeśli dawka 20 mg jest nieskuteczna [10].

Metotreksat w łuszczycy stosowany jest w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Terapia skojarzona MTX z lekami anty-TNF pozwala na poprawę skuteczności leczenia i zmniejsza ryzyko tworzenia przeciwciał skierowanych przeciw leкови biologicznemu [11]. Opisano przypadki skutecznego leczenia

skojarzonego metotreksatu z kalcioptriolem, naświetlaniem wąskozakresowym UVB, a nawet cyklosporyną [11, 12]. Łączenie metotreksatu z cyklosporyną stosowano w pojedynczych przypadkach, w których konieczne było uzyskanie szybkiej kontroli aktywności choroby u chorych, u których stwierdzono oporność na wysokie dawki tych leków podawanych osobno [12]. Metotreksat jest rekomendowany również ze względu na oszczędzający sterydy potencjał działania tego leku, co wykazano u chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic i polimialgią reumatyczną [13].

Działania niepożądane metotreksatu są dobrze poznane. Lek specyficznie oddziałuje na syntezę RNA i DNA w fazie S cyklu komórkowego, może zatem hamować normalny metabolizm szczególnie szybko proliferujących tkanek, nie tylko naskórka, lecz także przewodu pokarmowego i komórek szpiku kostnego. Do najczęstszych działań niepożądanych MTX należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Wzrost parametrów wątrobowych, bóle żołądka, nudności, wymioty, biegunka pojawiają się u znacznego odsetka pacjentów w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i stanowią najczęstszy powód zaprzestania terapii. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe częściej występują u osób otyłych, niestosujących suplementacji kwasem foliowym oraz u chorych, u których w wywiadzie wcześniej występowały incydenty działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Na włóknienie wątroby, rzadkie powikłanie leczenia metotreksatem, bardziej narażeni są chorzy pijący alkohol, z innymi chorobami wątroby, z cechami zespołu metabolicznego. Zespół ten częściej występuje w populacji chorych na łuszczycę. Najbardziej użytecznym laboratoryjnym parametrem w ocenie funkcji wątroby u chorych leczonych MTX jest pomiar poziomu transaminaz. Wartości przewyższające 2–3 razy wartości referencyjne powinny być wskazaniem do zmniejszenia dawki leku lub czasowego przerwania terapii, a ich utrzymywanie się na podwyższonym poziomie nakazuje odstawienie leku i przeprowadzenie szerszej diagnostyki wątroby [14]. MTX w rzadkich przypadkach powoduje mielosupresję. Do supresji szpiku dochodzi najczęściej z powodu błędnego stosowania wyższych niż zalecane dawek metotreksatu (codziennie, zamiast raz w tygodniu) lub jednoczesnego stosowania leków o podobnym do MTX mechanizmie działania.

Częstość występowania objawów niepożądanych, zwłaszcza działania hepatotoksycznego, może być zmniejszona poprzez suplementację kwasem foliowym. Pytanie o wpływ suplementacji kwasem foliowym na skuteczność metotreksatu jest nadal otwarte. Uważa się, że wczesne albo późne, tj. 3–4 dni po zażyciu metotreksatu, przyjęcie kwasu foliowego lub jego duże dawki mogą istotnie zmniejszyć skuteczność MTX. Dostępne dane wskazują, że zalecany czas podania kwasu foliowego obejmuje okres od 12 do 48 godzin (najlepiej 24 godziny) od przyjęcia metotreksatu. Dawka kwasu foliowego nie została zdefiniowana na podstawie badań prospektywnych, lecz uważa się, że musi być nie mniejsza niż 5 mg/tydzień, a zazwyczaj wynosi 15 mg/tydzień [15–17].

## KORZYŚCI ZE STOSOWANIA PODSKÓRNEJ FORMY METOTREKSATU

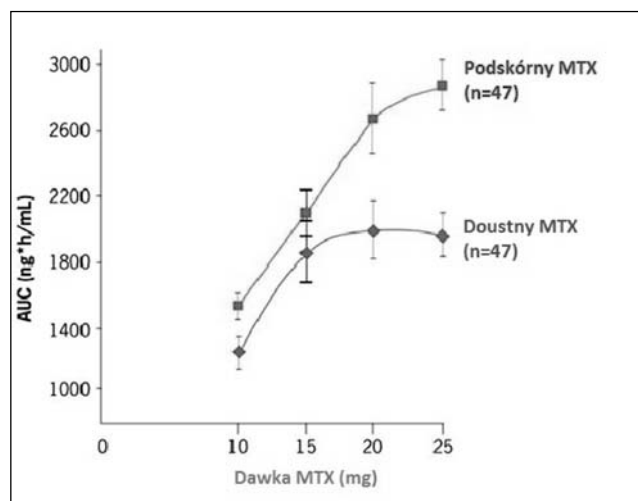
Metotreksat w leczeniu łuszczycy i innych przewlekłych zapalnych chorób stosowany jest jeden raz w tygodniu w formie

leku doustnego lub przyjmowanego parenteralnie: domięśniowo albo podskórnie. Na pytanie, czy podskórne podawanie MTX przewyższa doustne podawanie leku, nie ma jak dotąd jednoznacznej odpowiedzi, lecz coraz więcej danych wskazuje na korzyści pozajelitowego podawania leku (tab. I) [18–29]. Potencjalne zalety tej drogi przyjmowania metotreksatu wynikają z lepszej dostępności biologicznej, skuteczności i tolerancji.

Biodostępność MTX w niskich dawkach przyjmowanego doustnie wynosi około 70%, ale możliwe są znaczne indywidualne różnice, wahające się od 30 do 90%, związane z międzyosobniczymi odmiennościami w farmakokinetyce metotreksatu [16]. Szczyt stężenia metotreksatu w surowicy jest osiągany po około 30–120 minutach od zażycia doustnego. Podanie podskórne metotreksatu zapewnia lepszą i bardziej powtarzalną biodostępność leku, co wykazano w kilku badaniach klinicznych [22, 23, 27]. MTX podany drogą podskórną wchłania się szybciej niż podany doustnie – już po 30–60 minutach, powodując szybszą odpowiedź [24]. W przeciwieństwie do postaci doustnej, w której przy dawce równej lub przekraczającej 15 mg/tydzień osiągane jest *plateau* stężenia MTX w surowicy, obserwuje się liniową zależność stężenia metotreksatu od podawanych podskórnie dawek 10–25 mg/tydzień (ryc. 1) [22]. Zatem przyjmowanie dawek wyższych niż 15 mg/tydzień może, w przeciwieństwie do doustnej formy leku, znacząco poprawić biodostępność i efekt terapeutyczny podskórnego metotreksatu [24, 29]. Lepsza biodostępność metotreksatu zapewnia wyższe wewnątrzkomórkowe stężenia poliglutaminowych pochodnych MTX, kluczowych w lepszej kontroli procesu zapalnego. Poliglutaminacja zwiększa siłę działania leku; takie pochodne pozostają w komórce tym dłużej, im dłuższe są łańcuchy poliglutaminianów [24, 29].

Najwięcej doniesień dotyczących porównania skuteczności postaci doustnej i podskórnej MTX opiera się na obserwacjach chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wskazują one na większą skuteczność podskórnej formy metotreksatu u chorych, u których przerwano terapię doustnym MTX z powodu nietolerancji leku [18–26]. Żuber i wsp. w populacji dziecięcej z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów stwierdzili, iż zmiana formy doustnej MTX na podskórną u chorych, u których wystąpiła nietolerancja formy doustnej leku może zwiększać kliniczną odpowiedź na MTX [28]. Roads i wsp. zaobserwowali, że 50% chorych z RZS, którzy nie wykazywali odpowiedzi na doustny metotreksat, dobrze reagowało na formę podskórną [26].

Niezależnie od postaci metotreksat powoduje zależne od dawki objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które



Ryc. 1. Biodostępność metotreksatu doustnego i podskórnego. Zależność wartości średnich AUC od dawki metotreksatu [22].

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od dawki

ograniczają optymalne dawkowanie leku. Lepsza biodostępność podskórnej formy metotreksatu teoretycznie mogłaby zwiększać ryzyko objawów niepożądanych, jednak dostępne badania wskazują, że nie wpływa na ich zwiększoną częstość [19, 23]. Rutkowska-Sak i wsp. wykazali, że chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący lek pozajelitowo w dawkach 7,5 i 15 mg/d lepiej go tolerowali i obserwowano u nich mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego niż u chorych przyjmujących lek doustnie. Leczeni rzadziej zgłaszali takie objawy, jak nudności, bóle brzucha, biegunkę czy utratę apetytu. Co więcej, dzięki zamianie formy podawania leku z doustnego na podskórny możliwe było u 14,6% chorych zmniejszenie dawek innych leków modyfikujących przebieg choroby nawet o 50%, co jak podkreślają autorzy, wymaga jednak potwierdzenia [20].

Mimo tych licznych obserwacji, brakuje badań klinicznych wysokiej jakości dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności podskórnej formy metotreksatu. Wyniki pierwszego tego typu badania zostały przedstawione na Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii w Wiedniu tego roku. Trwające 52 tygodnie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy: METOP (*METhotretaxate Optimized treatment schedule in patients with Psoriasis*) objęło 120

Tabela I. Zalety i wady stosowania metotreksatu w iniekcjach podskórnych [28] zmodyfikowane.

Lepsza biodostępność	Niechęć chorych do wykonywania samodzielnych iniekcji
Wyższa skuteczność i szybszy efekt terapeutyczny	Potencjalny dyskomfort w trakcie iniekcji
Rzadsze objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego	Wyższy koszt ampułkostrzykawki
Łatwość podawania	
Mniejsze ryzyko przyjęcia za dużych dawek leku	

chorych na łuszczycę, otrzymujących *placebo* lub MTX podawany podskórnie (Metoject® /Metex® pre-fill) w dawce początkowej 17,5 mg/tydzień z możliwością zwiększenia jej do 22,5 mg/tydzień w 8. tygodniu leczenia. W podgrupie badanych dokonano oceny histopatologicznej, immunohistochemicznej i molekularnej (RT-PCR) wycinków skóry pobranych na początku i w 16. tygodniu terapii. Badanie wykazało, że MTX podawany podskórnie przez 12 miesięcy w zoptymalizowanej dawce od 17,5 do 22,5 mg/d jest skuteczny i bezpieczny. Wykazano ponadto, że leczenie MTX powoduje w 16. tygodniu terapii znamiennej redukcję ekspresji mRNA wybranych prozapalnych cytokin (IL-17, INF- $\gamma$ ), a także zmniejszenie liczby limfocytów T CD3 i komórek dendrytycznych CD11c w zmianach łuszczycowych. Badanie to jednoznacznie potwierdziło pozycję metotreksatu jako leku pierwszego rzutu w systemowej terapii łuszczycy [30].

Mimo niewątpliwych korzyści związanych z podskórną drogą podawania MTX, ma ona pewne ograniczenia. Najważniejszym jest obawa niektórych chorych przed samodzielnym wykonywaniem iniekcji (ból podczas wkłucia i możliwa miejscowa reakcja skóry na iniekcje). Dla chorych mających obawy przed wprowadzeniem leku za pomocą strzykawki z igłą dobrym rozwiązaniem będzie wkrótce dostępny autopen. Odnosząc się do dotychczasowych doświadczeń opartych na coraz szerzej stosowanych i samodzielnie podawanych lekach biologicznych, wydaje się, że podskórne podawanie metotreksatu przez chorych ma szansę upowszechnić się i wejść do codziennej praktyki klinicznej. Niezbędnym warunkiem właściwego podania leku jest przeszkolenie chorych przez personel medyczny [31]. Szczególnie dogodną formułą podawania metotreksatu podskórnie jest jednorazowa ampułkostrzykawka z fabrycznie zamontowaną igłą zawierająca wysokie stężenia leku 50 mg/ml (tzw. zintegrowany system podawania metotreksatu drogą podskórną). Postmarketingowe badanie obejmujące 403 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów oceniające preferencje, satysfakcję i łatwość podskórnego podania metotreksatu w tej formule wykazało, że była ona preferowana zarówno przez chorych, jak i lekarzy i przewyższała pod względem ocenianych parametrów formułę ampułkostrzykawki zawierającej lek w niskim stężeniu. Znamienne odsetek chorych wskazywał, że ampułkostrzykawka zawierająca wysokie stężenia metotreksatu jest nie tylko łatwa w podawaniu (mała objętość płynu), lecz także powoduje większą samodzielność chorych, przekładając się na poprawę jakości ich życia [32].

Podsumowując, metotreksat, mimo wprowadzenia nowoczesnych terapii biologicznych, nadal zajmuje pierwszoplanowe miejsce w systemowym leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Coraz więcej danych przemawia za zaletami podskórnej formy metotreksatu, stosowanej w ampułkostrzykawkach z wysoką koncentracją roztworu. Jest to wygodna do samodzielnego podawania przez chorych formuła leku, szczególnie zalecana u chorych z objawami nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego lub/i opornością łuszczycy na metotreksat przyjmowany doustnie.

## PIŚMIENNICTWO

- Gubner R. Effect of aminopterin on epithelial tissues. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1951;64:688–699.
- Hoffmaister R. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. 15 years experience. *Am J Med.* 1983;75:69–73.
- Kramer J. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:13–70.
- Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Am Acad Dermatol.* 2005;52:262–267.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1128–1134.
- Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Valdes JM. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:586–1596.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109–1117.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K. CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558566.
- Heydenaël VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658–665.
- Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol.* 2014;101:455–472.
- Farhangian S, Feldman M. Immunogenicity of Biologic Treatments for Psoriasis: Therapeutic Consequences and the Potential Value of Concomitant Methotrexate. *Am J Clin Dermatology* 2015;16:285–294.
- Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, Saihan EM et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141:279–282.
- Fraser J, Weyand C, Newman N, Biousse V. The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rev Neurol Dis.* 2008;5:140–152.
- Tłustochowicz M. Metotreksat zastosowanie w reumatologii i dermatologii. Wydanie II, uzupełnione. Termedia, Poznań 2014.
- Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:652–659.
- Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Chládkova J, Martínková J, Vávrová 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;64:347–355.
- Al-Dabegh A, Davis Scott A, Kinney M, Huang K, Feldman S. The effect of folate supplementation on methotrexate efficacy and toxicity in psoriasis patients and folic acid use by dermatologists in the USA. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:155–161.
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Optimizing Therapy Among Different Formulations. *Current and Emerging Paradigms Clin Ther.* 2014;36:427–435.
- Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, Hasan MM et al. Comparative Efficacy of Subcutaneous Versus Oral Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. *Mymensingh Med J.* 2013;22:483–488.
- Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia* 2009;47(4):207–211.
- Yazici Y, Bata Y. Parenteral Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71:46–48.

22. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549–1551.
23. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U. MC-MTX.6/RH Study Group. 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.
24. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, Chapman PT. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2540–2547.
25. Hameed B. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:83–84.
26. Roads E, Buchans Li C. An evaluation of routine use of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum.* 2013;65(1445):1145.
27. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:563–571.
28. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Banach-Górnicka M, Rusnak K, Piszczek A, Mezyk E. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia.* 2016;54:19–23.
29. Dervieux T, Zablocki R, Kramer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49:2337–2345.
30. Medac satellite symposium „METOP study – evaluation of subcutaneous methotrexate for psoriasis patients” at the congress of the „European Academy of Dermatology and Venereology, Vienna, 30 September 2016.
31. Livermore P. Teaching home administration of sub-cutaneous methotrexate. *Paediat. Nurs.* 2003;15:28–32.
32. Stresow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high concentration formulation. *Ther Adv Musculoscel Dis.* 2012;4(1):3–9.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Aneta Szczerkowska-Dobosz**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk  
e-mail: adobosz@gumed.edu.pl

**Nadesłano:** 11.10.2016

**Zaakceptowano:** 21.10.2016