

Profilo di tollerabilità del methotrexate nell'artrite reumatoide: analisi retrospettiva su una coorte di pazienti ambulatoriali*

Safety of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in clinical practice

G. La Montagna, R. Tirri, R. Vitiello, D. Malesci, R. Buono, G. Mennillo, G. Valentini

Unità di Reumatologia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F Magrassi e A Lanzara",
Seconda Università degli Studi di Napoli

SUMMARY

Objective. To evaluate the treatment duration with MTX monotherapy or in association with DMARDs or anti TNF α inhibitors and the incidence and typology of adverse events (AE) occurred in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods. A retrospective large cohort study of RA outpatients, consecutively seen from January 2000 to June 2005 was performed. Study group were RA patients classified according to the 1984 ACR criteria for the classification of rheumatoid arthritis. The patients were divided in 3 groups according to the treatment regimen: MTX monotherapy, MTX in combination with DMARD or with anti TNF α agents. We analyzed 348 therapeutic cycles, 177 of whom using MTX monotherapy.

Results. The 224 RA patients accumulated 800 person-years of follow up. Follow up for each of the groups was: MTX monotherapy 479.4 person-years, MTX in combination with DMARDs 244.5, or with anti TNF α inhibitors, 75.7 person-years. From the Kaplan-Meier analysis, the probability of patients remaining on treatment 5 years was 58.5 after starting MTX. The incidence of any AE was 8.87 per 100 person-years. From all, 69 (97.2%) AE were no severe. Among those, more frequently were observed at gastrointestinal tract (31%), liver (19.7%), skin (15.5%). Incidence of severe AE (lung adenocarcinoma, 1 case; pancreatitis, 1 case) was 0.25 per 100 person-years, occurring in patients taking MTX monotherapy or MTX in combination with DMARDs, respectively.

Conclusions. These data confirm that methotrexate is well tolerated in clinical practice in the medium-long term. Nevertheless, the occurrence of severe AE require an accurate vigilance for methotrexate toxicity.

Reumatismo, 2006; 58(4):261-267

INTRODUZIONE

Il methotrexate (MTX) è attualmente considerato il "disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)" ancora per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) poiché è provvisto anche di una buona tollerabilità. Esso è il DMARD dotato della più lunga sopravvivenza in terapia (4, 5). Cionondimeno, il trattamento è interrotto più frequen-

temente per tossicità (6-8), con un rischio di eventi avversi di circa il 30% (6, 9) qual è stato documentato in trials clinici a breve termine (10) e in alcuni studi osservazionali (11-13).

Obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di valutare la sopravvivenza in terapia con MTX utilizzato in monoterapia o in associazione con DMARDs o inibitori del TNF α e la frequenza e tipologia di eventi indesiderati occorsi in una ampia coorte di pazienti di AR.

*Lavoro premiato al XLII Congresso Nazionale SIR, Verona 2005

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni La Montagna
Unità di Reumatologia
Seconda Università degli Studi di Napoli
Via S Pansini, 5 - 80131 Napoli
E-mail: giovanni.lamontagna@unina2.it

PAZIENTI E METODI

Abbiamo analizzato le cartelle cliniche ambulatoriali di pazienti affetti da artrite reumatoide, classificati in base ai criteri dell'American College of

Rheumatology (ACR) del 1987 (14), visti consecutivamente dal gennaio 2000 al giugno 2005 presso l'Unità di Reumatologia della Seconda Università degli Studi di Napoli e trattati con MTX al dosaggio di 7,5-20 mg/settimana, somministrato per os o per via intramuscolare, secondo un protocollo flessibile che tiene conto della efficacia e tollerabilità.

Protocollo di sorveglianza farmacologica

Per i pazienti inclusi nello studio i dati clinici e di laboratorio sono stati raccolti in base ad un programma di farmacovigilanza, non dissimile da quanto proposto dalle linee guida internazionali e da quelle della Società Italiana di Reumatologia (SIR) (15, 16). In sintesi, esso prevede:

- a) follow-up clinico presso gli ambulatori della Unità di Reumatologia in media ogni 3 mesi;
- b) esecuzione di alcuni esami di laboratorio essenziali (transaminasi, ALP, emocromo, creatinemia ed es urine) ogni 4-8 settimane;
- c) esami strumentali (ecografia epatica, Rx torace) eseguiti rispettivamente ogni 6 e 12 mesi. Il programma prevede, inoltre, il coinvolgimento del medico di famiglia per la valutazione dei dati di laboratorio nei periodi non coincidenti con le visite reumatologiche programmate.

Le alterazioni di laboratorio sono state valutate sulla base dei rispettivi range di normalità. In particolare sono stati ritenuti clinicamente significativi valori delle transaminasi maggiori di 1,5-2 volte il limite superiore del range; un numero di globuli bianchi $<3500 \text{ mm}^3$, un numero di piastrine $<100.000 \text{ mm}^3$ e valori di creatinemia $> 1,4 \text{ mg/dl}$.

ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come media e deviazione standard (DS), mediana e range interquartile (IQR), intervalli di confidenza. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software statistico SPSS vers. 10 per PC. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi in base al trattamento utilizzato: gruppo I, pazienti trattati in monoterapia con MTX; gruppo II, pazienti trattati con MTX e DMARDs tradizionali; gruppo III, pazienti trattati con MTX e antagonisti del TNF α . L'analisi riguardante la durata complessiva del trattamento con MTX (348 cicli terapeutici) e la durata del trattamento in ciascuno dei 3 gruppi di pazienti è stata fatta applicando la survival analysis secondo Kaplan e Meier. I tassi di incidenza degli eventi

avversi registrati sono stati paragonati tra i 3 gruppi di trattamento. L'analisi multivariata (Cox regression) mediante procedura step-wise è stata usata per paragonare le frequenze di sospensione per tossicità nei 3 gruppi di trattamento, controllando per potenziali fattori confondenti (età, durata di malattia, precedenti trattamenti). Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

La coorte di pazienti di AR include 224 casi (177 femmine, 47 maschi; ratio F:M, 1:3,76, con età media di $54,1 \pm 12,3$ anni; mediana 55 anni (IQR 18) e durata di malattia di $5,7 \pm 4,2$ anni; mediana 4,8 anni (IQR 5).

La dose mediana iniziale di MTX usato dai pazienti era 7,5 mg/settimana, quella all'ultima osservazione era di 15 mg/settimana. In 113 pazienti il MTX era stato prescritto come primo DMARD. Invece, in 110 casi esso era stato introdotto successivamente all'uso di altri farmaci di fondo per inefficacia o intolleranza.

Sono stati registrati 348 cicli terapeutici in cui era stato utilizzato il MTX. Di essi, 177 sono rappresentati dall'uso del MTX in monoterapia, 171 da MTX associato a DMARDs o ad antagonisti del TNF α . In 108 (63,5%) cicli terapeutici il MTX era associato ad un solo DMARD: idrossiclorochina in 71 casi, sulfasalazina in 7, ciclosporina A in 26, leflunomide in 1, sali d'oro in 3; in 10 (5,9%) cicli terapeutici il MTX era associato invece a 2 DMARDs (idrossiclorochina e sulfasalazina, 5 casi; idrossiclorochina e ciclosporina A, 5 casi). In 53 (30,4%) cicli infine il MTX era associato ad antagonisti del TNF α .

TERAPIA CONCOMITANTE

I pazienti assumevano prednisone (dose mediana 7,5 mg/die) e/o FANS/Cox-2 inibitori a dosaggio standard. L'acido folico era assunto da tutti i pazienti alla dose settimanale di 5 mg. Centonove pazienti assumevano altri medicinali: inibitori di pompa protonica in 70 casi; diuretici in 15, ACE-inibitori in 19, bisfosfonati in 5.

Follow-up

Il follow-up totale nei 224 pazienti era di 800 anni-persona e il tempo medio di esposizione al MTX di 3,57 anni. In particolare, nei pazienti che ave-

vano usato il MTX in monoterapia (177 cicli), il follow-up era di 479,4 anni-persone con una esposizione media di 2,70 anni. Nei pazienti che avevano assunto anche il MTX in associazione con DMARDs (118 cicli) il follow-up totale era di 244,5 anni persona con una esposizione media di 2,07 anni. Infine, nei pazienti che avevano utilizzato il MTX in associazione con agenti biologici (53 cicli), il follow-up totale era di 75,7 anni-persone con una esposizione media di 1,42 anni. I 3 gruppi non sono risultati statisticamente differenti per quanto concerne il tempo di esposizione al MTX ($p=0,15$).

Considerando nei 224 pazienti 348 cicli terapeutici complessivi, la probabilità cumulativa di continuazione del trattamento con MTX è risultata a 5 anni del 58,5%. Analizzando i 3 gruppi separatamente, la probabilità cumulativa di continuazione del trattamento a 3 e 5 anni, non è risultata significativamente differente (log rank 1,99; $p=0,37$). Cionondimeno, paragonando i dati a 3 anni, è stata registrata una probabilità cumulativa più elevata di continuazione del trattamento nei pazienti che assumevano MTX+TNF α antagonisti rispetto ai gruppi MTX in monoterapia e MTX+DMARDs (80,9% vs 76,8% e 72,9%, rispettivamente). A 5 anni, invece, nei pazienti che avevano usato il MTX in monoterapia, la probabilità era più elevata rispetto a quelli in cui era stato associato ai DMARDs (65,05% vs 42,05%) (Tab. I) (Figg. 1, 2).

L'analisi multivariata (Cox regression), ha messo in evidenza che l'età calcolata al momento dell'inizio del trattamento era la sola covariata tra quelle considerate che prediceva tutte le cause di sospensione dei trattamenti ($p=0,02$). Il rischio di sospensione a 3 anni era maggiore per l'associazione MTX+DMARDs (30,3%) rispetto agli altri due gruppi (monoterapia 28,1%, associazione con agenti biologici 21,6%). A 5 anni la percentuale di rischio di sospensione era più elevata (MTX+DMARDs, 84,5% vs monoterapia, 41,2%).

Eventi avversi e cause di sospensione del trattamento

In totale, su 348 cicli di trattamento furono registrate 71 (20,4%) sospensioni. 66/71 furono definitive (92,9%): da remissione della malattia in 3 casi (4,6%), da inefficacia in 18 (27,7%), da eventi indesiderati in 40 (60,6%), da scelta personale del paziente in 5 (7,7%) (programmazione artroprotesi d'anca, 1 caso; gravidanza, 4 casi). La sospensione fu invece temporanea in 5/71 cicli (7,0%) per la comparsa di almeno un effetto indesiderato

Tabella I - Probabilità cumulative di continuazione del trattamento nei 224 pazienti di AR divisi in sottogruppi.

Sottogruppo	Probabilità cumulativa di continuazione del trattamento	
	a 3 anni	a 5 anni
MTX in monoterapia	76,8%	65,05%
MTX + DMARDs	72,9%	42,05%
MTX + inibitori TNF α	0,9%	-
Log rank, $p=NS$		

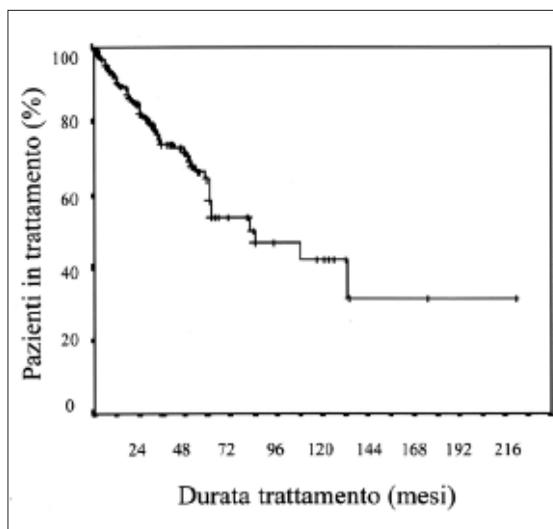


Figura 1 - Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier relativa alla continuazione del trattamento con methotrexate in pazienti di artrite reumatoide.

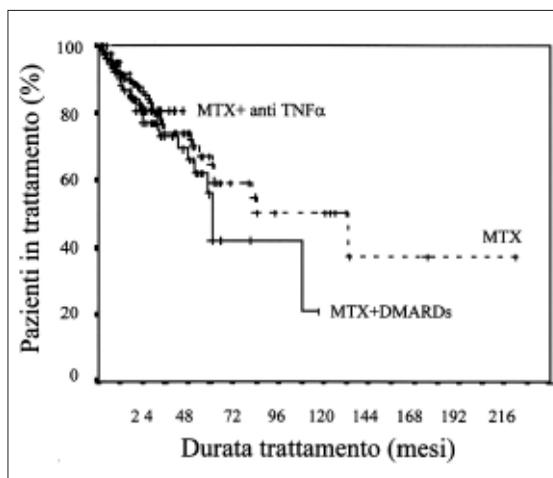


Figura 2 - Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier relative alla continuazione del trattamento in pazienti di artrite reumatoide divisi in sottogruppi.

di lieve entità (durata della sospensione 2 mesi, mediana).

Le tabelle II e III mostrano rispettivamente la tipologia degli eventi avversi clinici e di laboratorio e la loro relativa frequenza. Gli eventi avversi osservati più frequentemente sono stati rappresentati da alterazioni a carico dell'apparato gastroenterico (31%), del fegato (19,7%) della cute (15,5%), dell'apparato respiratorio (5,6%), ematologiche (4,2%) e del pancreas (1,4%).

Complessivamente, l'incidenza di EA è stata dell'8,87% anni persona. 69/71 (97,2%) eventi indesiderati (clinici e/o di laboratorio) furono considerati di lieve entità. Essi si manifestarono in 35/177 (19,8%) pazienti che avevano usato il MTX in monoterapia, in 29/118 (24,6%) che avevano usato il MTX associato con altri DMARDs e in 7/53 (13,2%) che avevano assunto il MTX in associazione con agenti biologici. Non significa-

tive differenze sono emerse tra le proporzioni rilevate nei 3 sottogruppi di pazienti ($p>0,05$).

Eventi avversi potenzialmente severi furono osservati in 2/224 (0,89%) pazienti che avevano usato rispettivamente, il MTX in monoterapia (adenocarcinoma polmonare, 1 evento), o il MTX in associazione con DMARDs (pancreatite acuta, 1 evento) con una incidenza dello 0,25 per cento anni-persona. Questi eventi non sono risultati in relazione né con il tempo di esposizione al farmaco (24 e 30 mesi, rispettivamente), né con la dose cumulativa di MTX (960 mg e 680 mg, rispettivamente). In entrambi i casi essa era simile o uguale alla dose mediana registrata complessivamente nei 348 cicli terapeutici (680 mg, IQR 1030 mg). Anche in questi casi la relazione con il farmaco non era definita, né gli eventi furono causa di morte: il paziente ospedalizzato per pancreatite acuta guarì completamente ed il paziente con l'adeno-

Tabella II - Eventi avversi clinici osservati durante 348 cicli terapeutici in 224 pazienti di AR trattati con MTX in monoterapia, in associazione con DMARDs o con antagonisti del TNF α .

Evento avverso	No eventi	MTX	MTX+DMARDs	MTX+Biologici
Interessamento dello stato generale	11	5 (45,4%)	6 (54,5%)	-
Apparato gastroenterico				
Nausea/Dispepsia	19	7 (36,8%)	11 (57,9%)	1 (5,3%)
Meteorismo/Diarrea	1	1 (100%)	-	-
Subocclusione intestinale	1	1 (100%)	-	-
Pancreatite	1	-	1 (100%)	-
Apparato respiratorio				
Sensazione di soffocamento	1	-	-	1 (100%)
Infezioni vie respiratorie	1	1 (100%)	-	-
Pleurite	1	1 (100%)	-	-
Carcinoma polmonare	1	1 (100%)	-	-
Cute				
Caduta capelli	1	1 (100%)	-	-
Dermatite orticarioide	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Herpes zooster	1	1 (100%)	-	2 (33,3%)
Nodulosi	6	4 (66,6%)	-	-
Occhio				
Cheratite erpetica	1	1 (100%)	-	-
Altri				
Osteite suppurativa	1	-	1 (100%)	-
Disuria	1	-	1 (100%)	-
Metrorragia	1	-	1 (100%)	-
Totale	52/348*	25/177*	22/118*	5/53*
	(14,9%)	(14,1%)	(18,6%)	(9,4%)
*cicli terapeutici				

Tabella III - Prevalenza e tipo di alterazioni di laboratorio osservate durante 348 cicli terapeutici in 224 pazienti di AR trattati con MTX in monoterapia o in associazione con DMARDs o anti TNF α .

Alterazione di laboratorio	No eventi	MTX	MTX+DMARD	MTX+Biologici
Aumento transaminasi (ALT,AST)	9	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Aumento fosfatasi alcalina (ALP) e/o γ -glutamyl-transferasi (γ GT)	2	1 (50%)	1 (50%)	-
Aumento di transaminasi/ALP/g GT	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
Citopenia/anemia	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
Ipogammaglobulinemia	1	1 (100%)	-	-
Aumento dell'antigene specifico prostatico (PSA)	1	-	1 (100%)	-
Totale	19/348* (5,4%)	10/177* (5,6%)	7/118* (5,9%)	2/53* (3,8%)
*cicli terapeutici				

carcinoma polmonare, non ha mostrato recidive dopo l'intervento di lobectomia cui fu sottoposto. Nel complesso l'incidenza di alterazioni cliniche o di laboratorio è stata 8,9 per cento anni persona a rischio.

Dividendo i pazienti in 2 gruppi (con e senza eventi avversi) non sono state messe in evidenza differenze statisticamente significative riguardanti la durata del trattamento ($27,9 \pm 28,1$; IC 95%, 24,6-31,3 mesi vs $26,9 \pm 25,4$; IC 95% 21-32,9 mg, rispettivamente), o la dose cumulativa di MTX ($959,5 \text{ mg} \pm 945,5$; IC 95% 917-1186 vs 624 ± 600 mg; IC 95% 739-1186 mg, rispettivamente).

Infine dividendo i pazienti in base all'età e alla durata di malattia (quartili) non sono risultate differenze statisticamente significative nelle frequenze degli eventi indesiderati.

DISCUSSIONE

Molti studi hanno valutato la tossicità dei DMARDs in trials clinici di breve durata in pazienti preselezionati (2, 10). Pochi studi hanno analizzato invece l'uso estensivo del farmaco nella pratica clinica ambulatoriale (11, 17-19).

Questo studio di coorte ha analizzato la durata del trattamento e la tossicità del MTX in pazienti consecutivi di AR seguiti in regime ambulatoriale presso la nostra Unità di Reumatologia tra il 2000 e il 2005.

Durante un periodo di trattamento di 800 anni-persona, l'incidenza di una qualsiasi alterazione

nei parametri di laboratorio o di eventi clinici è stata dell'8,9 per cento anni-persona a rischio. Abbiamo identificato solo 2 casi su 348 cicli di trattamento (incidenza per cento anni-persona, 0,57) in cui il trattamento poteva essere responsabile di eventi avversi gravi indirettamente correlabili al farmaco. In 71/348 cicli di trattamento (20,4%) è stato registrato almeno un effetto indesiderato. Tra essi gli eventi gastrointestinali sono risultati i più frequenti in accordo con quanto già noto (17, 20). Cinque cicli (7,0%) in cui il trattamento era stato sospeso temporaneamente per l'insorgenza di eventi indesiderati di lieve grado, furono ripresi senza che i pazienti mostrassero successivamente intolleranza.

Questo indica che non necessariamente la comparsa di effetti indesiderati di lieve grado implichi la sospensione definitiva del trattamento. Nella maggioranza dei casi l'intolleranza era da ascrivere a manifestazioni cliniche, come disturbi dello stato generale e/o dispepsia e nausea che perduravano di solito 48-72 ore dalla somministrazione del MTX e in particolare dopo la somministrazione orale. In nessun caso le alterazioni di laboratorio furono severe o persistenti. Inoltre nella nostra coorte, né l'età né la durata di malattia rappresentavano criteri predittori di sospensione del trattamento per tossicità, a differenza di quanto affermato da altri AA (21).

Rispetto ai dati della letteratura che mostrano una incidenza di eventi avversi del 22% nei pazienti trattati con MTX vs il 7% nel gruppo placebo (22), il nostro studio mostra un tasso di incidenza

(20,4%) sovrapponibile ottenuto invece nella pratica clinica.

Per quanto concerne la durata del trattamento i nostri risultati mostrano che la probabilità cumulativa di continuazione del trattamento a 5 anni è del 59,3%. Questi dati sono in accordo con quelli registrati in studi long-term che riportano a 5 anni l'uso del MTX in oltre il 50% dei pazienti (9, 17, 20, 23-25).

Il nostro studio ha il limite dell'analisi retrospettiva. In ogni caso, come riportato da altri AA (9, 21, 26, 27), i nostri dati confermano che il trattamento dei pazienti di AR con MTX in un setting di pratica clinica, è ben tollerato nel medio e lungo termine. Cionondimeno, la possibilità di osservare eventi avversi gravi, impone l'adozione di una continua sorveglianza farmacologica attuabile efficacemente in collaborazione con il medico di famiglia.

RIASSUNTO

Obiettivo. Valutare la durata del trattamento con MTX utilizzato in monoterapia o in associazione con DMARDs o inibitori del TNF α e la frequenza e tipologia di eventi indesiderati occorsi in una coorte di pazienti di AR.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i dati registrati nelle cartelle cliniche ambulatoriali di pazienti affetti da artrite reumatoide, visti consecutivamente tra il 2000 e il 2005 in regime ambulatoriale. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi in relazione al tipo di trattamento utilizzato: MTX in monoterapia, MTX in associazione con DMARD o con anti TNF α antagonisti. Sono stati analizzati 348 cicli terapeutici di cui 177 si riferiscono all'uso di MTX in monoterapia.

Risultati. I 224 pazienti esaminati durante il periodo di studio rappresentano 800 anni-persona di follow-up. Il follow-up era rispettivamente di 479,4 anni persona per il MTX in monoterapia, 244,5 per l'associazione con DMARDs, 75,7 per l'associazione con anti TNF α . La probabilità cumulativa (Kaplan-Meier analysis) di continuazione del trattamento con MTX è risultata a 5 anni del 58,5%. Non sono emerse differenze significative tra i sottogruppi di trattamento. L'incidenza di eventi avversi era 8,87 per 100 anni persona. Fra tutti gli eventi avversi 69 (97,2%) erano di lieve entità ed interessavano più frequentemente il tubo gastroenterico (31%), il fegato (19,7%), la cute (15,5%). L'incidenza di eventi avversi potenzialmente severi (adenocarcinoma polmonare, 1 caso; pancreatite, 1 caso) era 0,25 per 100 anni persona, e furono osservati rispettivamente, in pazienti in trattamento con MTX in monoterapia e MTX in associazione con DMARDs,

Conclusioni. Questo studio conferma la buona tollerabilità nel medio-lungo termine del MTX in monoterapia e in associazione a DMARDs o anti TNF α . Cionondimeno, la possibilità di osservare eventi avversi gravi, impone una continua sorveglianza farmacologica.

Parole chiave - Artrite reumatoide, methotrexate, DMARDs, anti TNF α , eventi avversi.

Key words - Rheumatoid arthritis, methotrexate, DMARDs, anti TNF α , adverse events.

BIBLIOGRAFIA

1. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wellis G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2000; 39: 975-81.
2. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomer B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655-65.
3. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L, Stang P. Adverse events with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD): A cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004; 31: 1906-11.
4. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF, Adams RF, Barber J, Barth WF, et al. Long term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. I Non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1992; 19: 1874-84.
5. Van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LBA. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 277-82.
6. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1492-8.
7. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44: 1051-55.
8. Wolfe F, FHawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis. A 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17: 994-1002.
9. Salaffi F, Carotti M, Sartini A, Cervini C. A prospec-

- tive study of the long-term efficacy and toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 23-8.
10. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
 11. Felson DT, Andersen JJ, Meenan RF. Use of short time efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117-25.
 12. Sokka T, Pincus T. Contemporary disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis in a us private practice: methotrexate as the anchor drug in 90% and new DMARD in 30% of patients. *J Rheumatol* 2002; 29: 2521-4.
 13. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. II. Second-line rugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1885-94.
 14. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 15. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW jr, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
 16. Società Italiana di Reumatologia (SIR). Linee Guida e percorsi diagnostico-terapeutici nell'artrite reumatoide. www.SIR.it.
 17. Grove ML, Hassel AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q J Med* 2001; 94: 309-19.
 18. Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, Hall S, Harkness A, Lewis D, et al. Long-term methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow-up of 460 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 2000; 27: 1864-71.
 19. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, Saperia JC, Reading I, Van Staa TP, et al. The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom general practice research database. *Rheumatology* 2005; 44: 1394-8.
 20. 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.
 21. Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, Champion GD, Harkness A, Lewis D, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993; 20: 639-44.
 22. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford UK. Update software.*
 23. Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn Wd jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long term treatment. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 671-6.
 24. Tishler M, Caspi D, Yaron M. Long term experience with low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 103-6.
 25. Galindo-Rodriguez G, Avina-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor MB. Disappointing long term results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol* 1999; 26: 2337-43.
 26. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis* 2005; 64: 207-11.
 27. Cartwright VW, Michaud K, Choi HK, Wolfe F. Methotrexate, laboratory testing and risk of serious illness. Analyses in 20.000 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S428.