

Metotreksat w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit

Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease

Anna Dziurkowska-Marek, Tomasz Marek

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (4): 225–233

DOI: 10.5114/pg.2011.24305

Słowa kluczowe: choroby zapalne jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, metotreksat.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, methotrexate.

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Dziurkowska-Marek, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 44 01/798 842 262, faks: +48 32 789 44 02, e-mail: tomasz.a.marek@gmail.com

Streszczenie

Leczenie immunosupresyjne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ) jest istotną, a często najważniejszą składową terapii. Glikokortykosteroidy ze względu na działania niepożądane nie powinny być stosowane przewlekłe, a poza tym u części chorych nie są skuteczne. Kolejną grupą leków immunosupresyjnych są analogi puryn (azatiopryna i 6-merkaptopuryna) – podstawowe leki u większości osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z postacią steroidozależną lub steroido-oporną tej choroby. U ok. 20% chorych leki te nie są jednak skuteczne, a u podobnego odsetka występują działania niepożądane prowadzące do ich odstawienia. U chorych tych zwykle rozważa się leczenie biologiczne lub chirurgiczne, rzadko bierze się pod uwagę trzecią opcję leczenia immunosupresyjnego – terapię metotreksatem. Lek ten, dość szeroko stosowany od wielu lat w ciężkich postaciach reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy, w gastroenterologii wykorzystuje się stosunkowo rzadko. W niniejszym opracowaniu omówiono mechanizmy działania, dawkowanie i bezpieczeństwo leku oraz przedstawiono dotychczasowe jego zastosowania u osób z NChZJ.

Wprowadzenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), a zwłaszcza choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) – często wymagają leczenia immunosupresyjnego. Zwykle jako pierwsze leki włącza się glikokortykosteroidy (GKS), działające szybko i u większości chorych skutecznie. Ze względu na działania niepożądane nie nadają się one jednak do leczenia przewlekłego, poza tym istnieje grupa osób, które na te leki nie reagują bądź przy próbie

Abstract

Immunosuppressive treatment in inflammatory bowel disease (IBD) is an important and often the fundamental part of therapy. Glucocorticoids should not be used in long-term treatment because of their side effects and, otherwise, poor efficiency in a subgroup of patients. Purine analogues (azathioprine and 6-mercaptopurine) comprise another group of immunosuppressive drugs. They are the principal drugs in the majority of patients with Crohn's disease and steroid-dependent or steroid-resistant patients with ulcerative colitis. However, in about 20% of IBD patients purine analogues are ineffective and in a similar percentage of patients they are responsible for side-effects, leading to withdrawal of treatment. Biological therapy or surgery is usually considered in these patients, not commonly taking into account the third option of immunosuppressive treatment – methotrexate (MTX). This drug, widely used for many years in patients with severe rheumatoid arthritis and psoriasis, is relatively seldom used in gastroenterology. This paper discusses mechanisms of action of MTX, its dosage and safety of treatment and presents the results of its use in patients with IBD.

zmniejszania dawki dochodzi u nich do nawrotów choroby. Dlatego u większości osób z ChLC oraz WZJG, u których stwierdza się steroidooporność lub steroidozależność, lekami z wyboru są analogi puryn – azatiopryna (AZA) i jej metabolit – 6-merkaptopuryna (6MP). Leki te u osób z NChZJ zwykle są skuteczne i dobrze tolerowane, choć trzeba pamiętać, że ich działanie terapeutyczne pojawia się dopiero po 8–12 tyg. leczenia, a wg niektórych autorów nawet później [1]. Niestety, u części chorych (wg niektórych zestawień nawet u 20–40%) leki te są nieskuteczne lub powodują wystąpienie

działań niepożądanych (nudności, wymioty, uszkodzenie wątroby, szpiku, zapalenie trzustki) prowadzących do przerwania leczenia [2, 3]. U tych chorych można rozważyć kilka terapii alternatywnych. Jedną z nich jest leczenie biologiczne, które okazuje się jednak stosunkowo kosztowne i w Polsce, mimo wdrożenia programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia, dostęp do niego nie jest optymalny. Leczenie operacyjne jest trudno akceptowalne przez chorych, zwłaszcza jeśli wskazaniem bywa oporność na leki. Kolejną opcją terapeutyczną jest zastosowanie metotreksatu (MTX). W Polsce taką możliwość w przebiegu NChZJ bierze się pod uwagę bardzo rzadko – wg danych z Krajowego Rejestru Choroby Crohna z maja 2010 r. MTX stosuje się jedynie u 1,7% osób z ChLC. Wydaje się, że znajomość tego leku, jego dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, działań niepożądanych i ich monitorowania oraz dotychczas obserwowanej skuteczności w leczeniu osób z NChZJ wśród polskich gastroenterologów jest niewielka. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie tych zagadnień.

Historia

Metotreksat, będący pochodną aminopteryny, został zsyntetyzowany pod koniec lat 40. ubiegłego wieku podczas badań nad leczeniem ostrej białaczki. Wkrótce zastosowano go w terapii wielu innych nowotworów. Podczas stosowania aminopteryny i MTX w onkologii zaobserwowano łagodniejszy przebieg niektórych chorób współistniejących, takich jak łuszczyca czy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Spowodowało to szybkie wprowadzenie tych leków do praktyki dermatologicznej i reumatologicznej – MTX stał się podstawowym lekiem systemowym w łuszczyce o ciężkim przebiegu oraz jednym z tzw. leków modyfikujących przebieg choroby w RZS [2]. Skuteczność MTX w innych chorobach autoimmunologicznych doprowadziła w 1989 r. do zastosowania go w NChZJ [4].

Mechanizm działania

Metotreksat należy do grupy antymetabolitów. Jego budowa przestrzenna jest podobna do kwasu foliowego. Podawany w dużych dawkach (od 30 mg/m² p.c. codziennie przez 5 dni, do maksymalnych dawek 6–8 g/m² p.c., a wyjątkowo 30 g/m² p.c. podawanych dokanałowo) w leczeniu nowotworów działa antyproliferacyjnie i cytotoksycznie poprzez kompetycyjne hamowanie reduktazy dihydrofolianowej (DHFR), do której ma powinowactwo wielokrotnie większe niż kwas foliowy. Reduktaza dihydrofolianowa katalizuje konwersję dihydrofolianów do tetrahydrofolianów, które są niezbędne do syntezy DNA, RNA i białek. Metotreksat działa więc

cytotoksycznie na komórki będące w fazie S cyklu komórkowego. Działanie małych dawek tego leku stosowanych w chorobach zapalnych opiera się prawdopodobnie na innym mechanizmie. Nie wykazuje on wówczas efektu antyproliferacyjnego i cytotoksycznego, działając immunomodulacyjnie i przeciwzapalnie. Powoduje hamowanie aktywności enzymów zależnych od kwasu foliowego, czego efektem jest wzrost uwalniania adenozyliny, a następnie, poprzez jej przyłączenie do specyficznych receptorów neutrofilów, hamowanie stresu oksydacyjnego oraz produkcji cytokin prozapalnych i eikozanoidów [czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i leukotrienu-B4]. Działając poprzez monocyty i makrofagi, MTX hamuje produkcję TNF- α oraz prozapalnych interleukin 6 i 8 (IL-6 i IL-8) i jednocześnie pobudza syntezę działającej przeciwzapalnie IL-10 oraz antagonisty receptora IL-1 [1, 5]. Innym prawdopodobnym mechanizmem przeciwzapalnego działania MTX jest zapobieganie aktywacji i nasilenie apoptozy aktywowanych limfocytów T [6] oraz hamowanie ekspresji cząsteczek przylegania na komórkach śródbłonna (E-selektyny i VCAM-1), prowadzące do osłabienia chemotaksji neutrofilów [1, 2, 5]. Leki, które podobnie jak MTX ingerują w metabolizm kwasu foliowego (np. kotrimoksazol), mogą nasilać toksyczność MTX i nie powinny być jednocześnie stosowane.

Farmakokinetyka i dawkowanie

Na polskim rynku lek dostępny jest w postaci koncentratów do sporządzania infuzji (w dużych, „onkologicznych” dawkach), roztworów do wstrzykiwań 10 mg/1 ml i 50 mg/5 ml, tabletek w dawkach 2,5 mg, 5,0 mg i 10,0 mg oraz ampułkostrzykawek w dawkach 7,5 mg, 10,0 mg, 15,0 mg, 20,0 mg i 25,0 mg. Ta ostatnia postać leku jest trudno dostępna i droga. Dawki stosowane w leczeniu chorób zapalnych są mniejsze niż w nowotworach. Te tzw. małe dawki mieszczą się w granicach od 7,5 mg/tydz. do 40 mg/tydz., choć w leczeniu NChZJ ich zakres mieści się zwykle pomiędzy 15 mg/tydz. a 25 mg/tydz. Lek podaje się najczęściej metodą wstrzyknięć domięśniowych lub podskórnych albo doustnie, podczas gdy w onkologii stosuje się go także dokanałowo lub dożylnie. Biodostępność MTX po podaniu pozajelitowym jest wysoka i nie różni się znacząco w zależności od metody aplikowania. Po przyjęciu doustnym biodostępność jest mniejsza i bardziej zmienna niż po pozajelitowym; zmniejsza się ona wraz ze zwiększaniem dawki – prawdopodobnie przyczyną tego zjawiska jest wysycenie mechanizmów transportu. Wysoką biodostępność wykazują dawki doustne do 15 mg/tydz., dawki większe – wyraźnie mniejszą [1, 2]. Mimo gorszej biodostępności doustna droga podania leku ma wiele zalet. Jest tańsza i wygodniejsza – nie

wymaga cotygodniowych wizyt w gabinecie zabiegowym oraz pozbawiona jest ryzyka rozwoju powikłań częstych wstrzyknięć, zwłaszcza domięśniowych.

Przeprowadzono kilka badań farmakodynamicznych porównujących biodostępność leku podawanego różnymi drogami i w różnej formie, a także dawek dzielonych [7–11]. Hoekstra i wsp. porównali biodostępność MTX (średnio 30 mg/tydz.) podawanego chorym na RZS doustnie i podskórnie. Średnia biodostępność względna po podaniu doustnym wyniosła 0,64 (zakres 0,21–0,96) w porównaniu z dawką podskórną [7]. Ta sama grupa badaczy stwierdziła, że biodostępność MTX podanego doustnie w dawce podzielonej (2 × 1/2 dawki jednorazowej w odstępie 8 godz.) była znamiennej wyższa (0,90) niż biodostępność dawki pojedynczej (0,76) [8]. Moshkowitz i wsp. nie znaleźli różnic dotyczących biodostępności MTX podanego w dawce doustnej 12,5 mg/tydz. w grupie 9 osób z NChZJ (5 z ChLC i 4 z WZJG) w porównaniu z 6 chorymi bez patologii jelitowej (RZS) [10]. Kurnik i wsp., porównując MTX stosowany w dawce 12,5–25 mg/tydz. podskórnie i doustnie u 10 osób z ChLC, w modelu krzyżowym, ocenili natomiast, że biodostępność po podaniu doustnym w porównaniu z podskórnym jest na tyle zmienna, że należy rozważyć ustalanie dawek doustnych na podstawie indywidualnych badań farmakokinetycznych [11].

Wydaje się więc, że konieczne są dalsze badania biodostępności MTX u osób z NChZJ, zanim będzie można ustalić jednoznaczne i pewne rekomendacje dotyczące sposobu podawania leku.

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki w postaci niezmienionej. Leki, których wydalanie interferuje z wydalaniem MTX (kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne), mogą zwiększyć stężenie i toksyczność MTX. Podobnie toksyczność leku zwiększa niewydolność nerek.

Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania

Toksyczność małych dawek MTX jest niewielka. Zależy ona nie tyle od dawki tygodniowej leku, ile przede wszystkim (zwłaszcza w odniesieniu do uszkodzenia wątroby) od dawki skumulowanej. Innymi czynnikami mogącymi modyfikować toksyczność MTX są choroby współistniejące i jednocześnie stosowane leki (wspomniani powyżej kotrimoksazol oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy, penicyliny i probenecyd).

Ocenia się, że wycofanie leku konieczne jest u ok. 10% chorych, a więc rzadziej niż w trakcie leczenia analogami puryn [1, 5]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – nudności i wymioty, biegunka, ból, wzdęcie

brzucha oraz uszkodzenie wątroby (zwykle wzrost aktywności aminotransferaz). Do innych objawów ubocznych zalicza się supresję szpiku kostnego, najczęściej odwracalną (u ok. 5–20% chorych), śródmiąższowe zapalenie płuc, infekcje i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego [1, 5]. Ryzyko uszkodzenia szpiku jest zwiększone u osób z niewydolnością nerek oraz niedoborem kwasu foliowego. Śródmiąższowe zapalenie płuc stwierdza się u mniej niż 5% chorych, a jego wystąpienie wiąże się z mechanizmami immunologicznymi. Może się ono rozwinąć już po pierwszej dawce leku bądź w dowolnym późniejszym momencie i wymaga różnicowania z zapaleniem płuc o podłożu zakaźnym. Pojawienie się kaszlu lub duszności nakazuje szybką diagnostykę – badanie radiologiczne klatki piersiowej, czynnościowe testy układu oddechowego z oceną dyfuzji dwutlenku węgla, a przede wszystkim odstawienie leku bez prób jego ponownego włączenia [1, 5]. Wśród infekcji przeważają zakażenia górnych dróg oddechowych typowymi drobnoustrojami, a wśród zakażeń oportunistycznych zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (często dotyczące także jamy ustnej). Stwierdzano zwiększoną częstość występowania chorób limfoproliferacyjnych, ale poza tym nie obserwowano zwiększonej zachorowalności na nowotwory.

Najwięcej obaw budzi potencjalna hepatotoksyczność leku. Ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu podobnych dawek jest prawdopodobnie większe u chorych na łuszczycę niż w przypadku RZS czy NChZJ. Do czynników zwiększających ryzyko uszkodzenia wątroby po MTX, oprócz choroby wątroby w wywiadzie, zalicza się: cukrzycę, otyłość, hiperlipidemię, nadużywanie alkoholu oraz jednoczesne stosowanie innych potencjalnie hepatotoksycznych leków [5, 12, 13].

W początkowym okresie stosowania leku ryzyko zwłóknienia i marskości wątroby u chorych na łuszczycę leczonych MTX oceniano na ok. 25% [12]. Wytyczne dotyczące monitorowania leczenia MTX w łuszczycy zalecały wówczas wykonywanie biopsji wątroby po podaniu skumulowanej dawki 1,5 g i kolejnych biopsji po każdej następnej dawce 1,5 g [12, 14]. Zalecenia reumatologiczne uzależniały natomiast konieczność wykonania biopsji wątroby nie od podanej dawki, ale od wyników badań laboratoryjnych (powtarzającej się kilkukrotnie wyżki aktywności AST bądź zmniejszenia stężenia albuminy w warunkach remisji RZS) [15]. Nasilenie zmian w biopsji wątroby podczas terapii MTX ocenia się najczęściej w skali zaproponowanej przez Roenigka i wsp. (tab. I) [12]. W ostatnich latach ryzyko uszkodzenia wątroby po leczeniu MTX ocenia się jako znacznie mniejsze i kwestionuje konieczność wczesnego lub powtarzanego wykonywania biopsji wątroby [14, 16]. Aithal i wsp. u 66 chorych na łuszczycę leczonych śred-

Tabela I. Klasyfikacja zmian w biopsji wątroby spowodowanych stosowaniem MTX wg Roenigka i wsp. [12]
Table I. Classification of methotrexate-induced liver biopsy findings according to Roenigk et al. [12]

Stopień	Opis
I	obraz prawidłowy; stłuszczenie niewielkiego stopnia; niewielkiego stopnia anizonukleozę; niewielkiego stopnia zmiany zapalne w przestrzeniach wrotnych
II	stłuszczenie w stopniu umiarkowanym lub ciężkim; anizonukleozę w stopniu umiarkowanym lub ciężkim; poszerzenie przestrzeni wrotnych; zmiany zapalne i martwicze w obrębie przestrzeni wrotnych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim
IIIA	włóknienie niewielkiego stopnia (włóknienie przestrzeni wrotnych w tym przypadku oznacza tworzenie przegród włóknistych rozprzestrzeniających się na obszar zrazików; niewielkie poszerzenie przestrzeni wrotnych bez przerwania blaszki granicznej zrazików lub tworzenia przegród nie jest podstawą kwalifikacji do stopnia III)
IIIB	włóknienie umiarkowanego lub dużego stopnia
IV	marskość (konieczne jest wykazanie obecności guzków regeneracyjnych i włóknienia przęsłowego)

nio przez ponad 5 lat ocenili ryzyko zaawansowanego włóknienia na 2,6% po zastosowaniu dawki skumulowanej 3,0–4,5 g i 8% po zastosowaniu dawki skumulowanej 5,0–6,0 g [14]. Lindsay i wsp. u 54 osób z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych MTX przez średnio 7 lat (średnia dawka skumulowana 4,4 g) nie stwierdzili żadnego przypadku zaawansowanego zwłóknienia wątroby. Łagodne włóknienie (stopień IIIA w skali Roenigka) stwierdzono u 20% chorych; u większości z nich obecne były dodatkowe, omówione powyżej, czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby [16]. Z tego też powodu najnowsze wytyczne reumatologiczne zakładają wykonywanie biopsji wątroby u chorych bez dodatkowych czynników ryzyka jedynie przy przetrwałym zwiększeniu aktywności aminotransferaz 2–3 razy powyżej normy [17], a wytyczne dermatologiczne rozwiązanie biopsji po osiągnięciu skumulowanej dawki leku 3,5–4,0 g [13].

W pierwszej pracy na temat hepatotoksyczności MTX w NChZJ ocenie poddano 32 chorych, u których w czasie leczenia trwającego ponad 2 lata podano średnią skumulowaną dawkę 2,6 g (zakres 1,5–5,4 g). U 20 chorych wykonano biopsję wątroby; zaawansowane zmiany (stopień IIIB wg Roenigka) stwierdzono tylko u 1 chorego [18]. W 2010 r. Fournier i wsp. ocenili laboratoryjne parametry funkcji wątroby u 87 osób z NChZJ leczonych MTX przez 80 tyg., ze średnią skumulowaną dawką leku 1,8 g (43% chorych > 1,5 g). Spośród 77% chorych, u których wyjściowe aktywności enzymów wątrobowych były prawidłowe, odchylenia w badaniach kontrolnych pojawiły się u 24%, ale u połowy z nich obecne były inne czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby. Metotreksat odstawiono z powodu hepatotoksyczności jedynie u 1,5% chorych z prawidłowymi i 15% z nieprawidłowymi wynikami badań przed leczeniem. Co ciekawe, u 88% osób, u których nieprawidłowe wyniki badań pojawiły się po zastosowaniu MTX, i u 45% badanych, u których były one nieprawidłowe przed włączeniem leku, doszło w trakcie leczenia do normalizacji wyników.

U 11 z 37 chorych, którzy otrzymali powyżej 1,5 g MTX, wykonano biopsję wątroby, stwierdzając zmiany bardziej zaawansowane (stopień II i IIIA w skali Roenigka) w zaledwie 2 przypadkach [19]. W świetle powyższych danych przedstawiających małą częstość występowania istotnego zwłóknienia wątroby po leczeniu małymi dawkami MTX wydaje się, że biopsja wątroby u tych chorych nie powinna być wykonywana rutynowo. Jednocześnie proponuje się monitorowanie włóknienia metodami nieinwazyjnymi. Algorytmy będące kombinacją surowicznych stężeń N-końcowego peptydu prokolagenu III, kwasu hialuronowego i tkankowego inhibitora metaloproteiny macierzy typu I (np. Enhanced Liver Fibrosis, ELF-test) identyfikują obecność włóknienia z wysoką czułością i wartością prognostyczną wyniku ujemnego. Być może pewną wartość będą miały badania obrazowe, wśród których wymienia się dynamiczną scyntyografię wątrobową, spektroskopię rezonansu magnetycznego oraz, ostatnio, elastometrię (elastografię ultrasonograficzną) [20, 21].

Z działań niepożądanych u 465 osób z NChZJ leczonych MTX (z 12 badań) przeważały nudności i wymioty (22% chorych) oraz infekcje (13%). Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, leukopenię oraz śródmiąższowe zapalenie płuc stwierdzono odpowiednio u 7,5%, 1,5% i 0,5% chorych. Lek odstawiono u 10,5% osób, głównie z powodu nudności i wymiotów (3,4%) oraz uszkodzenia wątroby (2,2%) [1].

Podsumowując, można stwierdzić, że choć działań niepożądanych MTX może być wiele, dotyczą one niewielkiej części chorych, a większość z nich ma charakter przemijający i ustępuje podczas kontynuowania leczenia lub po zmniejszeniu dawki leku. U chorych z wymienionymi wyżej czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby należy unikać stosowania MTX.

Obserwowano, że suplementacja kwasem foliowym zmniejsza liczbę działań niepożądanych [23]. Dotyczy to jednak tylko objawów ze strony przewodu pokarmowego, zmian zapalnych błony śluzowej i mielotoksyczności,

nie wpływając na inne objawy (szczególnie hepatotoksyczność i śródmiąższowe zapalenie płuc) [1]. Proponowane są różne dawki: od jednorazowej 5 mg/tydz. 48 godz. po podaniu MTX, do 2 takich dawek 24 godz. i 48 godz. po podaniu leku [1]. W Stanach Zjednoczonych powszechnie stosuje się dawki 1–5 mg/dobę [1]. Sugeruje się jednak możliwość zmniejszenia skuteczności MTX przy jednoczesnym stosowaniu dużych dawek kwasu foliowego [24].

Metotreksat działa poronnie i teratogennie – należy do kategorii X wg Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), a zatem jego stosowanie w ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane. Konieczne jest także odstawienie leku przed planowaną ciążą – przerwa w leczeniu powinna wynosić przynajmniej 6 mies. u obu płci. Metotreksat jest także przeciwwskazany podczas karmienia piersią [1].

Monitorowanie leczenia

Ocenia się, że średni czas wystąpienia uszkodzenia wątroby wynosi 6 mies., trombocytopenii 9 mies., a neutropenii 17 mies. od początku leczenia. Śródmiąższowe zapalenie płuc pojawia się średnio po 3 mies., choć jak wspomniano, może wystąpić już po pierwszej dawce [1]. Późne wystąpienie niektórych objawów nakazuje ścisłe monitorowanie stosowania leku, zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne, przez cały czas terapii. Do objawów, na które należy zwrócić szczególną uwagę, należą: duszność, objawy infekcji, skazy krwotocznej oraz powiększenie węzłów chłonnych. Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych powinno obejmować morfologię krwi z rozmazem, parametry funkcji wątroby i stężenie kreatyniny. Czas wykonania tych badań nie jest ściśle i jednoznacznie zdefiniowany. Najczęściej zaleca się badania (poza wyjściowymi – przed włączeniem leku) co tydzień lub 2 tyg. w ciągu pierwszego miesiąca, później co miesiąc lub 2 mies. [1, 5]. Wytyczne British Society of Gastroenterology zalecają badanie morfologii krwi i parametrów funkcji wątroby co miesiąc [22].

Wyniki zastosowania metotreksatu w leczeniu chorób zapalnych jelit

Większość prac oryginalnych dotyczących zastosowania MTX u osób z NChZJ zebrano w tabeli II. Dwie pierwsze publikacje na temat zastosowania MTX w leczeniu chorób zapalnych jelit były badaniami obserwacyjnymi, przeprowadzonymi w małych grupach chorych. Kozarek i wsp. podawali MTX domięśniowo w dawce 25 mg/tydz. przez 12 tyg., a następnie doustnie w zredukowanych dawkach 21 chorym (14 z ChLC i 7 z WZJG, w większości ze steroidooporną postacią choroby). Określono skuteczność leku, którą wyrażono jako redukcję wartości zmodyfikowanego wskaźnika aktyw-

ności ChLC (*Crohn's Disease Activity Index* – CDAI) z 13,3 do 5,4 ($p = 0,0001$) i analogicznego wskaźnika dla WZJG (*Ulcerative Colitis Activity Index* – UCAI) z 13,3 do 6,3 ($p = 0,007$). Drugim parametrem oceny było zmniejszenie dobowej dawki prednizonu: z 21 mg do 6 mg ($p = 0,006$) u pacjentów z ChLC i z 39 mg/dobę do 13 mg/dobę ($p = 0,01$) u osób z WZJG. U części pacjentów z ChLC obserwowano także poprawę obrazu endoskopowego i histologicznego. Działania niepożądane były nieliczne, łagodne i przemijające [4]. Z kolei Baron i wsp. zaprezentowali wyniki leczenia 19 osób ze steroidooporną bądź steroidozależną NChZJ (11 ChLC, 8 WZJG) MTX podawanym doustnie przez 18 tyg. w dawce zwiększanej od 2,5 mg/tydz. do 15 mg/tydz. Podstawowym kryterium oceny skuteczności leczenia była możliwość odstawienia lub zmniejszenia dawki kortykosteroidów. U 6 z 11 osób z ChLC uzyskano odpowiedź (całkowitą u 2, częściową u 4), a średnia redukcja dawki prednizonu była znamienna statystycznie (z 37 mg/dobę do 8 mg/dobę, $p = 0,02$). Nie uzyskano natomiast znamiennej poprawy CDAI. W grupie osób z WZJG wyniki były gorsze, ponieważ u żadnego z nich nie udało się odstawić kortykosteroidów, a odpowiedź częściową uzyskano u 3 z 8 chorych [25].

W latach 1995–2000 opublikowano 6 wieloośrodkowych, kontrolowanych badań z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z placebo, oceniających skuteczność MTX w NChZJ (4 w ChLC, 1 w WZJG, 1 w obu chorobach) [26–31]. W 1995 r. Feagan i wsp. porównali zastosowanie MTX w dawce 25 mg/tydz. przez 16 tyg. z placebo (z randomizacją 2 : 1) u 141 osób z aktywną postacią ChLC. Kliniczną remisję (CDAI ≤ 150 pkt) uzyskano u 39% chorych otrzymujących MTX i 19% osób przyjmujących placebo (ryzyko względne, *relative risk* – RR 1,95; 95-procentowy przedział ufności, 95% *confidential interval* – CI 1,1–3,5, $p = 0,025$); z mniejszymi wartościami CDAI (162 wobec 204) w grupie leczonej MTX. Terapię MTX przerwano u 17% badanych (w większości z powodu bezobjawowej zwyczajności aktywności aminotransferaz) [26]. Ta sama grupa badaczy w 2000 r. oceniła w podobny metodologicznie sposób skuteczność MTX podawanego domięśniowo w podtrzymywaniu remisji ChLC. Chorym, którzy po trwającym do 24 tyg. leczeniu MTX w dawce 25 mg/tydz. uzyskali remisję, podawano ten lek w dawce 15 mg/tydz. lub placebo, bez dodatkowego leczenia. Wśród 40 chorych, którzy otrzymali MTX, 26 (65%) pozostawało w 40. tygodniu terapii w remisji w porównaniu z 14 chorymi (39%) przyjmującymi placebo ($p = 0,04$). Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych leczenia [27]. W latach 1996 i 1997 izraelska grupa badaczy (Oren i wsp.) opublikowała 2 badania. W pierwszym z nich, wieloośrodkowym, oceniono 67 osób z WZJG, u których

Tabela II. Publikacje oryginalne na temat zastosowania MTX w chorobach zapalnych jelit**Table II.** Original papers on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease

Pierwszy autor, cytowanie	Rok	Choroba	Liczba chorych	Typ badania	Droga podania	Dawka [mg/tydz.]	Wyniki (uwagi)
Kozarek [4]	1989	ChLC/WZJG	21	PRO	IM → PO	25,0 → 7,5	skuteczny (odpowiedź 76%)
Baron [25]	1993	ChLC/WZJG	19	PRO	PO	15,0	częściowo skuteczny (odpowiedź 47%)
Feagan [26]	1995	ChLC	141	RAND	IM	25,0	skuteczny w indukcji remisji (MTX > PLC)
Oren [28]	1996	WZJG	67	RAND	PO	12,5	nieskuteczny (MTX = PLC)
Oren [29]	1997	ChLC	84	RAND	PO	12,5	nieskuteczny (MTX = 6MP = PLC)
Arora [30]	1999	ChLC	33	RAND	PO	15,0–22,5	tendencja w kierunku skuteczności
Feagan [27]	2000	ChLC	76	RAND	IM	25,0 → 15,0	skuteczny w podtrzymaniu remisji (MTX > PLC)
Mate-Jimenez [31]	2000	ChLC/WZJG	72	RAND	PO	15,0	skuteczny (6MP = MTX > ASA)
Lémann [32]	2000	ChLC	41	PRO	IM → PO	25,0 → 7,5	skuteczny (remisja 84%, 52% po 3 latach)
Fraser [35]	2002	ChLC/WZJG	70	RET	PO ~90%	20,0 (10,0–25,0)	skuteczny (remisja 62%, 51% po 3 latach)
Soon [36]	2004	ChLC/WZJG	72	RET	PO ~90%	18,2 (5,0–30,0)	częściowo skuteczny (odpowiedź 41%, MTX = MTX + AZA)
Cummings [24]	2005	WZJG	50	RET	PO	19,9 (10,0–40,0)	skuteczny (odpowiedź dobra 54%, częściowa 18%)
Hayee [33]	2006	ChLC	24	RET	IM	25,0 → 15,0	skuteczny (remisja 79%)
Schröder [34]	2006	ChLC	19	PRO	IV → PO	20,0	tendencja w kierunku skuteczności (MTX + IFX > IFX)
Charpignon [37]	2008	ChLC	35	PRO	IM	25,0 → 15,0	skuteczny (odpowiedź 90%, 51% po 2 latach)
Wahed [3]	2009	ChLC/WZJG	131	RET	PO/IM	25,0 → 15,0	skuteczny (odpowiedź 61% ChLC, 69% WZJG)
Weiss [38]	2009	ChLC	25	RET	IM/PO	12,5/m ² (9,0–21,5)	skuteczny u dzieci (odpowiedź 88%, remisja 64%)
Parker [22]	2010	ChLC	37	RET	PO ~95%	20,0 (15,0–25,0)	skuteczny (odpowiedź 78%)

ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna, WZJG – wrzodzące zapalenie jelita grubego, PRO – badanie obserwacyjne, prospektywne, RAND – badanie z randomizacją, RET – badanie retrospektywne, IM – domięśniowo, PO – doustnie, IV – dożylnie, → zmiana drogi podania lub dawki leku, MTX – metotreksat, PLC – placebo, 6MP – 6-merkaptopuryna, ASA – kwas 5-aminosalicylowy, AZA – azatiopryna, IFX – infliksymab, > – skuteczniejszy niż, = – tak samo skuteczny, + – kombinacja leków

przez co najmniej 4 mies. w poprzedzającym roku stosowano bez istotnej poprawy glikokortykosteroidy (GKS) lub leki immunosupresyjne. Metotreksat w tym badaniu podawano przez 9 mies. doustnie w stosunkowo małej dawce 12,5 mg/tydz. Wyniki leczenia 30 chorych otrzymujących MTX i 37 chorych z grupy przyjmującej placebo nie różniły się znamienne, z nieco gorszymi wynikami w grupie osób otrzymujących MTX (odsetek remisji 47% wobec 49%, nawrót odpowiednio 64% i 44%). Lek oceniono jako nieskuteczny [28]. Należy jednak podkreślić, że MTX podawano w dawce mniejszej niż w pozostałych omawianych badaniach. Rok później ta sama grupa porównała skuteczność 3 leków: MTX (12,5 mg/tydz. doustnie), 6MP (50 mg/dobę) i placebo, stosowanych przez 9 mies. u 84 osób z ChLC. Nie stwier-

dzono znamienych różnic pomiędzy tymi grupami co do odsetka chorych uzyskujących remisję lub mających nawrót choroby, a także konieczności stosowania GKS. Zaobserwowano natomiast znamienne przewagę MTX w zakresie zmniejszenia dawki GKS, poprawy ogólnego samopoczucia i zmniejszenia dolegliwości bólowych [29]. Kolejne kontrolowane badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z placebo, oceniające stosowanie MTX u osób z ChLC opublikowali Arora i wsp. w 1999 r. Do badania włączono 33 chorych nieskutecznie leczonych 6MP, którym podawano MTX w dawce 15–22,5 mg/tydz. przez rok lub do wystąpienia nawrotu choroby. Wadą badania była mała liczebność grup (13 i 15 chorych poddanych końcowej analizie). Zaobserwowano jedynie tendencję wskazują-

cą na przewagę MTX: nawrót choroby miało 6 z 13 chorych (46%) w grupie osób przyjmujących MTX wobec 12 z 15 (80%) w grupie osób otrzymujących placebo. Niestety, stwierdzono także nieznamienną statystycznie tendencję do występowania istotnych działań niepożądanych leczenia (u 3 z 13 chorych przyjmujących MTX wobec 0 w grupie osób otrzymujących placebo) [30]. Ostatnim badaniem z randomizacją porównującym skuteczność 30-tygodniowego leczenia w 3 grupach chorych ze steroidozależną postacią NChZJ (34 z WZJG i 38 z ChLC) było badanie Mate-Jimenez i wsp. Zastosowano w nim MTX doustnie w dawce 15 mg/tydz., 6MP w dawce 1,5 mg/kg m.c./dobę i kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) w dawce 3,0 g/dobę. Najlepsze efekty uzyskano w grupie chorych leczonych 6MP: remisję osiągnięto u 79% osób z WZJG i 94% z ChLC oraz jej podtrzymanie u 64% osób z WZJG i 53% osób z ChLC. Odpowiednie wartości dla MTX wynosiły: 58%, 80%, 14% i 67%, oraz dla 5-ASA: 25%, 14%, 0% i 0%. Istotne działania niepożądane obserwowano z podobną częstością po 6MP (13%) i po MTX (12%), nie stwierdzono ich po zastosowaniu 5-ASA. Za leki skuteczne w uzyskaniu i podtrzymywaniu remisji w steroidozależnej NChZJ uznano zarówno 6MP, jak i MTX [31].

Na uwagę zasługuje jeszcze kilka prospektywnych badań obserwacyjnych. Lemann i wsp. ocenili skuteczność i toksyczność długoterminowej terapii MTX u 41 osób z ChLC, które po wcześniejszym, przynajmniej 6-miesięcznym leczeniu uzyskały remisję choroby. Lek ten stosowano średnio przez 18 mies. (zakres 7–59 mies.). Prawdopodobieństwo zaostrzenia schorzenia oceniono na 29%, 41% i 48% odpowiednio w 1., 2. i 3. roku leczenia. Działania niepożądane obserwowano u 24 chorych, a u 5 z nich z tego powodu odstawiono leczenie [32]. W 2006 r. opublikowano pilotażowe badanie oceniające skuteczność terapii kombinowanej MTX z infliksymabem (IFX). Mała grupa chorych (19 osób) nie pozwoliła na uzyskanie znamienności statystycznej, ale jeśli do IFX podanego 2-krotnie w odstępie 2 tyg. dodano MTX w dawce 20 mg/tydz. (pierwsze 6 dawek we wlewie *i.v.*, następne doustnie), uzyskano wyraźnie lepsze wyniki. Wśród 13 chorych, którzy zakończyli obserwację, kliniczną remisję uzyskano u 5 z 7 osób stosujących terapię kombinowaną i u 2 z 6 otrzymujących IFX w monoterapii, a czas uzyskania remisji wynosił odpowiednio 2 tyg. i 18 tyg. Także dawka GKS w grupie pierwszej była mniejsza. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności było również nieznacznie częstsze w grupie otrzymującej dodatkowo MTX (4 z 11 chorych wobec 2 z 8 chorych leczonych samym IFX) [34].

Opublikowano również wiele badań retrospektywnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MTX w NChZJ [3, 22, 24, 35–38]. Oceniano w nich

zwykle niejednorodne grupy chorych – zarówno z ChLC, jak i WZJG, a lek podawano w różnych dawkach i w różnej postaci (głównie doustnie, w średniej dawce ok. 20 mg/tydz.). Fraser i wsp. stwierdzili, że MTX jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji w NChZJ, ale po jego odstawieniu szybko dochodzi do nawrotu choroby (po 18 mies. od zaprzestania leczenia w remisji pozostawało jedynie 16% chorych) [35]. Soon i wsp. opisali poprawę dotyczącą przetok u 44% osób z ChLC; stwierdzili jednocześnie, że terapia kombinowana z AZA nie ma przewagi nad monoterapią MTX [36]. Cummings i wsp. ocenili skuteczność doustnego podawania MTX w dawce 20 mg/tydz. przez średnio 30 tyg. u chorych niereagujących na AZA lub nietolerujących tego leku. U 42% z nich uzyskano remisję, a odpowiedź częściową u dalszych 30% chorych. Autorzy stwierdzili, że lepsze wyniki leczenia uzyskano u chorych z nietolerancją analogów puryn w porównaniu z chorymi leczonymi nieskutecznie [24]. W tym zakresie odmienne wyniki uzyskali Wahed i wsp., oceniając je jako dobre u 78% ze 131 chorych (zarówno z ChLC, jak i WZJG), niezależnie od tego, czy powodem zaniechania terapii AZA/6MP była nieskuteczność czy nietolerancja leczenia [3]. Parker i wsp. oceniali stosowanie się do wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących monitorowania terapii MTX i stwierdzili zbyt rzadkie i nieregularne wykonywanie badań kontrolnych. Pokreślili też konieczność wyczerpującego informowania chorego na temat dawkowania leku, zakazu prokreacji i możliwości wystąpienia działań niepożądanych [22]. Także u dzieci po nieskutecznym leczeniu analogami puryn stwierdzono przydatność MTX w indukowaniu i podtrzymywaniu remisji choroby oraz bezpieczeństwo stosowania [38].

Terapię MTX u osób z ChLC podsumowano w 2 metaanalizach [39, 40]. W 2005 r. poddano analizie 5 prac dotyczących indukcji remisji w ChLC, stwierdzając zbyt duże różnice metodologiczne pomiędzy badaniami, aby można było uzyskać kombinowane dane statystyczne. Wyciągnięto jednak wnioski, że w steroidoopornej ChLC MTX podawany domięśniowo w dawce 25 mg/tydz. jest skuteczny w uzyskaniu remisji, natomiast nie rekomenduje się podaży doustnej [39]. Druga metaanaliza, z 2009 r., także oceniła jako skuteczny i bezpieczny w podtrzymywaniu remisji ChLC jedynie MTX podawany domięśniowo w dawce 15 mg/tydz., uznając doustne podawanie za prawdopodobnie nieskuteczne (oceniane były jednak małe dawki MTX – 12,5 mg i 15 mg) [40].

Opublikowane konsensusy ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) poświęcają terapii MTX niewiele miejsca [41, 42]. W wytycznych dotyczących leczenia ChLC uznano, że zastosowanie MTX jest uzasadnione w uzyskiwaniu remisji w tym schorzeniu u chorych, u których istnieją wskazania do terapii tiopurynami,

a leki te są nieskuteczne lub źle tolerowane. Zalecana dawka indukcyjna, podawana domięśniowo lub podskórnie, wynosi 25 mg/tydz. Autorzy przyznają jednak, że podaż doustna jest wygodniejsza i preferowana przez chorych; dopuszczają taką metodę podania i mniejszą dawkę (15 mg/tydz.) w celu podtrzymania remisji. Zaleca się podawanie kwasu foliowego 2 lub 3 dni po podaniu MTX i ścisłe, comiesięczne monitorowanie parametrów funkcji wątroby, bez konieczności rutynowego wykonywania biopsji. Jeśli aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) zwiększy się 2 razy powyżej górnej granicy normy, lek należy odstawić, z możliwością próby jego ponownego włączenia po uzyskaniu normalizacji tego parametru [41]. W części poświęconej WZJG brano pod uwagę wyniki jedynie 3 badań [4, 28, 31], w których podawano doustnie małe, prawdopodobnie subterapeutyczne dawki (12,5 mg/tydz. i 15 mg/tydz.). Dawkę mniejszą uznano za nieskuteczną w indukcji remisji, natomiast skuteczność dawki 15 mg/tydz. była pośrednia pomiędzy skutecznością 6MP i 5-ASA. Wyniki te podsumowano stwierdzeniem, że do czasu uzyskania większej liczby danych MTX w zasadzie nie powinien być rozważany jako alternatywa dla tiopuryn w leczeniu steroidoopornej postaci WZJG [42].

Podsumowanie i uwagi praktyczne

Metotreksat podawany w małych dawkach ma działanie immunomodulujące oraz przeciwzapalne i jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i skutecznym. Jego zastosowanie jest szczególnie uzasadnione u osób ze steroidooporną lub steroidozależną postacią NChZJ, u których leczenie tiopurynami okazuje się nieskuteczne lub działania niepożądane uniemożliwiają ich podawanie. Odsetek działań niepożądanych po MTX nie jest większy niż po powszechnie stosowanych od wielu lat analogach puryn. Prawdopodobnie w badaniach, w których nie obserwowano skuteczności leku, stosowano doustnie zbyt małą jego dawkę. Decydując się na wdrożenie leczenia MTX, należy pamiętać o odpowiednim doborze chorych pod względem wskazań i przeciwwskazań, skrupulatnym monitorowaniu leczenia oraz zapewnieniu choremu stałego kontaktu z lekarzem. Celowe jest, potwierdzone pisemnie, przyjęcie przez chorego do wiadomości informacji dotyczących dawkowania leku i konieczności systematycznych badań kontrolnych oraz zakazu prokreacji u obu płci. Podkreślenia wymaga sposób dawkowania (raz w tygodniu, a nie raz dziennie!), konieczność unikania alkoholu oraz niektórych leków (kotrimoksazolu, penicylin, kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Chorych należy poinformować o możliwych działaniach niepożądanych i konieczności pilnego kontaktu w razie ich wystąpienia (obja-

wy zakażenia, gorączka, suchy kaszel lub duszność, zmiany opryszczkowe w jamie ustnej) oraz w przypadku podejrzenia ciąży. Wydaje się, że lek ten może być szerzej stosowany w leczeniu NChZJ, szczególnie w wybranych grupach chorych. Szerokie stosowanie MTX wymaga jednak dalszych, dobrze zaplanowanych badań w dużych grupach chorych dla wyjaśnienia wciąż aktualnych wątpliwości:

- czy stosować lek jedynie w razie niepowodzenia terapii AZA/6MP czy alternatywnie do tiopuryn (w reumatologii MTX jest przedkładany nad AZA ze względu na nieco szybszy początek działania)?
- czy skuteczny jest lek podawany doustnie?
- czy dawki dzielone są skuteczniejsze?
- czy skuteczność terapii łączonej z lekami biologicznymi jest większa?
- jak długo można stosować leczenie?

Należy mieć nadzieję, że kolejne lata przyniosą odpowiedź na te pytania.

Piśmiennictwo

1. Schröder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 530-7.
2. Sun JH, Das KM. Low-dose oral methotrexate for maintaining Crohn's disease remission: where we stand. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 751-6.
3. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 614-20.
4. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
5. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 790-1.
6. Genestier L, Paillot R, Fournel S, et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998; 102: 322-8.
7. 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: 645-8.
8. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 481-5.
9. 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: 1845-9.
10. Moshkowitz M, Oren R, Tishler M, et al. The absorption of low-dose methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 569-73.

11. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 57-63.
12. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
13. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824-37.
14. Aithal GP, Haugk B, Das S, et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 391-9.
15. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
16. Lindsay K, Fraser AD, Layton A, et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology* 2009; 48: 569-72.
17. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
18. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-6.
19. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, et al. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1620-6.
20. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 357-63.
21. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 103.
22. Parker R, Dixit A, Fraser A, et al. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: response, safety and monitoring of treatment. *Postgrad Med J* 2010; 86: 208-11.
23. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 423-6.
24. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, et al. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-9.
25. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851-6.
26. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
27. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
28. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
29. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
30. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1724-9.
31. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
32. Lémann M, Zenzari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-4.
33. Hayee BH, Harris AW. Methotrexate for Crohn's disease: experience in a district general hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 893-8.
34. Schröder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 11-6.
35. Fraser AG, Morton D, McGovern D, et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693-7.
36. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, et al. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 921-6.
37. Charpignon C, Beau P. Methotrexate as single therapy in Crohn's disease: is its long-term efficacy limited? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 153-7.
38. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 526-30.
39. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003459.
40. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006884.
41. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 28-62.
42. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24-62.