

Zastosowanie metotreksatu w terapii wybranych autoimmunizacyjnych chorób tkanki łącznej — doświadczenia własne i przegląd danych literaturowych

Adriana Polańska¹, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska², Ryszard Żaba¹, Zygmunt Adamski²

¹Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Katedra I Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny W Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Żaba R., Adamski Z.

The use of methotrexate in the treatment of selected autoimmune connective tissue diseases — our own experience and review of the literature data. *Forum Dermatol.* 2016; 4: 165–170

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Metotreksat (MTX) należy obecnie do najczęściej wykorzystywanych immunosupresantów w dermatologii. Prawidłowa kwalifikacja pacjenta uwzględniająca możliwe przeciwwskazania pozwala zminimalizować ryzyko działań niepożądanych MTX, a z kolei pojawienie się nowych postaci MTX — do podań podskórnych w ampułkostrzykawkach — znacząco poprawiło biodostępność leku w porównaniu do leczenia doustnego i wpłynęło na zwiększenie skuteczności, a także bezpieczeństwa leczenia. Poniżej przedstawiono doświadczenia autorów związane z wykorzystaniem MTX w postaci podań podskórnych w leczeniu toczenia rumieniowatego krążkowego (DLE, *discoid lupus erythematosus*) i twardzinie ograniczonej (*morphea*) postaci uogólnionej oraz głębokiej. Dodatkowo zaprezentowano przegląd danych literaturowych i aktualne wytyczne na ten temat leczenia obu jednostek chorobowych.

Forum Derm. 2016; 2: 4, 171–176

Słowa kluczowe: metotreksat, autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej, morphea, toczeń rumieniowaty przewlekły, DLE

WPROWADZENIE

Metotreksat, zsyntetyzowany w latach 50. ubiegłego wieku jako lek przeciwnowotworowy o działaniu antyproliferacyjnym, należy obecnie do najczęściej wykorzystywanych immunosupresantów w dermatologii [1]. Zastosowanie małych, nieonkologicznych dawek ujawniło jego właściwości przeciwzapalne, w tym wpływ na szereg cytokin zaangażowanych w patogenezę chorób o etiologii immunologicznej. Wiadomo, że MTX zmniejsza syntezę między innymi IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF oraz hamuje chemotaksję neutrofilów do skóry właściwej [1–3].

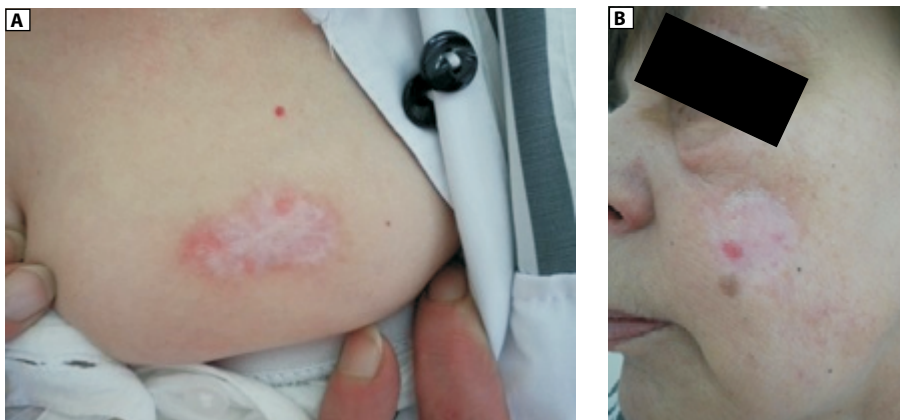
Zastosowanie MTX w wielu chorobach skóry, szczególnie w ciężkich postaciach łuszczycy, a także w łuszczycowym zapaleniu stawów pozwoliło dobrze poznać farmakokinetyczne właściwości tego leku, a także umożliwiło

racjonalne dawkowanie i skuteczne monitorowanie terapii [4]. Prawidłowa kwalifikacja pacjenta uwzględniająca możliwe przeciwwskazania pozwala zminimalizować ryzyko działań niepożądanych leku. Natomiast pojawienie się nowych postaci MTX — do podań podskórnych w ampułkostrzykawkach — znacząco poprawiło biodostępność leku w porównaniu do leczenia doustnego i korzystnie wpłynęło na skuteczność, a także bezpieczeństwo leczenia. Innym ważnym z klinicznego punktu widzenia atutem podań podskórnych MTX jest ograniczenie jego możliwego działania niepożądanego ze strony przewodu pokarmowego [5–7].

Jak wspomniano, łuszczycza stanowi najczęstszą chorobę skóry, w terapii której wykorzystuje się MTX. Do innych jednostek dermatologicznych leczonych tym lekiem należą między innymi łupież czerwonawy, sarkoidoza,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adriana Polańska, Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań, tel. 618 691 106, e-mail: adriana-polanska@wp.pl



Rycina 1A. Zmiany skórne w okolicy piersi lewej u pacjentki z DLE przed leczeniem; **B.** Zmiany skórne w przebiegu DLE na policzku lewym przed leczeniem

chłoniaki pierwotnie skórne, liszaj płaski i atopowe zapalenie skóry [1, 8–11]. Z kolei w grupie chorób autoimmunologicznych skóry pozytywny efekt terapeutyczny MTX obserwowano w pemfigoidzie pęcherzowym, w autoimmunizacyjnych chorobach tkanki łącznej: zapaleniu skórno-mięśniowym, skórnych postaciach toczenia układowego (CLE, *cutaneous lupus erythematosus*), oraz w *morphea* [11–27]. Niestety, w przypadku CLE i *morphea* brak jest badań randomizowanych z zastosowaniem MTX i większość danych literaturowych opiera się na analizie serii przypadków [16–27]. Niemniej zgodnie z rekomendacjami terapeutycznymi dla *morphea* MTX stanowi lek II rzutu po fototerapii w uogólnionej postaci choroby i lek I rzutu w postaci linijnej [28, 29]. W odniesieniu do CLE lek MTX powinien być rozważany jak opcja terapeutyczna w przypadku nieskuteczności leków antymalarycznych [30].

Poniżej autorzy przedstawiają swoje doświadczenia związane z wykorzystaniem MTX w postaci podań podskórnych w leczeniu toczenia rumieniowatego przewlekłego (DLE) i *morphea* postaci uogólnionej i głębokiej. Dodatkowo zaprezentowano przegląd danych literaturowych i aktualne wytyczne na ten temat leczenia obu jednostek chorobowych.

PRZYPADK 1

Pacjentka 51-letnia zgłosiła się do Poradni Przyklinicznej Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu utrzymujących się od około trzech lat i nasilających się w okresie letnim rozsianych zmian skórnych umiejscowionych na skórze głowy owłosionej, piersi lewej i twarzy. Dodatkowo w wywiadzie u chorej od 16. roku życia odnotowano łuszczycę pospolitą, której wykwyty w stopniu nasilenia lekkim [powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (BSA, *body surface area*) < 10%, aktywność i rozległość zmian chorobowych (PASI, *psoriasis area and severity index*) < 10%] obserwowano w miesiącach predylekcyjnych.

Na skórze głowy owłosionej w okolicy szczytu głowy stwierdzono ognisko łysienia bliznowaciejącego i zmiany rumieniowo-złuszczające, na skórze piersi lewej obserwowano wykwyty rumieniowe o intensywnie czerwonym zabarwieniu z hiperkeratozą o średnicy 3 cm (ryc. 1A). Z kolei w obrębie lewego policzka wykazano obecność wykwitów rumieniowych ze zmianami naciekowymi w centrum (ryc. 1B). Ze zmiany na skórze na piersi lewej pobrano biopsję do badania histopatologicznego, uzyskując obraz typowy dla DLE. Poziom przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*) był w mianie 1/160 (nie wykazano obecności swoistych przeciwciał). Wykonano badania dodatkowe, wykluczając rozpoznanie CLE (zgodnie z kryteriami *Systemic Lupus Collaborating Clinics* (SLICC) [31].

Początkowo u pacjentki wdrożono chlorochinę w dawce 250 mg dziennie (po konsultacji okulisty i ocenie przeciwwskazań), a miejscowo stosowano preparaty glikokortykosteroidowe o średniej i dużej mocy działania, a później także takrolimus 0,1% w maści. Zalecono również fotoprotekcję (SPF 50+) i unikanie ekspozycji na promieniowanie UV. Uzyskano przejściową poprawę stanu dermatologicznego po około trzech miesiącach terapii i stopniowe nasilenie zmian o typie DLE, ale także łuszczycowych w kolejnych tygodniach.

Po badaniach kwalifikujących zdecydowano o rozpoczęciu terapii MTX i odstawieniu chlorochiny. Zastosowano dawkę testową MTX 5 mg/tydzień doustnie, po czym w kolejnym tygodniu, przy prawidłowych wynikach badań laboratoryjnych, rozpoczęto stosowanie dawki terapeutycznej 15 mg MTX/tydzień. Poza tym wdrożono suplementację kwasem foliowym w dawce 15 mg jednorazowo 24 godziny po podaniu MTX. W dniu stosowania dawki terapeutycznej oraz w dniu kolejnym pacjentka zgłosiła nudności, brak apetytu, objawy dyspeptyczne. Symptomy te powtórzyły się w trakcie dwóch kolejnych podań, wywołując niechęć pacjentki do dalszej terapii MTX. Omówiono z pacjentką

możliwe działania niepożądane leku MTX i zaproponowano przejście na terapię podskórną (s.c., *subcutaneous*) w dawce 15/mg na tydzień.

W trakcie kontynuacji terapii MTX podawanego podskórnie pacjentka nie uskarżała się na niepokojące objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Monitorowanie terapii MTX prowadzono zgodnie z przyjętym schematem i nie stwierdzono działań niepożądanych. W trakcie kolejnych wizyt obserwowano stopniową poprawę stanu dermatologicznego zarówno w odniesieniu do zmian o typie DLE, jak i łuszczycy (ryc. 2A, B). Terapię MTX kontynuowano przez okres roku.

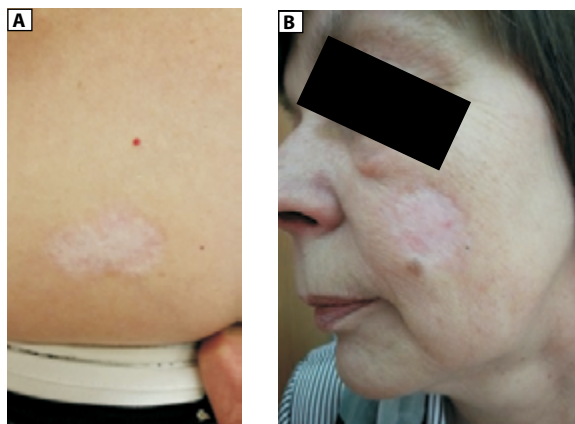
PRZYPADEK 2

Czterdziestosiemioletniego mężczyznę konsultowano w Poradni Dermatologicznej Szpitala Uniwersyteckiego z powodu rozsianych zmian skórnych umiejscowionych na skórze kończyn górnych i dolnych, które pojawiły się kilka tygodni przed wizytą. Obserwowano klasyczne blaszki o typie *morphea* ze stwardnieniem w centrum, otoczone *lilac ring* w liczbie 9 zmian na skórze obu przedramion i kończyn dolnych (ryc. 3A). U pacjenta kilka tygodni wcześniej zdiagnozowano jaskrę i pozostawał on pod stałą opieką okulistyczną.

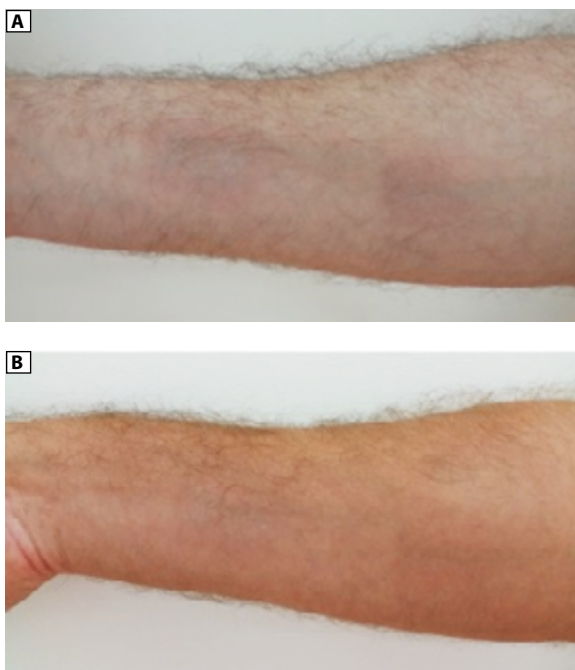
Z uwagi na istniejące przeciwwskazania do steroidoterapii ogólnej (jaskra) i obawy pacjenta przed leczeniem steroidami zdecydowano o wdrożeniu MTX doustnie (p.o., *per os*), zgodnie ze schematem opisanym w przypadku pacjenta 1. Przez 16 tygodni stosowano dawkę terapeutyczną 15 mg/tydzień doustnie, ale nie uzyskano poprawy stanu dermatologicznego. Zdecydowano o zamianie drogi podania leku na postać w ampułkostrzykawkach do podań podskórnych, 20 mg/tydzień. Po czterech tygodniach od wdrożenia MTX podskórnym obserwowano ustąpienie zmian na skórze przedramion (ryc. 3B) i zmiękczenie ognisk z ustąpieniem *lilac ring* na skórze podudzi. W czasie kolejnych wizyt (po 8 tyg. od włączenia MTX s.c.) stwierdzono całkowite ustąpienie wszystkich blaszek na skórze przedramion i pojawienie się przebarwień w obrębie istniejących zmian na skórze kończyn dolnych. Po sześciu miesiącach od wdrożenia MTX pacjent odstawił lek bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. W kolejnych tygodniach doszło do nawrotu zmian skórnych głównie na skórze przedramion. Ponownie zakwalifikowano pacjenta do MTX podskórnym, uzyskując po raz kolejny poprawę stanu dermatologicznego.

PRZYPADEK 3

Szesnastoletnia pacjentka skierowana przez pediatrę-reumatologa zgłosiła się do Poradni Dermatologicznej Szpitala Uniwersyteckiego z powodu obecności zmian skórnych zlokalizowanych na skórze podudzi. Pierwsze wykwity, opisywane przez dziewczynkę i rodziców, miały postać



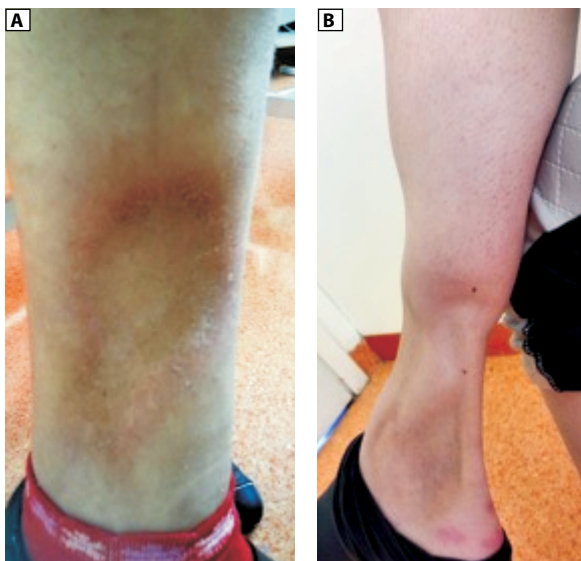
Rycina 2A. Poprawa zmian skórnych w okolicy piersi lewej u pacjentki z DLE po około 4 miesiącach terapii MTX s.c.; **B.** Ustąpienie wykwitów rumieniowo-naciekowych na skórze piersi lewej u pacjentki z DLE po ok 4 miesiącach terapii MTX s.c.



Rycina 3A. Typowe aktywne zmiany w przebiegu *morphea* na przedramieniu prawym przed leczeniem; **B.** Całkowite ustąpienie zmian skórnych o typie *morphea* na skórze przedramienia prawego po 20 tygodniach leczenia MTX, w tym po 4 tygodniach terapii MTX s.c.

rumieniowych plam, którym nie towarzyszyły objawy podmiotowe. Zmiany te pojawiły się kilka tygodni przed wizytą i wykazywały gwałtowną progresję.

W dniu pierwszej wizyty obserwowano stwardnienie z wyraźnym rumieniowym naciekiem na obwodzie na skórze podudzia lewego (ryc. 4A), z kolei wokół kostki prawej i w obrębie bliższej części podudzia prawego stwierdzono wyraźny zanik tkanki podskórnej i mięśni bez towarzyszącego stanu zapalnego (ryc. 4B). Ponadto w wywiadzie



Rycina 4A. Okolice podudzia lewego u pacjentki z *morphea profunda* przed leczeniem; **B.** Okolica kostki prawej i bliższej części podudzia prawego z wyraźnym zanikiem tkanki podskórnej i mięśni w przebiegu *morphea profunda* przed leczeniem

u dziewczynki około rok temu rozpoznano zespół jelita nadwrażliwego, kontrolowany za pomocą trimebutyny. Badaniem histologicznym potwierdzono rozpoznanie *morphea profunda*.

Dwa tygodnie przed wizytą w poradni pacjentkę hospitalizowano na oddziale reumatologicznym, gdzie wdrożono dożylnie pulsy metyloprednizolonu (3 × 500 mg — 3 kursy z odstępem 1 miesiąca) z następową steroidoterapią dostępną (metyloprednizolon w dawkach stopniowo zmniejszanych) w połączeniu z MTX. Z uwagi na częste, o czym poinformowała dziewczynka i jej rodzice, objawy dyspeptyczne po kwalifikacji pacjentki rozpoczęto leczenie MTX podskórnie w dawce 15 mg/tydzień.

Po trzech miesiącach terapii MTX i w czasie doustnego stosowania 8 mg metyloprednizolonu na dobę stwierdzono ustąpienie rumienia, zmniejszenie spistości tkanki i ograniczenie zmian skórnych w obrębie powierzchni podudzia lewego (ryc. 5). Na skórze podudzia prawego nie stwierdzono dalszego szerzenia się zmian zanikowych. Terapię MTX podskórnie kontynuowano przez okres 12 miesięcy do całkowitego ustąpienia zmian na podudziu lewym. Planowane jest skierowanie pacjentki do korekty chirurgicznej po uzyskaniu stabilnej remisji.

DYSKUSJA

Liczne doniesienia naukowe wskazują, że MTX jest dobrą i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu wielu chorób skóry, zwłaszcza jeśli istnieją obawy co do działań niepożądanych długotrwałej steroidoterapii lub przeciwwskazania internistyczne do podania leków z tej grupy [1]. Istotnym



Rycina 5. Poprawa zmian skórnych w obrębie podudzia lewego po około 4 miesiącach terapii łącznej (MTX i glikokortykosteroidoterapia)

elementem, często utrudniającym leczenie chorób skóry, jest szeroko rozpowszechniona w społeczeństwie steroidofobia. W związku z powyższym zastosowanie mogą mieć leki z innych grup, w tym omawiany MTX.

Pierwsze wzmianki na temat leczenia MTX w toczeniu rumieniowatym pochodzą z 1965 roku i dotyczą jego postaci układowej [32]. Zastosowanie MTX w CLE, tak jak wspomniano, opiera się na analizie serii przypadków, które głównie pochodzą z lat 90. ubiegłego wieku [14–21]. W doniesieniu Boehma analizie poddano 12 pacjentów z CLE, w tym było czterech pacjentów z DLE i sześciu z postacią podostrą (SCLE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*), jeden pacjent z postacią głęboką i jeden z postacią mrozinową. Stosowano zarówno MTX doustnie, ale także dożylnie (i.v., *intravenous*), uzyskując całkowite ustąpienie zmian skórnych u sześciu pacjentów, a poprawę u kolejnych czterech [21]. Inne badanie z zastosowaniem MTX doustnie i dożylnie opisuje retrospektywnie 43 pacjentów z CLE, u których obserwowano satysfakcjonującą poprawę stanu dermatologicznego (u 42 pacjentów), zwłaszcza w podtypach DLE i SCLE, równocześnie z dobrą tolerancją leczenia [17]. Jedno z ostatnich doniesień tych samych badaczy dotyczy zastosowania MTX podskórnie w grupie 15 pacjentów (w tym dwóch z DLE), u których wcześniej podawano ten lek dożylnie. Zdaniem Hubera i wsp. podania podskórne MTX są tak samo skuteczne w terapii CLE, jak dożylnie [33].

Obecnie najczęściej stosowany schemat terapeutyczny CLE obejmuje zarówno leki miejscowe (łącznie z fotoprotekcją), jak i ogólne. Zwykle kontrola objawów chorobowo-

wych za pomocą miejscowych steroidów, jak i inhibitorów kalcyneuryny, jest niewystarczająca i wymaga wprowadzenia terapii ogólnej. Lekiem ogólnym I rzutu w CLE są leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina). Przy braku efektów tych terapii lub obecności przeciwskażeń do nich należy rozważyć dołączenie leku II rzutu, którym jest MTX [30, 34].

W przypadku prezentowanej przez nas pacjentki z rozsianym DLE terapię MTX wprowadzono z uwagi na brak efektu terapii lekami antymalarycznymi i miejscowymi. Co więcej, chlorochina należy do leków zaostrzających przebieg łuszczycy i obserwowane przez pacjentkę pogorszenie zmian łuszczycowych (nadał BSA < 10%, PASI < 10%) było istotne. Współistnienie łuszczycy i CLE może — według danych literaturowych — dotyczyć 1% chorych i stanowi duże wyzwanie terapeutyczne z uwagi na znany potencjał zaostrzający łuszczycę przez leki zarówno przeciwmalaryczne, a także ogólną glikokortykosteroidoterapię (z możliwym rozwojem łuszczycy krostkowej) i blokery TNF- α [35].

Terapię MTX z podaniem podskórnym u chorej z DLE wprowadzono z powodu objawów nietolerancji pokarmowej. Nudności i wymioty są bardzo częstym objawem niepożądanym leczenia MTX w postaci doustnej; mogą dotyczyć 20–43% chorych [36]. Nabłonek przewodu pokarmowego, obok komórek szpiku kostnego, należy do najbardziej narażonych tkanek na działania niepożądane tego leku. Chociaż objawy są przemijające, zwykle są trudno akceptowane przez chorego i w przypadku pacjentki 1 pojawiły się w ciągu kolejnych 3 podań (przy dawce testowej i w kolejnych dwóch podaniach dawek terapeutycznych) [36]. Po zamianie MTX na postać podskórną pacjentka nie zgłaszała już objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Kolejne dwa prezentowane przez nas przypadki leczone MTX podskórnym dotyczą *morphea* — zarówno postaci rozsianej, jak i rzadziej obserwowanej głębokiej. Zgodnie z rekomendowanym schematem terapeutycznym w *morphea* rozsianej MTX jest stosowany łącznie ze steroidoterapią ogólną [28, 29]. U pacjenta 2 stwierdzono współistniejącą jaskrę i dodatkowo chory zgłaszał zastrzeżenia związane ze steroidoterapią (głównie obawiał się przyrostu masy ciała i osteoporozy). Zatem wprowadzono początkowo 15 mg/tydzień MTX doustnie, jednak w okresie 16 tygodni terapii nie stwierdzono poprawy stanu dermatologicznego. Z uwagi na fakt, że wchłanianie MTX podawanego doustnie zwiększa się w sposób liniowy do dawki 15 mg, a w większych dawkach wchłania się coraz mniejsza ilość leku, zdecydowano na zwiększenie dawki leku do 20 mg/tydzień i zamianę drogi podania na podskórną. Badania wykazują, że MTX podawany podskórnym ma większą biodostępność w dawkach powyżej 15 mg niż analogiczna dawka doustna. Dodatkowo MTX podawany

podskórnym nie ulega efektowi pierwszego przejścia i łącząc się z dłuższymi łańcuchami poliglutaminowymi, ma silniejsze działanie przeciwzapalne [5–7]. Zaleca się, aby w przypadku chorób przebiegających z włóknieniem leczenie MTX trwało minimum rok (u pacjenta 2 po odstawieniu MTX po 6 mies. terapii obserwowano nawrót).

Bardzo dobry efekt terapeutyczny MTX podawanego podskórnym w leczeniu *morphea* autorzy zaobserwowali również w przypadku pacjentki 3, w której przypadku z uwagi na lokalizację kończynową, zajęcie tkanki podskórnej i znaczne ryzyko trwałego upośledzenia funkcji terapię prowadzono również z udziałem dużych dawek glikokortykosteroidów. Chcąc uzyskać silne działanie, od początku wprowadzono MTX podawany podskórnym. Dodatkowo pacjentka i jej rodzice obawiali się objawów gastrycznych MTX podawanego doustnie, które przy glikokortykosteroidoterapii ogólnej i współistniejącym zespołem jelita drażliwego mogłyby się nasilić.

Pojedyncze badania prospektywne i retrospektywne oparte na analizie przypadków, w tym również dziecięcych, potwierdzają skuteczność łączonego schematu terapeutycznego w *morphea*, to jest glikokortykosteroidoterapii ogólnej (zwykle duże dawki w terapii pulsowej) i MTX (0,3–0,4 mg/kg/tydzień u dzieci i 15–25 mg/tydzień u dorosłych) [22–27, 29]. Jedno z ostatnich badań retrospektywnych obrazuje grupę 107 chorych z *morphea* leczonych MTX (w tym 2 leczonych MTX s.c i 37 terapią łączoną), w której 25% chorych po roku zaprzestało terapii MTX z powodu remisji choroby, a 62% po dwóch latach [37]. Średni czas stosowania MTX do uzyskania remisji wynosił 87 tygodni. Badacze ci ponadto określili czynniki zwiększające prawdopodobieństwo uzyskania remisji w trakcie terapii MTX, takie, jak młodszy wiek w chwili włączenia MTX, brak innych chorób autoimmunizacyjnych oraz brak głębokiej postaci *morphea*. Zaobserwowali, że młodzi pacjenci częściej uzyskują remisję choroby po włączeniu MTX, co może być związane z trudnościami terapii tym lekiem w grupie starszych chorych, u których istnieją choroby współistniejące. Dodatkowo wykazali, że w przypadku pacjentów z dłuższym opóźnieniem dotyczącym włączenia terapii MTX można mówić o gorszych wynikach terapeutycznych, co może sugerować potrzebę szybkiego włączenia terapii ogólnej, podobnie jak to jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów [37, 38].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że MTX jest lekiem rekomendowanym zarówno do leczenia tocznia rumieniowatego skórno (CLE), jak i *morphea*. Przestrzeganie ogólnych wytycznych w zakresie stosowania tego leku, takich jak: właściwy dobór chorych, okresowe badania laboratoryjne, antykoncepcja, stosowanie adekwatnych dawek leku i optymalnej drogi jego podania, suplementacja kwasem foliowym, umożliwiają długotrwałą terapię [4, 36].

Metotretksat podawany podskórnie może być stosowany samodzielnie, charakteryzuje się nieznaczną bolesnością w trakcie podania i rzadko wywołuje niepożądane objawy.

Brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Shen S., O'Brien T., Yap L.M., Prince H.M., McCormack C.J. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas. J. Dermatol.* 2012; 53: 1–18.
- Dayan M., Segal R., Mozes E. Cytokine manipulation by methotrexate treatment in murine experimental systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1075–1082.
- Neurath M.F., Hildner K., Becker C. i wsp. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA); a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115: 42–55.
- Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Cz. II: Łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl. Dermatol.* 2014; 101: 455–472.
- O'Connor A., Thorne C., Kang H., Tin D., Pope J.E. The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 364.
- Żuber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M. i wsp. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2016; 54: 19–23.
- Yadlapati S., Efthimiou P. Inadequate response or intolerance to oral methotrexate: Is it optimal to switch to subcutaneous methotrexate prior to considering therapy with biologics? *Rheumatol. Int.* 2016; 36: 627–633.
- Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11: 157–170.
- Lower E.E., Baughman R.P. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 846–851.
- Lyakhovitsky A., Barzilai A., Heyman R. i wsp. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 43–49.
- 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: 413–414.
- Dereure O., Bessis D., Guillot B. i wsp. 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: 1255–1256.
- Woźniak K., Dmochowski M., Placek W. Pemfigoid — diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol.* 2016; 103: 19–34.
- Kasteler J.S., Callen J.P. 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.
- Zieglschmid-Adams M.E., Pandya A.G., Cohen S.B. i wsp. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32: 754–757.
- Goldstein E., Carey W. Discoid lupus erythematosus: successful treatment with oral methotrexate. *Arch. Dermatol.* 1994; 130: 938–939.
- Wenzel J., Brähler S., Bauer R. i wsp. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 157–162.
- Kuhn A., Specker C., Ruzicka T. i wsp. Methotrexate treatment for refractory subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 600–603.
- Böhm L., Uerlich M., Bauer R. Rapid improvement of subacute cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate. *Dermatology* 1997; 194: 307–308.
- Bottomley W.W., Goodfield M.J. Methotrexate for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 655–656.
- Boehm I.B., Boehm G.A., Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol. Int.* 1998; 18: 59–62.
- Christen-Zaech S., Hakim M.D., Afsar F.S. i wsp. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 385–396.
- Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. i wsp. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 847–852.
- Uziel Y., Feldman B.M., Krafchik B.R. i wsp. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J. Pediatr.* 2000; 136: 91–95.
- Seyger M.M., van den Hoogen F.H., de Boo T. i wsp. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 220–225.
- Weibel L., Sampaio M.C., Visentin M.T. i wsp. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155: 1013–1020.
- Fitch P.G., Rettig P., Burnham J.M. i wsp. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 609–614.
- Kreuter A., Krieg T., Worm M. i wsp. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2016; 14: 199–216.
- Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 654–666.
- Winkelmann R.R., Kim G.K., Del Rosso J.Q. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Review and Assessment of Treatment Benefits Based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine Criteria. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6: 27–38.
- Inês L., Silva C., Galindo M. i wsp. Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015; 67: 1180–1185.
- Miescher P.A., Riethmueller D. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Semin. Hematol.* 1965; 2: 1–28.
- Huber A., Tüting T., Bauer R., Bieber T., Wenzel J. Methotrexate treatment in cutaneous lupus erythematosus: subcutaneous application is as effective as intravenous administration. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155: 861–862.
- Kuhn A., Ruland V., Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: e195–213.
- Cuesta-Montero L., Belinchon I. Connective Tissue Diseases and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102: 487–497.
- Dańczak-Pazdrowska A. Miejsce metotretksatu w leczeniu łuszczycy w epoce leków biologicznych. *Postep Derm. Alergol.* 2012; 3: 189–195.
- Mertens J.S., van den Reek J.M., Kievit W. i wsp. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma. *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96: 943–947.
- Landewé R.B., Boers M., Verhoeven A.C. i wsp. OBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 347–356.