

LAVORO ORIGINALE

Consensus italiana* sulle raccomandazioni per l'utilizzo del methotrexate nelle malattie reumatiche con focus sull'artrite reumatoide: i risultati della "3E initiative"

Italian consensus on the recommendations about the use of methotrexate for the treatment of rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis: results from the "3E initiative"

F. De Leonardi¹, S. Alivernini², E. Bonacci³, A.M. Buono⁴, S. Bombardieri⁵, G.F. Ferraccioli², C. Montecucco³, L. Sinigaglia⁶, F. Trotta¹, G. Valentini⁴

¹Reumatologia, Università di Ferrara; ²Scuola di Specializzazione in Reumatologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore-Roma;

³Reumatologia, Università di Pavia; ⁴Reumatologia, Seconda Università di Napoli; ⁵Reumatologia, Università di Pisa;

⁶U.O. di Reumatologia DH, Ospedale G. Pini, Milano

SUMMARY

Objective: To develop a set of national evidence-based recommendations for the use of Methotrexate (MTX) in daily clinical practice.

Methods: A panel of 37 Italian Rheumatologists reviewed 10 international recommendations formulated during the "3E (Evidence, Expertise, Exchange) initiative" for the year 2007-8, following a systematic literature search in Medline, Embase, Cochrane Library, and 2005-7 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism meeting abstracts and the revision of selected papers and the appraisal of Oxford levels of evidence. Moreover, the same panel by the same methodology formulated further 5 recommendations on topics previously selected by Italian representatives to 3E initiative. The agreement about the set of proposed recommendations was stated by a consensus process and the potential impact on clinical practice was assessed.

Results: International Recommendations were analysed and changed when appropriate. In addition, 5 national recommendations were developed by identifying 6371 references, selecting and evaluating the 29 ones satisfying Evidence Based Medicine principles.

Conclusions: A set of 15 national recommendations for the use of MTX in daily clinical practice was developed. These recommendations are evidence-based and integrate the expertise of a large panel of Italian rheumatologists.

Reumatismo, 2010; 62(1):34-45

INTRODUZIONE

Il methotrexate (MTX) è il DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) più utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) ed è prescritto anche a pazienti affetti da altre malattie reumatiche (1, 2).

*La Consensus italiana è stata finanziata da un grant incondizionato di Abbott Immunology.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. G. Valentini

Unità di Reumatologia, Policlinico

Via Pansini 5 - 80131 Napoli

E-mail: gabriele.valentini@unina2.it

Nonostante il frequente utilizzo, la nota efficacia e la grande esperienza accumulata in più di venti anni dalla sua introduzione nella pratica clinica linee-guida inerenti al suo impiego in Reumatologia non sono state sinora pubblicate. L'approccio dei reumatologi in riferimento a diversi aspetti del suo utilizzo rimane quindi a tutt'oggi molto eterogeneo, empirico e basato sull'esperienza personale. L'iniziativa "3E (Evidence, Expertise, Exchange) in Rheumatology" per l'anno 2007-2008 è stata dedicata alla formulazione di un set di raccomandazioni sull'uso del MTX nelle malattie reumatiche, e in particolare nell'AR.

L'iniziativa "3E in Rheumatology" è nata col fine di definire e divulgare, sia a livello internazio-

nale che nazionale, raccomandazioni dettagliate che rispondano a quesiti concernenti specifiche problematiche cliniche e che scaturiscano, in primo luogo, da un'analisi della letteratura condotta secondo i principi della Medicina basata sull'evidenza, (evidence-based medicine: EBM) (3) e siano, comunque, vagliate da esperti che si confrontano sulla tematica oggetto di discussione. Le dieci raccomandazioni derivanti dallo studio internazionale sono state recentemente pubblicate (4). Qui sono presentati i risultati della consensus italiana, che è stata dedicata alla analisi critica delle 10 raccomandazioni originali da parte di reumatologi italiani e alla formulazione di ulteriori 5 raccomandazioni in risposta a quesiti posti dai rappresentanti italiani alla consensus internazionale e che non erano stati analizzati in quella sede. Sono, quindi, presentate 15 raccomandazioni: dieci rappresentanti la rielaborazione italiana della versione internazionale originale, cinque formulate in risposta a quesiti posti da esperti nazionali.

MATERIALI E METODI

Sei esperti italiani (GV quale coordinatore, SB, GFF, CMM, LS, FT) e 4 (al momento della consensus) specializzandi in Reumatologia (FDL, SA, EB, AB), con il ruolo di revisori della letteratura (bibliographic fellows), hanno partecipato alla 3E initiative per il 2007-2008, dedicata all'uso del MTX in Reumatologia. Nel corso della prima riunione, tenuta a Chantilly nel Marzo 2007, alla quale hanno partecipato i rappresentanti di 17 paesi, sono state identificate, dai rappresentanti di ciascun paese, dieci domande ritenute meritevoli di una risposta fondata sulla ricerca sistematica della letteratura. Attraverso una votazione plenaria, condotta con tecnica Delphi, sono state selezionate dieci domande su cui è stata condotta da un team internazionale una revisione della letteratura. Le domande proposte da ciascun gruppo nazionale di esperti e non selezionate per lo studio internazionale, hanno successivamente avuto risposta basata sull'analisi sistematica della letteratura da parte dei bibliographic fellows italiani. La ricerca bibliografica, sia a livello internazionale sia nazionale, è stata condotta secondo le linee guida della Cochrane collaboration (5). Ogni domanda è stata rielaborata in accordo identificando i 4 elementi dell'acronimo PICO (**P**opolazione: oggetto di interesse, **I**ntervento: terapia di cui si vuole analizzare l'effetto, **C**ontrollo: popolazione o terapia

controllo, **O**utcome: effetto registrato). Successivamente sono stati interrogati i motori di ricerca Cochrane Library, Medline ed Embase, e gli archivi online dei proceedings dei congressi European League Against Rheumatism (EULAR) e American College of Rheumatology (ACR), al fine di reperire gli articoli di interesse pubblicati fino al novembre 2007. Tutti gli articoli sono stati revisionati dai bibliographic fellows sulla base del titolo, dell'abstract e/o del contenuto completo. Le evidenze ottenute sono state categorizzate in relazione alla tipologia dello studio, utilizzando una scala di valutazione tradizionale (livelli di evidenza Oxford) (6) (Tab. I).

Ottanta reumatologi italiani, selezionati, identificati al fine di veder rappresentate tutte le componenti della disciplina, sono stati invitati alla consensus conference italiana. In questa sede, sono state presentate le 10 raccomandazioni internazionali e le evidenze alla base di ciascuna delle esse; proposte le 5 raccomandazioni nazionali e le evidenze alla base di ciascuna di esse. Ciascuna raccomandazione è stata, quindi, sottoposta ad analisi critica da parte dei partecipanti che sono stati suddivisi in 4 sottogruppi (ogni sottogruppo

Tabella Ia - Livelli di evidenza.

Livello	Studi di terapia/prevenzione
1a	Metaanalisi di RCT (omogenei)
1b	RCT singoli (con intervalli di confidenza piccolo)
2a	Metaanalisi di studi di coorte (omogenei)
2b	Studi di coorte singoli (compresi RCT di bassa qualità e.g. follow-up <80%)
2c	Studi di outcome
3a	Metaanalisi di studi caso-controllo (omogenei)
3b	Singoli studi caso-controllo
4	Casisistiche (includo studi di coorte e studi caso-controllo di bassa qualità)
5	Opinione di esperti non sottosta a valutazione critica o fondata su principi di fisiologia, ricerche di laboratorio o "principi" generali

Tabella Ib - Gradi di raccomandazione.

A	Fondate su studi con livelli di evidenza 1
B	Fondate su studi con evidenze di livello 2 o 3 o su estrapolazioni di studi con livello di evidenza 1
C	Fondate su studi con evidenza di livello 4 o su estrapolazioni di livello 4 o su estrapolazioni di studi con evidenze di livello 2 o 3
D	Fondate su studi con livello di evidenza 5 o su studi contraddittori o non conclusivi di qualsivoglia livello

Tabella II - Risultati della revisione sistematica della letteratura per le raccomandazioni italiane.

Domande	Voci bibliografiche reperite per la ricerca sistematica della letteratura (n)	Articoli inclusi nella revisione sistematica (n)
Il MTX è il DMARD di prima scelta	1303	8
Quale strategia seguire nei non- responders	3621	8
Quale strategia seguire nei pazienti che sviluppano neutropenia	594	12
Quale strategia seguire nei pazienti che sviluppano infezioni severe	721	0
Quale strategia seguire nei pazienti con noduli reumatoidi	132	1

ha preso in esame tutte le raccomandazioni). Per ognuno degli statement proposti è stata riportata la forza della raccomandazione in accordo con i livelli di evidenza Oxford (Tab. Ia, b) (6). Al termine dell'incontro, una votazione ha sancito la concordanza percentuale su ciascuna raccomandazione. Il potenziale impatto clinico delle raccomandazioni è stato, infine, saggiato mediante un questionario inviato a tutti i partecipanti del meeting nazionale nei mesi successivi all'incontro in cui veniva richiesto di esprimere il livello di agreement per ogni raccomandazione mediante una scala analogica visiva di 10 punti (1, per niente d'accordo; 10, pienamente d'accordo) e di rispondere a una delle seguenti affermazioni: "questa raccomandazione cambierà la mia pratica clinica"; "adottavo già questa raccomandazione nella mia pratica clinica"; "questa raccomandazione non cambierà la mia pratica clinica". I risultati della "3E iniziative" Italiana sono stati comunicati in anteprima nel maggio 2009 mediante videoconferenza nazionale in collegamento con i centri della rete ReumaNET.

RISULTATI

Sono di seguito riportate le 15 raccomandazioni. Per le prime 10 sono messe in risalto solo le differenze tra la versione originale e quella redatta dal panel di reumatologi italiani, essendo i risultati dell'analisi della revisione sistematica della letteratura da parte del gruppo di lavoro internazionale già pubblicati (4). Per le raccomandazioni 11-15 vengono invece forniti i dettagli riguardo la fonte delle evidenze raccolte (29 articoli selezionati a partire da 6.371 voci bibliografiche inizialmente individuate (Tabb. II e III).

Raccomandazione 1

La valutazione dei pazienti affetti da AR che devono iniziare terapia con MTX deve comprendere

i seguenti esami: enzimi epatici; albumina; emocromo; creatininemia; sierologia per l'epatite B e C; radiografia del torace; HCG nelle donne fertili che non utilizzano metodi di contraccezione efficaci. Il trattamento con MTX non dovrebbe essere iniziato in presenza di: gravidanza; cirrosi; insufficienza renale severa; abuso di alcohol; deficit di ematopoiesi; epatite B o C attiva.

Rispetto alla versione originale, gli esperti italiani hanno inserito nella batteria di esami necessari i markers epatitici virali (per il maggior impatto epidemiologico che le infezioni sostenute da HBV e HCV hanno nel nostro paese rispetto ad altri stati nord-europei) e il test di gravidanza. Sia i primi che il secondo erano stati inseriti, nella versione internazionale, tra gli esami facoltativi. La raccomandazione è stata approvata dal 68.8% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 2

La strategia ottimale da seguire all'inizio del trattamento con MTX è incrementare gradualmente la dose da 7.5 mg fino a 25 mg/sett per os, in dipendenza della risposta. Il MTX può, poi, essere somministrato per via parenterale al fine di aumentare l'efficacia, ma è attesa una maggiore incidenza di effetti collaterali.

Rispetto alla versione originale gli esperti italiani hanno ritenuto necessario modificare il range dei possibili dosaggi: sono consigliati dosaggi ridotti sia per la dose iniziale (da 10 a 7,5 mg/settimana, principalmente in riferimento ai pazienti con basso peso corporeo) sia per quella massima raggiungibile (da 30 a 25 mg). La raccomandazione è stata approvata dal 96.9% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 3

Al fine di minimizzare gli effetti collaterali da MTX senza interferire con la sua efficacia, possono essere somministrati acido folico o acido fo-

Tabella III - Raccomandazioni nazionali per l'utilizzo del methotrexate nell'artrite reumatoide e in altre malattie reumatiche.

Raccomandazione (livello di evidenza; forza della raccomandazione)	
1	La valutazione dei pazienti affetti da AR che devono iniziare terapia con MTX deve comprendere i seguenti esami: enzimi epatici; albumina; emocromo; creatinemia; sierologia per l'epatite B e C; radiografia del torace; β HCG nelle donne fertili che non utilizzano metodi di contraccezione efficaci. Il trattamento con MTX non dovrebbe essere iniziato in presenza di gravidanza; cirrosi; insufficienza renale severa; abuso di alcool; deficit di ematopoiesi; epatite B o C attiva (4; C).
2	All'inizio del trattamento con MTX, l'incremento graduale della dose (da 7.5 mg a 25 mg/sett per os, in dipendenza della risposta) può essere suggerito come strategia ottimale. Al fine di aumentare l'efficacia, il MTX può essere somministrato per via parenterale ma è attesa una maggiore incidenza di effetti collaterali (2b; B).
3	Al fine di minimizzare gli effetti collaterali da MTX senza interferire con la sua efficacia, possono essere somministrati acido folico o acido folinico. L'acido folico può essere somministrato o al dosaggio di 10 mg/sett, 24 ore dopo il MTX o a quello di 1 mg/die nei paesi in cui tale formulazione è disponibile. L'acido folinico deve essere somministrato al dosaggio di ≤ 5 mg/sett, 24 ore dopo il MTX. (1a-; A)
4	Le transaminasi (AST, ALT) sono i parametri di laboratorio più utili per monitorare la tossicità epatica da MTX. L'emocromo e gli indici di funzionalità renale devono essere valutati nei pazienti in terapia con MTX. I sopraelencati tests devono essere eseguiti ogni 2 settimane per il primo mese, quindi ogni 4-12 settimane come strategia ottimale per evidenziare una tossicità epatica, ematologica o renale. Lo sviluppo di polmonite da MTX non può essere predetto né dalla radiografia del torace né dai tests di funzionalità respiratoria. (4; C)
5	Un aumento del livello di enzimi epatici $\geq 2x$ limite massimo normale) dovrebbe indurre a prendere in considerazione una riduzione del dosaggio di MTX o una temporanea interruzione della somministrazione. La persistenza di elevati livelli (nonostante la co-somministrazione di folati) rappresenta una indicazione alla interruzione del trattamento. La biopsia epatica è indicata in caso di livelli persistentemente elevati di enzimi epatici nonostante l'interruzione del trattamento ed in presenza di altri fattori di rischio per epatopatia. (2b; C)
6	L'incidenza di interruzione del trattamento per tossicità in pazienti in terapia con MTX è simile a quella in pazienti in terapia con idrossiclorochina ed inferiore a quella occorrente in pazienti in terapia con sali d'oro e sulfasalazina. Gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia con MTX sono quelli gastro-intestinali che dimostrano un'incidenza costante nel tempo e quelli epatici (aumento dei livelli di enzimi) che si realizzano soprattutto nei primi 5 anni e determinano un'interruzione del trattamento per tossicità epatica nel 4.7%. Il consumo di alcool dovrebbe essere evitato perché appare essere un fattore di rischio per lo sviluppo di fibrosi epatica. Il MTX non è un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di infezioni comprese le infezioni severe Herpes-Zoster e le infezioni post-chirurgiche rispetto ad altri DMARDs in pazienti con AR. Il MTX non sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie. Il MTX può prolungare la sopravvivenza dei pazienti con AR riducendo la mortalità cardiovascolare. Ciò nondimeno in pazienti con AR con cardiopatia già presente, l'uso del MTX può essere un fattore di rischio di mortalità cardiovascolare. (2b; B)
7	In pazienti MTX-naive o in pazienti che presentano una mancata risposta al MTX, possono essere associati a questo farmaco, al fine di aumentare l'efficacia, uno o due DMARDs (fra sulfasalazina, ciclosporina A, azatioprina, oro per via intramuscolare, idrossiclorochina+sulfasalazina). La tripla associazione (idrossiclorochina+sulfasalazina+MTX*) può essere tentata in pazienti MTX-naive per ritardare la progressione radiologica ed è da preferire per minimizzare l'incidenza di interruzione per effetti collaterali. (*dosaggio secondo Korpela et al. Arthritis and Rheumatism 2004; 50: 2072-81)
8	Il MTX (fino a 10 mg a settimana) può essere continuato in pazienti con AR che si sottopongono a chirurgia ortopedica dal momento che esso non cambia il tasso di complicanze chirurgiche nel periodo perioperatorio mentre l'interruzione del trattamento può aumentare l'incidenza di riattivazione della malattia. Una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con MTX potrebbe essere presa in considerazione per dosaggi superiori di 10 mg/sett in pazienti sottoposti a chirurgia non ortopedica maggiore. (1b; B)
9	Il MTX deve essere interrotto almeno 3 mesi prima del concepimento (sia negli uomini che nelle donne). Il MTX deve essere strettamente proibito durante la gravidanza. Il MTX deve essere evitato durante l'allattamento. (4; C)
10	Il MTX a basse dosi è raccomandato come farmaco steroid-sparing nella arterite a cellule giganti e nella polimialgia reumatica. Esso può essere utilizzato per lo stesso fine in pazienti di lupus sistemico con attività di malattia moderata e limitata alla cute e/o alle articolazioni e in pazienti con dermatomiosite giovanile. (1b; B)
11	Il MTX può essere considerato il DMARD di prima scelta in pazienti affetti da AR, che non abbiano precedentemente utilizzato DMARDs, sia in monoterapia sia in terapia di combinazione. (2b; B)
12	Ai pazienti affetti da AR che non rispondono al trattamento con MTX possono essere aggiunti alla terapia idrossiclorochina + sulfasalazina (o leflunomide - non consentito in Italia) o un anti-TNF α . Allo stato attuale, nei pazienti con una documentata progressione radiologica (malattia erosiva precoce o malattia tardiva con documentata progressione dello score radiologico) dovrebbe essere preferita l'aggiunta alla terapia di un anti-TNF α . (1b-; A)
13	La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppano infezioni severe. (5; D)
14	La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppano neutropenia (conta dei neutrofili <1000). (5; D) Il MTX dovrebbe essere reintrodotta con cautela in pazienti che in associazione con la neutropenia non abbiano sviluppato ADR (es. infezioni) ed in cui la neutropenia si sia risolta spontaneamente, considerando la concomitante associazione con altri fattori di rischio per la tossicità ematologica e somministrando acido folico di cui è nota la capacità di ridurre l'incidenza di leucopenia in pazienti affetti da AR in terapia con MTX. (2b; B)
15	Il MTX può essere somministrato in pazienti con preesistenti noduli reumatoidi. (2b; B) Il dosaggio di MTX potrebbe essere diminuito o la somministrazione interrotta in pazienti che in corso di terapia sviluppano nodulosi accelerata. (5; D)

Legenda: MTX: methotrexate; AR: artrite reumatoide.

linico. L'acido folico può essere somministrato o al dosaggio di 10 mg/sett, 24 ore dopo il MTX o a quello di 1 mg/die nei paesi in cui tale formulazione è disponibile. L'acido folinico deve essere somministrato ad un dosaggio ≤ 5 mg/sett, 24 ore dopo il MTX.

Rispetto alla raccomandazione internazionale, il panel di reumatologi italiani ha tenuto a ricordare il diverso ventaglio di opzioni terapeutiche a disposizione, sia in termini di molecola che di posologia (dose, timing di somministrazione). È stata sottolineata, inoltre, l'importanza, in termini di farmacocinetica, della somministrazione del folato esattamente dopo 24 ore dall'assunzione dell'antimetabolita.

La raccomandazione è stata approvata dal 90 % dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 4

Le transaminasi (AST, ALT) sono i parametri di laboratorio più utili per monitorare la tossicità epatica da MTX. L'emocromo e gli indici di funzionalità renale devono essere valutati nei pazienti in terapia con MTX. I sopraelencati test devono essere eseguiti ogni 2 settimane per il primo mese, quindi ogni 4-12 settimane come strategia ottimale per evidenziare una tossicità epatica, ematologica o renale. Né la radiografia del torace né i test di funzionalità respiratoria permettono di predire lo sviluppo di polmonite da MTX.

Le variazioni principali apportate dagli esperti italiani includono:

- l'inserimento di entrambe le transaminasi nei test di monitoraggio per epatotossicità;
- la tempistica più stretta nell'esecuzione degli esami all'inizio della terapia (ogni 2 settimane per i primi tre mesi; 4-6 settimane nella raccomandazione internazionale);
- la specifica della scarsa predittività dello studio radiografico standard del torace e della spirometria nell'individuare i soggetti a rischio per lo sviluppo della rara polmonite da ipersensibilità.

La raccomandazione è stata approvata dal 69.7% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 5

Un aumento del livello di enzimi epatici ($\geq 2x$ limite massimo normale) dovrebbe indurre a prendere in considerazione una riduzione del dosaggio

di MTX o una temporanea interruzione della somministrazione. La persistenza di elevati livelli (nonostante la co-somministrazione di folati) rappresenta una indicazione alla interruzione del trattamento. La biopsia epatica è indicata in caso di livelli persistentemente elevati di enzimi epatici nonostante l'interruzione del trattamento ed in presenza di altri fattori di rischio per epatopatia.

La sostanziale modifica apportata dal panel di esperti italiani rispetto alla versione originale è consistita nella riduzione del cut-off per prendere in considerazione un decremento del dosaggio o la sospensione del farmaco per valori di transaminasemia, da tre (versione internazionale) a due volte il limite superiore di norma, in accordo col giudizio clinico.

La raccomandazione è stata approvata dal 93.9% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 6

L'incidenza di interruzione del trattamento per tossicità in pazienti in terapia con MTX è simile a quella in pazienti in terapia con idrossiclorochina ed inferiore a quella occorrente in pazienti in terapia con sali d'oro e sulfasalazina. Gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia con MTX sono quelli gastro-intestinali che dimostrano un'incidenza costante nel tempo e quelli epatici (aumento dei livelli di enzimi) che si realizzano soprattutto nei primi 5 anni e determinano un'interruzione del trattamento per tossicità epatica nel 4,7%. Il consumo di alcohol dovrebbe essere evitato perchè appare essere un fattore di rischio per lo sviluppo di fibrosi epatica. Il MTX non è un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di infezioni comprese le infezioni severe Herpes-Zoster e le infezioni post-chirurgiche rispetto ad altri DMARDs in pazienti con AR. Il MTX non sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie. Il MTX può prolungare la sopravvivenza dei pazienti con AR riducendo la mortalità cardiovascolare. Cionondimeno in pazienti con AR con cardiopatia già presente, l'uso del MTX può essere un fattore di rischio di mortalità cardiovascolare.

La(e) raccomandazione(i) sulla sicurezza del farmaco suona(suonano) come una serie di affermazioni rassicuranti piuttosto che una raccomandazione in senso stretto.

La versione italiana risulta molto più articolata rispetto all'originale. I reumatologi italiani hanno infatti preferito esplicitare i singoli punti og-

getto della revisione sistematica della letteratura. La raccomandazione è stata approvata dal 96,9% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 7

In pazienti MTX-naïve o in pazienti che presentano una mancata risposta al MTX, possono essere associati a questo farmaco, al fine di aumentare l'efficacia, uno o due DMARDs (fra sulfasalazina, ciclosporina A, azatioprina, oro per via intramuscolare, idrossiclorochina + sulfasalazina). La tripla associazione (idrossiclorochina + sulfasalazina + MTX) può essere tentata in pazienti MTX-naïve per ritardare la progressione radiologica ed è da preferire per minimizzare l'incidenza di interruzione per effetti collaterali (*dosaggio secondo Korpela et al.) (7).*

Nella versione italiana si è preferito esplicitare chiaramente i vari DMARDs che possono essere associati al MTX, quando questo venga utilizzato come molecola ancora. In particolare è stata inclusa la voce bibliografica inerente alla strategia terapeutica (timing e dosaggi) adottata dal trial FIN-RACo (7).

La raccomandazione è stata approvata dal 87,5 % dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 8

La somministrazione di MTX (ad un dosaggio \leq 10 mg/ settimana) può essere continuata in pazienti con AR che si sottopongono a chirurgia ortopedica dal momento che esso non modifica l'incidenza di complicanze chirurgiche nel periodo perioperatorio mentre l'interruzione del trattamento può aumentare l'incidenza di riattivazione della malattia. Una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con MTX potrebbe essere presa in considerazione per dosaggi superiori di 10 mg settimanali in pazienti sottoposti a chirurgia non ortopedica maggiore.

Rispetto alla versione internazionale, nella raccomandazione italiana si è ritenuto necessario esplicitare la dose per la quale è stato possibile ottenere le evidenze più forti (10 mg settimanali). È stata altresì inserita una seconda parte basata sul parere degli esperti, nella quale si è tenuto a precisare che, in assenza di evidenze, la gestione del paziente che si sottopone a chirurgia non ortopedica maggiore e/o assume dosaggi di farmaco superiori, rimane non delineata e quindi incentrata sul giudizio del clinico sul singolo caso.

La raccomandazione è stata approvata dal 90,9% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 9

Il MTX deve essere interrotto almeno 3 mesi prima del concepimento (sia negli uomini che nelle donne), deve essere strettamente proibito durante la gravidanza e deve essere evitato durante l'allattamento.

La versione italiana della raccomandazione è rimasta sostanzialmente invariata rispetto all'originale.

La raccomandazione è stata approvata dal 93,3% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 10

Il MTX a basse dosi è raccomandato come farmaco steroid-sparing nella arterite a cellule giganti e nella polimialgia reumatica. Esso può essere utilizzato per lo stesso fine in pazienti di lupus eritematoso sistemico (LES) con attività di malattia moderata e limitata alla cute e/o alle articolazioni e in pazienti con dermatomiosite giovanile.

Rispetto alla versione originale i reumatologi italiani hanno ritenuto opportuno specificare che l'utilizzo in corso di LES debba essere riservato a pazienti con flare di malattia lieve-moderata, e con manifestazioni confinate alla cute ed alle articolazioni.

La raccomandazione è stata approvata dal 90,3% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 11

Il MTX può essere considerato il DMARD di prima scelta in pazienti affetti da AR, che non abbiano precedentemente utilizzato DMARDs, sia in monoterapia sia in terapia di combinazione.

Per la prima delle raccomandazioni italiane sono stati esaminati otto trial randomizzati controllati (RCT) condotti su pazienti affetti da AR non trattati precedentemente con DMARD (8-15). In questi studi, il MTX in monoterapia ha dimostrato efficacia comparabile alla sulfasalazina e alla ciclosporina, ma superiore ai sali d'oro (8). Il MTX è risultato comunque maggiormente tollerato, in particolare per quanto concerne il tasso cumulativo di eventi avversi severi, a causa dei quali il trattamento di fondo viene invariabilmente interrotto. In un RCT, inoltre, è stato riportato che

combinazione MTX + ciclosporina A è superiore rispetto ai singoli agenti nel migliorare i parametri clinici (10) mentre l'associazione MTX + sulfasalazina non è risultata superiore del trattamento a nessuno dei 2 farmaci somministrati singolarmente né sul piano clinico clinico, né sulla progressione radiologica (9-12). La triplice combinazione MTX + sulfasalazina + idrossiclorochina, infine, si è dimostrata sensibilmente superiore alla monoterapia con sulfasalazina, sia per quanto concerne l'attività di malattia, sia per quel che riguarda la progressione del danno radiologico, a fronte di un profilo di tossicità accettabile (11). La raccomandazione è stata approvata dal 93,5% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 12

Ai pazienti affetti da AR che non rispondono al trattamento con MTX possono essere somministrati in aggiunta idrossiclorochina + sulfasalazina (o leflunomide - non consentito in Italia) o un anti-TNF α . Allo stato attuale, nei pazienti con una documentata progressione radiologica (malattia erosiva precoce o malattia tardiva con documentata progressione dello score radiologico) dovrebbe essere preferita l'aggiunta alla terapia di un anti-TNF α .

Sono stati esaminati otto RCT nei quali sono state valutate la risposta clinica e la progressione dello score radiologico in pazienti affetti da AR non responsivi alla monoterapia con MTX e pertanto trattati con:

- a) altro DMARD;
- b) terapia di combinazione MTX + altro DMARD);
- c) MTX + antiTNF α (16-23).

Sono emerse evidenze a sostegno di una significativa superiorità nel miglioramento dei parametri clinici per le combinazioni MTX + sulfasalazina + idrossiclorochina, MTX + leflunomide, MTX + antiTNF α rispetto alla monoterapia sequenziale. L'associazione MTX + antiTNF α è risultata l'unica in grado di rallentare significativamente la progressione del danno radiologico. La raccomandazione è stata approvata dal 80,6% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 13

La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppano infezioni severe (i.e. secondo il NIH ogni

infezione che necessiti di ospedalizzazione e/o trattamento endovenoso con antibiotici/antimicotici e/o che si manifesti con sepsi e che metta a rischio la sopravvivenza del paziente).

La ricerca sistematica della letteratura non ha permesso di reperire nessuno studio di qualità sufficiente da poter essere analizzato.

Infatti, i pazienti affetti da infezione severa vengono esclusi dagli studi clinici e persi al follow up, per cui è possibile ottenere dati di prevalenza ma non di strategia terapeutica (24-27); nessuno studio mette a confronto tali pazienti con gruppi di controllo (28); in molti degli studi analizzati il MTX non è assunto in monoterapia (29-30). L'analisi di vari studi confrontanti MTX e farmaci biologici, ha, però, permesso di calcolare una prevalenza generale per infezioni severe variabile dall'1 al 4% nei gruppi in monoterapia con MTX (31-37). La nota azione immunosoppressiva del farmaco, tuttavia, ha indotto gli esperti della consensus italiana a raccomandarne la sospensione in tutti i pazienti affetti da infezioni severe intercorrenti.

La raccomandazione è stata approvata all'unanimità.

Raccomandazione 14

La somministrazione di MTX dovrebbe essere temporaneamente interrotta in pazienti che sviluppano neutropenia (conta dei neutrofili <1000). Il MTX dovrebbe essere reintrodotta con cautela in pazienti che in associazione con la neutropenia non abbiano sviluppato altre reazioni avverse (es. infezioni) ed in cui la neutropenia si sia risolta spontaneamente, tenuta in considerazione la concomitante associazione con altri fattori di rischio per la tossicità ematologica e somministrando, comunque, acido folico di cui è nota la capacità di ridurre l'incidenza di leucopenia in pazienti affetti da AR in terapia con MTX.

Sono stati valutati 594 studi : 12 sono stati inclusi per l'estrazione dei dati (38-49). L'incidenza della comparsa di neutropenia in pazienti affetti da AR in trattamento con MTX è risultata variare dallo 0% (47) - 1% (47) in caso di concomitante somministrazione di acido folico, al 4,3% (47) - 5,4% (49) in assenza di tale associazione. I dati in letteratura non mostrano un consenso univoco riguardo le indicazioni all'interruzione temporanea o definitiva, o ancora, alla reintroduzione del farmaco in caso di comparsa di neutropenia. Il cut-off sotto il quale il farmaco andrebbe sospeso momentaneamente o permanentemente è stato

definito dal gruppo di esperti per conte di neutrofili inferiori alle 1.000 cellule/microlitro.

La raccomandazione è stata approvata dal 96.9% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

Raccomandazione 15

Il MTX può essere somministrato in pazienti con preesistenti noduli reumatoidi. Il dosaggio di MTX potrebbe essere diminuito o la somministrazione interrotta in pazienti che in corso di terapia sviluppano nodulosi accelerata.

Questa raccomandazione si fonda sui risultati di uno studio prospettico che ha esaminato un totale di 1681 pazienti affetti da AR in trattamento con sei diversi DMARDs (MTX, sulfasalazina, azatioprina, sali d'oro, cloroquina, penicillamina) per un follow up medio di 4.6 anni, dimostrando che, sebbene la percentuale dei pazienti con noduli reumatoidi fosse maggiore nel sottogruppo in terapia con MTX (il che può trovare spiegazione nel fatto che il MTX era stato usato come farmaco di seconda scelta, quindi in un subset di pazienti con malattia più aggressiva e di maggiore durata), in nessun caso il farmaco è stato sospeso per un peggioramento della nodulosi (50).

I reumatologi italiani hanno, però, ritenuto che l'atteggiamento da tenere in caso di nodulosi accelerata da MTX debba essere diverso. La nodulosi accelerata indotta da MTX (MTX induced ac-

celerated rheumatoid nodulosis: MIARN) è caratterizzata dallo sviluppo di piccoli noduli, istologicamente indistinguibili dai classici noduli reumatoidi, che possono essere ubiquitari ma che sono prevalentemente localizzati sulla superficie estensoria e/o flessoria delle dita e, molto raramente, a livello viscerale (51). In questi pazienti, così come emerge da studi retrospettivi, non controllati, su campioni molto piccoli, la sospensione del farmaco conduce sempre alla regressione dei noduli, ma in percentuali non trascurabili dei pazienti che continuano il trattamento (30-50%) la nodulosi tende a regredire spontaneamente (52-54). Pertanto, si è optato per un atteggiamento incentrato sulla valutazione del singolo caso e che preveda il coinvolgimento attivo del paziente, assieme al quale andrebbero discussi i potenziali vantaggi e rischi derivanti da un'eventuale sospensione del trattamento di fondo. La raccomandazione è stata approvata dal 93.8% dei reumatologi partecipanti alla consensus conference italiana.

La tabella III elenca le 10 raccomandazioni internazionali nella formulazione data dagli esperti italiani e le 5 raccomandazioni italiane. Entrambe riportano il livello di evidenza, la forza della raccomandazione e i livelli di concordanza. La tabella IV mostra le percentuali di agreement registrate nei 34 partecipanti alla consensus italiana che hanno compilato il questionario inviato a 6 mesi dalla conclusione di essa.

Tabella IV - Percentuale di Reumatologi italiani che nell'ambito della "iniziativa 3e" nazionale hanno indicato, per ogni raccomandazione, se questa cambierà o no la propria pratica clinica.

Argomento oggetto della raccomandazione	La raccomandazione cambierà la mia pratica clinica	Applicavo già tale raccomandazione nella mia pratica clinica	La raccomandazione non cambierà la mia pratica clinica
1 Metodica di screening pre-terapia	-	96%	4%
2 Dose e via di somministrazione	-	81%	9%
3 Somministrazione di acido folico	-	100%	-
4 Monitoraggio	-	100%	-
5 Epatotossicità	-	100%	-
6 Sicurezza nel lungo termine	-	100%	-
7 Monoterapia vs Combinazione	17%	77%	6%
8 Strategia nel periodo perioperatorio	-	92%	8%
9 Strategia nel concepimento e nell'allattamento	-	88%	12%
10 Uso quale farmaco "steroid-sparing"	-	100%	-
11 DMARD di prima scelta	-	100%	-
12 Strategia nei non-responders	-	96%	4%
13 Strategia in corso di infezioni severe	-	100%	-
14 Strategia in pazienti che sviluppano neutropenia	-	92%	8%
15 Strategia in pazienti con noduli	8%	88%	4%

DISCUSSIONE

La medicina basata sull'evidenza (EBM) nasce dal riconoscimento dell'inadeguatezza dell'intuito e dell'esperienza non sistematica e del razionale fisiopatologico nel guidare un corretto approccio diagnostico e terapeutico al paziente di qualsivoglia condizione (3). Sul piano terapeutico, essa assegna la massima evidenza alle metaanalisi di trials randomizzati controllati e la minima (Tab. Ia, b) alle analisi fisiopatologiche non fondate su dati controllati (6). La EBM ha indubbiamente migliorato in modo sostanziale la qualità dell'assistenza erogata. Essa, però, presenta 2 limiti:

- 1) i dati dei RCT, condotti su pazienti arruolati con modalità tese ad eliminare qualsivoglia fattore confondente, non possono essere estrapolati a gran parte dei pazienti che si incontrano nella pratica clinica quotidiana, i quali presentano in alta percentuale comorbidità che ne avrebbero precluso l'arruolamento in studi primariamente rivolti a saggiare l'efficacia del farmaco testato;
- 2) la mancata disponibilità di evidenze a sostegno dell'efficacia di un farmaco in una determinata condizione può essere erroneamente interpretata come "evidenza" dell'assenza di efficacia. In questa luce, l'iniziativa 3E in reumatologia cerca di coniugare i dati che emergono dalla revisione sistematica della letteratura (Evidence) con quelli fondati sull'esperienza di un gran numero di cultori (Experience), che si confrontano su temi specifici (Exchange).

L'iniziativa "3E in Rheumatology" per l'anno 2007-2008 è stata dedicata alla formulazione di una serie di raccomandazioni sull'uso del MTX al fine di fornire al reumatologo informazioni utili ad affrontare una serie di problemi di comune riscontro nella pratica clinica. Queste raccomandazioni, partendo da una revisione sistematica del-

la letteratura, sono state formulate integrando la medicina basata sulle evidenze e l'opinione di esperti. L'approvazione delle raccomandazioni attraverso un processo di consensus coinvolgente un grande numero di reumatologi italiani ha aumentato la loro validità esterna, rendendo gli statement formulati di sicura applicabilità clinica.

La survey post-consensus ha messo in evidenza che nella maggior parte dei casi lo statement proposto era già seguito da una gran parte degli intervistati, indicando un alto grado di preparazione del campione di reumatologi italiani.

La revisione sistematica della letteratura ha permesso di produrre alcune raccomandazioni fondate su alti livelli di evidenza con la conseguente formulazione di raccomandazioni basate su studi di buona qualità (DMARD di prima scelta, non-responder). In altri casi, l'applicabilità della raccomandazione è limitata da aspetti metodologici quali ad es. RCT di piccole dimensioni, eseguiti in epoca pre-biologici, nei quali i pazienti "naive" da DMARD potevano avere una durata di malattia anche di alcuni anni. In altri casi, infine, le evidenze desunte sono risultate di scarsa qualità o addirittura inesistenti (nodulosi reumatoide, infezioni severe). In questi casi il ruolo degli esperti e della discussione sono risultati fondamentali per elaborare raccomandazioni che, comunque, vanno interpretate e applicate con cautela, e sempre contestualizzate nel caso del singolo paziente. Nondimeno le raccomandazioni sono uno strumento flessibile e dinamico, atto a potere essere rielaborato nel tempo, con l'avvento di nuove evidenze.

In conclusione, le raccomandazioni presentate in questo lavoro, vengono proposte come ausilio al reumatologo per guidarne il comportamento di fronte a diverse problematiche cliniche di comune riscontro, con lo scopo di promuovere la medicina basata sulle evidenze e col fine ultimo di migliorare il trattamento dei pazienti.

RIASSUNTO

Obiettivo: Formulare raccomandazioni, fondate sulla Medicina basata sull'evidenza, sull'uso del Metotressato (MTX) nella pratica clinica quotidiana.

Metodi: 37 Reumatologi italiani hanno esaminato 10 raccomandazioni formulate durante i lavori della "3E (Evidence, Expertise, Exchange) initiative" per l'anno 2007-8, sulla base della revisione sistematica della letteratura (Medline, Embase, Cochrane Library, Abstract dei congressi dell'American College of Rheumatology e dell'European League Against Rheumatism, anni 2005-7) della selezione di articoli soddisfacenti i criteri di scelta e la valutazione dei livelli di evidenza (Oxford). Inoltre, gli stessi esperti, seguendo la stessa metodologia, ha formulato ulteriori 5 raccomandazioni su aspetti identificati dai rappresentanti italiani alla 3E initiative. I livelli di accordo su ciascuna delle raccomandazioni è stato valutato in seduta plenaria. L'impatto sulla pratica clinica è stato successivamente analizzato mediante un questionario inviato a 6 mesi dalla consensus italiana a tutti i partecipanti.

Risultati: Le 10 raccomandazioni internazionali sono state analizzate e riformulate quando lo si è ritenuto appropriato. Inoltre, sono state formulate 5 raccomandazioni nazionali, partendo dall'identificazione di 6371 articoli e dall'analisi dei 29 soddisfacenti i dettami della Medicina basata sull'evidenza.

Conclusioni: Sono state prodotte 15 raccomandazioni italiane su aspetti diversi dell'uso del MTX nella pratica clinica, sulla base della Medicina dell'evidenza e del giudizio di esperti.

Parole chiave - Methotrexate, malattie reumatiche, artrite reumatoide, raccomandazioni, linee-guida, medicina basata sull'evidenza, tecnica Delphi.

Key words - *Methotrexate, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, recommendations, guide-lines, evidence-based medicine, Delphi method.*

BIBLIOGRAFIA

- Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S179-85.
- Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 101-5.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London, UK: Churchill Livingstone, 1997.
- Visser K, Katchamart W, E Loza, JA Martinez-Lopez, C Salliot, J Trudeau, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-93.
- Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003; 28: 1290-9.
- Oxford Centre for Evidence-Based medicine. Levels of evidence. 1995. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (accessed march 2008)
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2072-81.
- Suarez-Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysin) in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 753-6.
- Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082-8.
- Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 695-701.
- Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-5.
- Gerards AH, Landewé RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei Thé HS, Laan RF, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 291-296.
- Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Chérié-Lignière EL, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 15-22.
- Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intra-articular betamethasone compared with methotrexate and intra-articular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1401-9.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 726-33.
- van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeven D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent on-

- set rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1356-62.
19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
 20. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
 21. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, Burge DJ, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 353-63.
 22. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149-55.
 23. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1594-602.
 24. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 889-94.
 25. Reddy S, Wanchu A, Gupta V, Bamberg P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9: 269-74.
 26. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 708-12.
 27. Van der Veen MJ, van der Heide A, Kruijze AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 224-8.
 28. A. Schnabel, K. Herlyn, C. Burchardi, E. Reinhold-Keller, W. L. Gross. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15: 195-200.
 29. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology* 2005; 44: 61-6.
 30. van Jaarsveld CHM, Jahangier ZN, Jacobs JWG, et al. Toxicity of antirheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2000; 39: 1374-82.
 31. Barrera P, van der Maas A, E. van Ede A, Kiemeny BAL, Laan RFJM, van de Putte LBA, et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor- antibody compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 430-9.
 32. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A Comparison of Etanercept and methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
 33. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. 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: 26-37.
 34. Castaneda O, Nair MG. Controlled trial of methotrexate versus CH-1504 in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 862-4.
 35. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1062-8.
 36. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806.
 37. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
 38. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsworth DE, Falchuk KR, Weissman BN, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 167-75.
 39. Kremer JM, Lee JK. A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Update after a mean of fifty-three months. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 577-84.
 40. Mielants H, Veys EM, Van der Straeten C, Ackerman C, Goemaere S. The efficacy and toxicity of a constant low dose of methotrexate as a treatment for intractable rheumatoid arthritis: an open prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 978-83.
 41. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 259-69.
 42. McKendry RJR, Dale P. Adverse effects of low-dose

- methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1850-6.
43. Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. *J Rheumatol* 1993; 20: 1121-5.
 44. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2000; 76:787-9.
 45. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44: 1051-5.
 46. Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish adverse drug reaction register from 1991 to 1999. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 238-41.
 47. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J, Dawes PT, Shadforth MF, Hothersall TE, Hassell AB, Hay EM. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39: 1102-9.
 48. Bathon J.M, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000; 30: 1586-93.
 49. Grove M.L, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q.J. Med* 2001; 94: 309-19.
 50. Keysser M, Keysser G, Keysser C. Long-term application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1999; 58: 267-76.
 51. Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1157-62.
 52. Combe B, Didry C, Gutierrez M, et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *European Journal of Medicine* 1993; 2: 153-56.
 53. Agarwal V, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate Induced Accelerated Nodulosis. *JAPI* 2004; 52: 538-40.
 54. Kerstens PJSM, Boerbooms AMT, Jeurissen MEC, Fast JH, Assmann KJM, van de Putte LBA. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: an analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992; 19: 867-71.