

Metotreksat – skuteczne i bezpieczne podanie leku w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Methotrexate – effective and safe way of drug administration in the therapy of rheumatoid arthritis

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Metotreksat (MTX) został zarejestrowany przez FDA (ang. Food and Drug Administration; Agencja Żywności i Leków) do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) już w 1988 roku, dlatego istnieje szereg badań klinicznych, które potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie chorych. Obowiązujące wytyczne EULAR, czyli Europejskiej Ligi ds. Leczenia Chorób Reumatycznych, wskazują na MTX jako lek pierwszego rzutu w terapii rzs. Aktualnie poszukuje się najbardziej efektywnych sposobów podania tego leku, aby z jednej strony zminimalizować działania niepożądane MTX, a z drugiej zwiększyć skuteczność leczenia. W licznych badaniach potwierdzono przewagę podania parenteralnego MTX nad drogą doustną, po której obserwuje się bardzo zmienną dostępność biologiczną leku. Podanie podskórne (s.c.) pozwala zmniejszyć działania niepożądane leku ze strony przewodu pokarmowego, uzyskać wraz ze wzrostem dawki wyższe stężenia leku we krwi i aktywnych metabolitów w erytrocytach oraz w efekcie zwiększyć skuteczność leczenia. Zastosowanie ampułkostrzykawkki przy aplikacji metotreksatu pozwala dodatkowo ułatwić skuteczne i bezpieczne podanie podskórne leku. (*Farm Współ* 2016; 9: 224-230)

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, metotreksat, podanie podskórne, ampułkostrzykawkka

Summary

Methotrexate (MTX) was registered by the Food and Drug Administration (FDA) to treat rheumatoid arthritis as early as 1988. Therefore, there is a wide range of clinical trials which confirm its efficacy and safety for treating this disease. According to the guidelines of the European League Against Rheumatism (EULAR), methotrexate is a first-line drug in the rheumatoid arthritis therapy. At present there are attempts to find more effective methods of administration of this drug in order to minimise adverse reactions and increase the treatment efficacy. Numerous trials have confirmed the advantage of parenteral administration over the oral method, which causes considerable variations in the bioavailability of the drug. Subcutaneous administration of the drug reduces adverse reactions of the gastrointestinal tract. At higher doses it increases the concentration of the drug in the blood and its active metabolites in erythrocytes. In consequence, it increases the treatment efficacy. An autoinjector additionally facilitates effective and safe subcutaneous administration of methotrexate. (*Farm Współ* 2016; 9: 224-230)

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, subcutaneous administration, autoinjector

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *rheumatoid arthritis*; rzs) jest chorobą o podłożu immunologicznym, której etiologia nie została jeszcze całkowicie poznana. Rzs prowadzi do zniszczenia, zmniejszenia oraz ograniczenia funkcji stawów, ale także do

zmian pozastawowych i powikłań układowych [1]. Ostatecznie choroba po okresach zaostrzeń i remisji doprowadza do niepełnosprawności, obniżenia jakości życia oraz przedwczesnej śmiertelności [2]. Kryteria rozpoznania i zasady leczenia rzs są opracowywane

przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. *American College of Rheumatology*; ACR) i Europejską Ligę ds. Leczenia Chorób Reumatycznych (ang. *European League Against Rheumatism*; EULAR) [2]. Terapia rzs jest wielokierunkowa i obejmuje leczenie farmakologiczne, fizjoterapię i rehabilitację. Ogromne znaczenie ma również edukacja chorego w celu osiągnięcia dobrego *compliance*. Tylko systematyczne i dokładne przestrzeganie zaleceń terapeutycznych może gwarantować pozytywny efekt leczenia [2]. Leki przeciwreumatyczne dzieli się na dwie grupy: leki łagodzące ból i objawy zapalenia oraz leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH). Pierwsza grupa nie hamuje progresji choroby, lecz pozwala zredukować stany zapalne w stawach oraz dolegliwości bólowe. Jednak najważniejsze znaczenie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów mają LMPCH, które opóźniają destrukcję stawów i przedłużają ich sprawność. LMPCH można podzielić na klasyczne oraz biologiczne (Tabela I).

Według wytycznych EULAR z roku 2013 lekiem modyfikującym przebieg choroby pierwszego rzutu w terapii rzs jest metotreksat (MTX) [3]. Taki wybór jest uzasadniony efektywnością i bezpieczeństwem leku, a także dużym doświadczeniem klinicznym (lek bowiem został zarejestrowany w USA do leczenia rzs już w 1988 roku). Ponadto lek wykazuje najwyższy stosunek skuteczności do toksyczności spośród klasycznych LMPCH. Nie bez znaczenia jest również niski koszt terapii [1]. Co więcej, MTX może być stosowany w monoterapii oraz terapii kombinowanej rzs,

w której poprawia skuteczność innych leków, takich jak: sulfasalazyna, prednizolon, leflunomid, ale również leków biologicznych (np. etanercept, abatacept, adalimumab, rytuksymab, infliksymab) [1]. MTX, jako przeciwreumatyczny produkt leczniczy o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym, jest wskazany w leczeniu przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych, postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ciężkiej, opornej na leczenie łuszczycy oraz jako lek drugiego rzutu w chorobie Leśniowskiego-Crohna [4].

Mechanizm działania metotreksatu jest bardzo złożony i wiąże się m.in. z hamowaniem licznych enzymów, biorących udział w syntezie puryn i pirymidyn, do których należą:

- reduktaza dihydrofolianowa (DHFR),
- syntaza tymidylowa (TYMS),
- formylotrasferaza 5-aminoimidazolo-4-karboxyamidorybozylfosforanowa (AICRAFT).

Hamowanie AICRAFT prowadzi do ciągu procesów, które w konsekwencji odpowiadają za wewnątrzkomórkowy wzrost cAMP o działaniu przeciwzapalnym. cAMP hamuje fagocytózę oraz wydzielanie takich czynników prozapalnych jak: czynnik martwicy guza (TNF), interferon γ (INF- γ), interleukina 6 i 12 (IL-6, IL-12) [7]. Dokładny mechanizm działania MTX w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony, ale bardzo dużą uwagę zwraca się na jeden z metabolitów MTX – poliglutaminian metotreksatu (MTXPG) oraz jego stężenie w erytrocytach, na które ma wpływ

Tabela I. Leki stosowane w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów [5,6]

Table I. Drugs used in the therapy of rheumatoid arthritis [5,6]

Grupa	Leki	Przykłady
Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH)	Klasyczne	Metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, leflunomid, sole złota i leki przeciwmalaryczne
	Biologiczne	Leki skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (inhibitory TNF alfa), np. etanercept, ertolizumab, adalimumab, infliksymab
		Leki skierowane przeciwko interleukinie 1, np. anakinra
		Leki skierowane przeciwko interleukinie 6, np. tocilizumab
		Leki hamujące aktywność limfocytów B, np. rituksymab
	Leki hamujące aktywność limfocytów T, np. abatacept	
Leki łagodzące ból i objawy zapalenia	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, nimesulid, naproksen, etorykoksyb
	Pochodne aniliny	Paracetamol
	Glikokortykosteroidy	Prednizolon, metyloprednizolon

zarówno dawka MTX oraz droga podania. Co istotne, w komórce powstają trzy rodzaje MTXPG w zależności od długości przyłączonego łańcucha reszty kwasu glutaminowego:

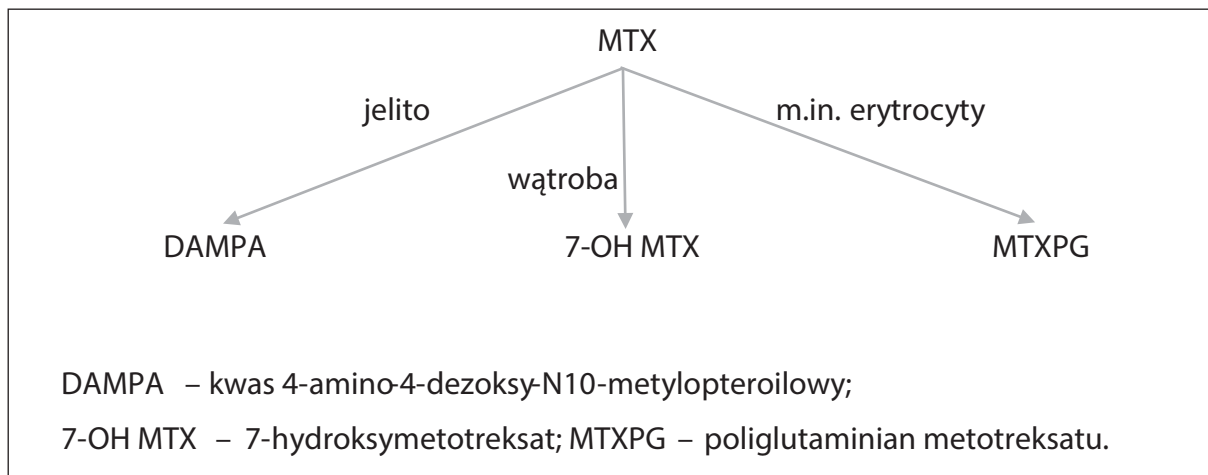
- MTXPG₁₋₂ (krótkołańcuchowy MTXPG),
- MTXPG₃ (długołańcuchowy MTXPG),
- MTXPG₄₋₅ (bardzo długołańcuchowy MTXPG) [7].

Lepszy efekt terapii obserwuje się przy wewnątrzkomórkowej kumulacji długołańcuchowych MTXPG. Poliglutaminiany przedłużają działanie MTX, ponieważ nie są transportowane na zewnątrz komórki tak szybko jak lek macierzysty [8]. Aktywny transport MTX do wnętrza komórki jest możliwy przy udziale przenośnika zredukowanych folianów (ang. reduced folate carrier – RCC1). Polimorfizm genu kodującego to białko może odpowiadać za nieskuteczność terapii MTX u niektórych pacjentów [8]. Inne metabolity metotreksatu to: kwas 4-amino-4-dezoksy-N₁₀-metylopteroilowy (DAMPA) i 7-hydroksymetotreksat (7-OH MTX). DAMPA powstaje w niewielkich ilościach w przewodzie pokarmowym przy udziale bakterii jelitowych, natomiast powstanie 7-OH MTX katalizuje wątrobowa oksydaza aldehydowa (Rycina 1). Oba metabolity (DAMPA i 7-OH MTX), w przeciwieństwie do poliglutaminianów, nie mają jednak istotnego udziału w działaniu farmakologicznym leku [9].

Wielokierunkowy mechanizm działania MTX zwiększa skuteczność działania także innych leków w rzs, w tym biofarmaceutyków. MTX może bowiem

redukować niekorzystny proces indukowany przez leki biologiczne, polegający na powstawaniu swoistych przeciwciał skierowanych wobec inhibitorów TNF, co w efekcie osłabia ich działanie [5]. Istnieje szereg randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano korzyści z terapii kombinowanej MTX z lekami biologicznymi (badania: ASPIRE, TEMPO, PREMIER, COMET, PRESERVE) [10-16]. W badaniach tych, przy użyciu odpowiednich skal służących do oceny stanu zaawansowania choroby oraz efektywności leczenia (np. skali ACR – *American College of Rheumatology*, DAS – *Disease Activity Score*), wykazano m.in. redukcję dolegliwości bólowych, zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w stawach i poprawę jakości życia pacjentów (Tabela II).

Metotreksat jest lekiem o dobrze poznanych działaniach niepożądanych. Reumatolodzy podkreślają jednak fakt, iż większość z nich nie jest obserwowana u pacjentów leczonych z powodu rzs, którzy stosują mniejsze dawki MTX niż pacjenci onkologiczni. Ponadto aktualnie istnieją ściśle zdefiniowane sposoby zapobiegania toksyczności MTX oraz weryfikowania stanu pacjenta kwalifikowanego do leczenia MTX oraz poddawanego terapii. Przed pierwszym podaniem MTX u chorego należy wykonać m.in. następujące badania: aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (ALAT), morfologii, albumin, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, badania serologiczne w kierunku wirusowych zapaleń wątroby



Rycina 1. Metabolizm metotreksatu (MTX)

Figure 1. Metabolism of methotrexate (MTX)

Tabela II. Przykłady terapii kombinowanej z MTX w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Table II. Examples of combination therapy with MTX in rheumatoid arthritis

Badanie	Charakterystyka i cel badania	Wnioski
ASPIRE [10]	<ul style="list-style-type: none"> – badanie randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby; pacjenci we wczesnej fazie aktywnego rzs (n = 1049) – cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 3 schematów terapii: infliksymab w 2 różnych dawkach w skojarzeniu z metotreksatem i metotreksat w monoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> – w grupach z terapią kombinowaną obserwowano większą poprawę, określaną poprzez zahamowanie objawów choroby – zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30 i 54 tygodniu w grupach otrzymujących infliksymab i MTX
TEMPO [11, 12]	<ul style="list-style-type: none"> – badanie randomizowane, kontrolowane, u chorych z zaawansowaną postacią rzs – cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 3 terapii w rzs: 1. etanerceptu z MTX, 2. etanerceptu, 3. MTX, po jednym roku (n = 682) i dwóch latach leczenia (n = 503) 	<ul style="list-style-type: none"> – wyższy odsetek ACR 20, 50 i 70 odpowiedzi i lepszy wskaźnik DAS w grupie leczonej etanerceptem i MTX – wyniki progresji zmian stawowych były najlepsze w grupie leczonej dwoma lekami
PREMIER [15]	<ul style="list-style-type: none"> – badanie u chorych we wczesnej fazie aktywnego rzs (n = 799) – cel: ocena skuteczności, zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów przez 104 tygodnie 3 terapii: adalimumabu z MTX, 2. adalimumabu, 3. MTX 	<ul style="list-style-type: none"> – przy terapii kombinowanej z MTX szybciej uzyskano odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się nadal po 104 tygodniach
COMET [13]	<ul style="list-style-type: none"> – badanie randomizowane, u chorych z umiarkowaną bądź zaawansowaną postacią rzs (n = 542) – cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 2 terapii w rzs: 1. etanerceptu z MTX, 2. MTX po 52 tygodniach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> – remisja objawów klinicznych i wyniki progresji zmian stawowych były najlepsze w grupie z terapią kombinowaną – działania niepożądane były porównywalne w obu grupach pacjentów
PRESERVE [14]	<ul style="list-style-type: none"> – badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, u chorych z aktywną postacią rzs (n = 602) – cel: porównanie 3 terapii w rzs: 1. etanerceptu 50 mg z MTX, 2. etanerceptu 25 mg z MTX, 3. MTX z placebo, po 88 tyg. leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> – lepszy efekt terapii kombinowanej (zarówno dla dawki etanerceptu 50 mg i 25 mg)

ACR 20, 50 i 70 – odsetek chorych, którzy uzyskują 20% (ACR 20), 50% (ACR 50) i 70% (ACR 70) poprawę, zgodnie z kryteriami opracowanymi przez American College of Rheumatology (ACR); DAS (Disease Activity Score) – międzynarodowa skala oceniająca aktywność stanu zapalnego w stawach

typu B i C, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej [1]. Ponadto wiadomo, że podanie kwasu foliowego redukuje toksyczność MTX (np. zmniejsza nudności i owrzodzenia błon śluzowych), a eliminacja alkoholu ogranicza działanie hepatotoksyczne MTX [1]. Za nefrotoksyczność MTX, przy dużych jego stężeniach, odpowiada działający 40-200 razy słabiej metabolit 7-OH MTX, który może wytrącać się w kanalikach nerkowych przy kwaśnym odczynie moczu. Alkaliczacja moczu i nawadnianie pacjenta skutecznie temu zapobiega [9]. Działania niepożądane MTX można także

zminimalizować zmieniając jego drogę podania, z doustnej na parenteralną (podskórną, domięśniową).

Przewaga podania podskórnego (*s.c.*) metotreksatu nad podaniem doustnym (*p.o.*) polega przede wszystkim na zwiększeniu skuteczności oraz redukcji działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności). Ponadto wzrost parenteralnej dawki MTX powoduje systematyczny wzrost stężenia leku we krwi, natomiast przy podaniu doustnym wyższych dawek (>15mg) na skutek wysycenia jelitowego transportera MTX – zwiększanie dawki nie zmienia liniowo oso-

czowego stężenia leku. Transporterem MTX w obrębie jelita jest przenośnik zredukowanych folianów RCC1, który uczestniczy także w transporcie MTX do wnętrza erytrocytów [17]. Podanie parenteralne leku pozwala ominąć zmienny osobniczo efekt pierwszego przejścia w wątrobie, który wpływa na duże różnice w biodostępności MTX po podaniu doustnym ($F_{p.o.}$). $F_{p.o.}$ może wynosić od 21 do 96% (tabela 3) [18], natomiast $F_{s.c.}$ – ok. 100% [10].

Tabela III. Parametry farmakokinetyczne (PK) metotreksatu [4,9,17]

Table III. Pharmacokinetic parameters (PK) of methotrexate [4,9,17]

Parametr PK	Wartość
$F_{p.o.}$	21 – 96%
$F_{s.c., i.m.}$	~ 100%
$t_{max, p.o.}$	1 – 3 h
$t_{max, i.m.}$	0,5 – 2 h
Wiązanie z białkami (albuminami)	50 – 70%
V_d	0,7 – 1,4 L/kg
$t_{0,5}$	6-15 h
Cl	44,9 – 146 ml/min/m ²

p.o. – podanie doustne; *i.m.* – podanie domięśniowe; *s.c.* – podanie podskórne; t_{max} – czas stężenia maksymalnego; V_d – objętość dystrybucji; $t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji; Cl – klirens całkowity; F – dostępność biologiczna

Tukova i wsp. porównywali biodostępność MTX po podaniu doustnym (w dawce 6,1-22,5 mg/m²)

i podskórnym (w dawce 8,8-28,6 mg/m²) u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) (n = 17). Autorzy badania potwierdzają mniejszą $F_{p.o.}$ w porównaniu do $F_{s.c.}$ i rekomendują podanie podskórne MTX w dawce ≥ 10 -15 mg/m² [19]. W badaniu wykonanym u dorosłych pacjentów z rzs (n = 15) wykazano, że dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest bardzo zmienna (wynosiła dla tej samej dawki MTX średnio 2/3 $F_{s.c.}$) i dlatego rekomendowano wyższe dawki MTX (≥ 25 mg/tydz.) po podaniu parenteralnym w celu zwiększenia efektywności leczenia [18]. Braun i wsp. dokonali natomiast istotnego dla klinicystów i pacjentów porównania skuteczności i bezpieczeństwa MTX po podaniu *p.o.* (n = 187) i *s.c.* (n = 188). Czas terapii metotreksatem wynosił 24 tygodnie. Wykazano w badaniu wyższą efektywność leczenia MTX po podaniu *s.c.* w porównaniu do *p.o.* Tolerancja leku była porównywalna w obu grupach [20].

Po podaniu *s.c.* stężenie leku jest bardziej stabilne i przewidywalne, ponadto generuje wyższe stężenie aktywnych metabolitów MTX (poliglutaminianów) w erytrocytach, co ostatecznie determinuje skuteczność leku. Według kilku Autorów zmiana drogi podania z doustnej na podskórną zwiększa skuteczność leczenia u części chorych, co wydłuża czas do zastosowania bardziej kosztownych terapii opartych na lekach biologicznych [21,22]. Podanie podskórne leku wiąże się jednak z koniecznością wykonywania iniekcji. W celu poprawy efektywności aplikacji leku opracowywane są nowoczesne ampułkostrzykawki, które umożliwiają samodzielne i prawidłowe podanie leku. Jedną z nich jest ampułkostrzykawka firmy

Tabela IV. Porównanie produktów leczniczych zawierających metotreksat w ampułkostrzykawkach [23]

Table IV. Comparison of drug products with methotrexate with autoinjector [23]

Produkt (podmiot odpowiedzialny)	Stężenie	Needle Guard (zabezpieczenie, które chroni przed przypadkowym skałeczeniem igłą)	Wymóg łączenia igły z ampułkostrzykawką przed podaniem	Dostępna wielkość opakowań
Ebetrexat (Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG)	20 mg/ml	BRAK	TAK	1 lub 4 ampułkostrzykawki
Metex (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH)	50 mg/ml	TAK	NIE	12 ampułkostrzykawek
Namaxir (Actavis Group PTC ehf.)	2,5mg/0,33ml -30mg/0,75ml	TAK	NIE	4 ampułkostrzykawki
Methofill (Accord Healthcare Ltd.)	50 mg/ml	TAK	NIE	1, 4 i 8 ampułkostrzykawek

Accord zawierająca roztwór metotreksatu w stężeniu 50 mg/ml (*Methofill*), która pozwala w wygodniejszy sposób podać lek niż dotychczas stosowane ampułkostrzykawkę przy jednocześnie większym profilu bezpieczeństwa dzięki większym uchwytom oraz systemowi *Needle Guard*. *Needle Guard* jest zabezpieczeniem, które chroni pacjenta przed przypadkowym skażeniem igłą i jest potwierdzeniem nowoczesności ampułkostrzykawkę. Porównanie obecnie dostępnych w obrocie lub refundowanych produktów leczniczych zawierających metotreksat w ampułkostrzykawkach na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) na dzień 09.09.2016 (źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>) przedstawiono w tabeli IV [23]. Dostępność roztworu metotreksatu w stężeniu 50 mg/ml w produkcie *Methofill* wynika z preferencji pacjentów oraz lekarzy. W badaniach Müller-Ladner i wsp. wykazano, że chorzy z rzs (n = 132) oraz leka-

rze chętniej wybierali metotreksat o stężeniu 50 mg/ml niż 10 mg/ml, co przede wszystkim wynikało z mniejszej objętości podawanego podskórnie roztworu. Tolerancja miejscowa po obu formułacjach była porównywalna, choć nieznacznie lepsza także po podaniu MTX 50 mg/ml [24].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą *Accord*.

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

- Świerkot J. Podskórne iniekcje metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007;45(6):407-14.
- Rólkowski K, Zaręba I, Malec S i wsp. Racjonalizacja farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Pol Przegl Nauk Zdrow.* 2014;2(39):149-52.
- Smolen JS, Landewé R i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
- Charakterystyka produktu leczniczego *Methofill*.
- Jarecka M, Borowicz P. Rekombinowane leki biologiczne w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Farm Pol.* 2009;65(8):540-8.
- <http://reumatologia.mp.pl/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow>
- Elert-Kopeć S, Tlustochowicz M, Załucka L, Kopeć G, Tlustochowicz W. Stężenie metotreksatu w erytrocytach a aktywność procesu chorobowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia.* 2013;51(5):370-4.
- Świerkot J, Ślęzak R. Znaczenie badań farmakogenetycznych w efektywności leczenia metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (część 1). *Postepy Hig Med Dosw. (online);* 2011;65:195-206.
- Adamska-Dyniewska H. *Terapia monitorowana.* Łódź: TTM; 1994.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS i wsp.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432-43.
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V i wsp.; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063-74.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP i wsp.; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675-81.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S i wsp. 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):375-82.
- Smolen JS, Nash P, Durez P i wsp. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.

15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF i wsp. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
16. Detert J, Bastian H, Listing J i wsp. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844-50.
17. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27-32.
18. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):645-8.
19. Tuková J, Chládek J, Nemcová D i wsp.. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous dministration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1047-53.
20. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P i wsp.; 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(1):73-81.
21. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M i wsp. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. *Adv Ther.* 2016;33(3):369-78.
22. Müller RB, von Kempis J, Haile SR i wsp. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):28-34.
23. <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl>
24. Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jürgens J i wsp.; MC-MTX.10/RH Study Group. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2010;4:15-22.