

Revisión

## USO DE METOTREXATO EN ARTRITIS REUMATOIDE

Paloma de Abreu

Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

### RESUMEN

**Fecha de envío**

09/04/2016

**Fecha de aprobación**

12/05/2016

**Palabras claves**

Metotrexato, Artritis Reumatoide

El objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide es detener, o al menos retrasar, la inflamación y el daño articular. Los fármacos modificadores de la enfermedad constituyen la base fundamental del tratamiento de la Artritis Reumatoide. El uso correcto de los fármacos modificadores de la enfermedad ha mejorado el pronóstico de la AR, en función de su utilización precoz y fijación de un objetivo terapéutico concreto. El Metotrexato se considera el fármaco de anclaje del tratamiento, se recomienda como fármaco preferente al inicio de la enfermedad y en combinación con otros fármacos durante su evolución según actividad de la enfermedad. La revisión actual intenta orientar sobre el uso adecuado de este fármaco en artritis reumatoide: dosis inicial, vía de administración, incremento y disminución de dosis, seguimiento del paciente, uso de ácido fólico/folínico, situaciones especiales previas y durante el tratamiento.

### USE OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

#### ABSTRACT

**Keywords**

Metotrexato, Rheumatoid Arthritis

The objective of the treatment of rheumatoid arthritis is to stop or at least delay, inflammation and joint damage. The disease modifying drugs are the cornerstone in the treatment of Rheumatoid Arthritis. The correct use of disease modifying drugs has improved the prognosis of RA, based on its early use and aiming of a specific therapeutic target. Methotrexate is considered the anchor treatment drug, it is recommended as the preferred drug at disease onset and in combination with other drugs during their evolution according to disease activity. The current review aims to provide guidance on the proper use of this drug in rheumatoid arthritis: initial dose, route of administration, dosage increase and decrease, patient monitoring, use of folic acid, special situations prior to and during treatment.

**Autor para**

**correspondencia**

Correo electrónico:  
pdeabreut@gmail.com  
(P de Abreu)

### INTRODUCCIÓN

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) constituyen la base fundamental del tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR). Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características, los FAME sintéticos o tradicionales y los FAME biológicos o terapias biológicas. Los FAME sintéticos forman un grupo heterogéneo de fármacos, de estructura química variada, con acciones diversas sobre los distintos elementos del sistema inmune; aunque el conocimiento sobre su modo de acción es limitado.

El uso correcto de FAME ha mejorado el pronóstico de la AR, en función de su utilización precoz y fijación de un objetivo terapéutico concreto<sup>1-3</sup>.

El Metotrexato (MTX) es un antimetabólico y análogo del ácido fólico. Aunque se desconoce su modo exacto de acción; Este tiene efectos antiinflamatorios incrementando los valores intracelulares de adenosina, inhibe la síntesis de citosinas y causa una posible inhibición parcial de la función de linfocitos B y T.

El MTX se utiliza ya desde hace varias décadas en el tratamiento de AR. Las características que convierten al MTX en fármaco de primera elección están relacionadas con su bajo precio, su perfil de seguridad favorable, su influencia en el retraso del daño estructural, su alta tasa de respuesta y continuidad terapéutica, y su disponibilidad y versatilidad de dosis y vías de administración<sup>4</sup>. Por tanto tras el diagnóstico de la enfermedad su indicación en primera línea de tratamiento y de forma temprana esta claramente definida, como bien recomiendan distintas sociedades<sup>5-7</sup>. Además es idóneo como fármaco de anclaje para terapias combinadas.

El objetivo de esta revisión es establecer recomendaciones para la toma de decisiones en el tratamiento con MTX en AR en el adulto en base a la evidencia científica disponible.

### Indicación y estrategias con MTX en AR

El MTX es el FAME de anclaje en el tratamiento de la AR, siendo de primera elección para iniciar el tratamiento y si se requiere terapia combinada añadida<sup>8</sup>. Se recomienda al inicio del tratamiento dosis bajas de glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos para controlar la sintomatología al inicio, ya que el MTX puede requerir algunas semanas hasta obtener el efecto clínico deseado<sup>6-7</sup>.

La Leflunomida (LFM) tiene una eficacia clínica similar y un efecto inhibitor del daño radiológico como el MTX. La recomendaciones EULAR 2013 y ACR 2015 recomiendan el inicio de monoterapia con MTX o LFM para pacientes independiente del tiempo de evolución de la enfermedad, grado de actividad de la misma y presencia o no de indicadores de mal pronóstico, estimándose una mayor experiencia y disponibilidad de evidencias para el MTX respecto a la LFM. En caso de intolerancia, insuficiente respuesta o contraindicación

se recomienda administrar otros FAME sintéticos (LFM o Sulfasalazina).

### Evaluación previa al tratamiento con MTX

Se consideran contraindicaciones para el inicio de tratamiento con MTX: hipersensibilidad al MTX o a alguno de los excipientes, embarazo y lactancia, hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica, alcohólicos, abuso de drogas, infección grave ya sea aguda o crónica, insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl, síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 20ml/min), discrasias sanguíneas preexistentes, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa y procesos malignos<sup>9</sup>. La evaluación clínica de estos pacientes, ante la indicación de terapia con MTX, debe incluir: factores de riesgo de toxicidad por MTX (incluyendo el consumo de alcohol), la educación del paciente, funcional hepático, albúmina, el recuento sanguíneo completo, creatinina, radiografía de tórax, serología para VIH, hepatitis B/C, glucemia en ayunas, perfil lipídico y prueba de embarazo. A partir de estos datos y de la experiencia del especialista, se ponderará la idoneidad de la indicación<sup>4</sup>.

### ¿Con qué dosis de MTX se debe iniciar el tratamiento en AR?

Se recomienda iniciar con una dosis no inferior a 10-15 mg a la semana por vía oral con escalada hasta 20-25 mg a la semana en 8 semanas sino hay respuesta clínica<sup>7</sup>. Se pueden considerar dosis inferiores según las circunstancias de cada paciente (comorbilidades, bajo peso, función renal y hepática).

### ¿Cuáles son los efectos secundarios del MTX?

Los principales efectos secundarios se resumen en la tabla I. Los más importantes son la toxicidad medular, hepática y pulmonar. La toxicidad medular es

**Tabla 1** Principales efectos secundarios del Metotrexato.

<b>Gastrointestinales</b>	Nauseas, vómitos, dispepsia
<b>Orales</b>	Estomatitis, úlceras, erosiones
<b>Cutáneos</b>	Alopecia, eritema por luz UV, vasculitis, nódulos reumatoides
<b>Hematológicos</b>	Leucopenia, anemia megaloblástica, trombocitopenia, aplasia medular
<b>Pulmonares</b>	Infiltrado alveolar, infiltrado intersticial, infiltrados nodulares difusos, adenopatías hiliares, derrame pleural, infección por Pneumocistis carini
<b>Hepáticos</b>	Aumento de transaminasas, fibrosis periportal, cirrosis
<b>Renales</b>	Cristalización y precipitación en túbulo renales (con altas dosis)
<b>Varios</b>	Oligoespermia, disfunción ovárica, cefalea, pérdida de peso, fatiga, mareos, poliartalgias

poco frecuente y puede ir precedida por incrementos importantes del volumen corpuscular medio de los hematíes. Es más frecuentes en pacientes de edad avanzada, cifras de creatinina aumentada o son deficiarios de ácido fólico<sup>10</sup>. La toxicidad hepática grave se ha estimado que ocurre en 1 cada 10.000 pacientes tras 5 años de tratamiento. La edad avanzada, el tratamiento prolongado la diabetes y la ingesta concomitante de alcohol son factores de riesgo asociado con este tipo de toxicidad<sup>11</sup>. La toxicidad pulmonar se manifiesta como cefalea, tos seca, fiebre y mal estar general. Es debida a una infiltración con células mononucleares, células gigantes y ocasionalmente granulomas. La presencia de daño pulmonar reumatoide es un factor predisponente.

### ¿Cuándo se justifica el inicio de la terapia combinada con MTX?

El objetivo terapéutico de la AR es conseguir la remisión o en su defecto un índice de baja actividad de la enfermedad (DAS 28 < 3,6 o SDAI < 11)<sup>9</sup>. Por ello se recomiendan un seguimiento estrecho del paciente con controles frecuentes para realizar pertinentes ajustes del tratamiento.

La instauración de un tratamiento efectivo para cada paciente, se debe alcanzar lo antes posible, dado que resultados de estudios controlados, parecen mostrar mejores resultados y menor daño estructural a largo plazo.

Los pacientes con AR que están en riesgo de padecer una mayor progresión radiográfica y temprana severidad clínica pueden ser identificados en base a las variables clínicas y de laboratorio que han demostrado ser predictivas de una evolución negativa o más severa de la enfermedad como factor reumatoide positivo, anti-CCP positivos, presencia de erosiones en la evaluación basal del paciente y alta actividad clínica. Por ello cuando no se alcanza el objetivo terapéutico en monoterapia se debe iniciar tratamiento combinado con otros FAME convencionales o biológicos. El tratamiento combinado parece más eficaz que la monoterapia, si embargo no hay evidencia que en los primeros 6 meses el tratamiento combinado sea más eficaz que la monoterapia. Por tanto parece adecuado iniciar en monoterapia y si no se logra el efecto deseado en un periodo de tiempo preestablecido, se inicie el tratamiento combinado<sup>5-9</sup>.

Las pautas de tratamiento combinado entre FAME convencionales más recomendadas según evidencia científica son: triple terapia con Metotrexato + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina<sup>13</sup> y Metotrexato + Leflunomida<sup>9,14</sup>.

### ¿Qué criterios condicionan la concomitancia de MTX con ácido fólico?

El MTX reduce la inflamación por un mecanismo relacionado con el metabolismo del ácido fólico. En algunas personas tratadas con MTX puede existir un déficit de ácido fólico o folínico, por lo que la prescripción puede mejorar la tolerancia y seguridad del MTX (úlceras orales, molestias gastrointestinales, diarreas, trastornos hematológicos y elevación de las transaminasas). El ácido fólico o folínico se tomara en dosis de 5 mg a la semana, separando la toma, al menos un día de la administración del MTX<sup>4</sup>. La suplementación de rutina de ácido fólico o folínico no afecta en general a la eficacia del MTX, aunque datos de un estudio sugieren que el uso de estos suplementos podrían conllevar un aumento ligero de la dosis de MTX para aumentar la eficacia<sup>15</sup>.

### ¿Por que vía se debe administrar inicialmente el MTX?

La selección de la vía de administración inicial puede ser decidida entre médico y paciente. Generalmente, el paciente suele preferir la vía oral. Distintos estudios muestran que la biodisponibilidad relativa del MTX por vía oral en comparación con la intramuscular o subcutánea, es buena a dosis bajas, pero disminuye a dosis mayores. Por eso, a dosis menores de 20 mg/semana por su facilidad de manejo y el bajo coste del MTX oral se recomienda como vía preferencial de administración al inicio del tratamiento. Sin embargo, hay situaciones en las que se considerará de elección la vía parenteral desde el inicio (tabla 2): pacientes polimedcados, con sobrepeso u obesidad (pues las dosis a administrar son más altas), con bajo cumplimiento terapéutico, por preferencia del propio paciente, para reducir determinados efectos adversos gastrointestinales o para evitar errores de medicación<sup>4,16</sup>.

**Tabla 2** Uso de Metotrexato por vía Parenteral de modo inicial.

Pacientes polimedcados
Sobrepeso u obesidad que requiera altas dosis desde el inicio (>20 mg/semana)
Sospecha de falta de cumplimentación terapéutica por parte del paciente
Preferencias manifiestas del paciente

### ¿Cuándo cambiar la vía de administración?

Se recomienda cambio de vía oral a parenteral cuando el paciente recibe dosis mayores de 20 mg/semanales por su mejor biodisponibilidad. En pacientes con AR, tratados con MTX por vía oral, la evidencia científica disponible justifican el cambio a vía subcutánea cuando se objetiva una falta de respuesta

terapéutica frente a la actividad de la enfermedad o la toxicidad gastrointestinal o se objetiva incumplimiento terapéutico<sup>4,17</sup>. Así mismo ante una falta de respuesta terapéutica hay evidencia que podría evitar o retrasar el uso de terapias biológicas<sup>18</sup>. El cambio de vía parenteral a vía oral se puede contemplar en las siguientes situaciones: preferencias del paciente, intolerancia a la vía de administración, disminución de dosis a niveles  $\leq 10$  mg a la semana o bien incumplimiento terapéutico<sup>16</sup>.

### ¿Cómo realizar el incremento de dosis de MTX?

Una vez establecida la dosis inicial de MTX, si no se consigue al respuesta adecuada se debe realizar un escalado rápido de la dosis hasta alcanzar 20-25 mg a la semana (tabla 3). Antes de iniciar el aumento de dosis se debe establecer un periodo de observación de 4 semanas para determinar si esta dosis es o no eficaz. En caso de insuficiente respuesta, se recomiendan incrementos de 2,5- 5 mg cada 2 a 6 semanas, según la gravedad de la enfermedad hasta alcanzar la dosis de 25 mg a la semana<sup>4,6,19,20</sup>.

**Tabla 3** Escalada de dosis de Metotrexato (MTX).

Se recomienda una dosis inicial de MTX como mínimo de 10-15 mg a la semana
En caso de respuesta inadecuada al MTX: escalada rápida hasta 20-25 mg semana en 8 semanas
Esperar 4 semanas de periodo de observación antes de iniciar el escalado terapéutico
El escalado terapéutico: 2,5 – 5 mg cada 2 a 6 semanas según severidad clínica hasta un máximo de 25 mg/semana

### ¿Cómo realizar el descenso de dosis de MTX?

Se recomienda la reducción de dosis de MTX cuando se haya llegado a la remisión mantenida (tabla 4). En función de la dosis previa que tuviera el paciente se proponen las siguientes pautas: dosis previas  $\geq 25$  mg a la semana cuando la remisión se haya mantenido al menos durante 6 meses y con dosis previas  $< 25$  mg semana cuando la remisión se haya mantenido al menos 6-12 meses. Se recomienda descensos de 2,5 a 5 mg cada 3-6 meses controlando la actividad de la enfermedad y al ser posible manteniendo la vía de administración previa. Se aconseja que al llegar a una dosis de 15 mg a la semana, se puede ofrecer el cambio a vía oral, en caso de estar en administración subcutánea, con la excepción que hubiera intolerancia a la vía oral previa o bien se sospecha de mayor eficacia con la vía de administración previa. En caso que se produzca reactivación de la actividad de la enfermedad se debería interrumpir el proceso de desescalado terapéutico<sup>4</sup>.

**Tabla 4** Desescalado terapéutico de Metotrexato (MTX).

En pacientes con Artritis reumatoide se recomienda el desescalado terapéutico, cuando haya remisión clínica mantenida en función de la dosis de MTX previa.: Dosis $\geq 25$ mg/semana: remisión mantenida al menos 6 meses Dosis $< 25$ mg/semana: remisión mantenida al menos 6-12 meses
Se recomienda realizar reducciones de 2,5-5 mg cada 3-6 meses Reducción manteniendo la vía de administración previa
Dosis de 15 mg/semana se podría poner la vía oral como preferente La reactivación de la enfermedad obliga a suspender la reducción de dosis

### ¿Cómo realizar el seguimiento y valorar la evolución del paciente durante el tratamiento con MTX en AR?

Una monitorización intensiva de la actividad de la enfermedad y seguridad del tratamiento de la AR en las fases iniciales de su evolución se relaciona con mejores resultados en la remisión y el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>21</sup>. Se recomienda al iniciar un proceso de aumento de dosis en la terapia con MTX, se debe realizar el control analítico de transaminasas hepáticas, creatinina y hemograma completo cada mes o mes y medio hasta alcanzar una dosis estable. A partir de la estabilidad clínica y terapéutica se recomienda realizar el seguimiento cada 1-3 meses, observando posibles efectos secundarios y evolución de factores de riesgo en cada visita<sup>22</sup>. Se aconseja en caso de aumento de transaminasas realizar las siguientes decisiones: Si el aumento es el triple del valor límite de normalidad, debe detenerse al administración de MTX, aunque se podrá iniciar de nuevo a una dosis menos tras la normalización del perfil hepático. Si los niveles se mantienen elevados a este nivel tres veces por encima de la normalidad se procederá a estudio de posible toxicidad hepática y se mantendrá suspendido el tratamiento<sup>22</sup>.

### Embarazo y lactancia:

La gestación supone una contraindicación para el tratamiento con MTX. Las mujeres en edad fértil se les debe asesorar del uso de anticoncepción durante el tratamiento. En caso de embarazo se recomienda suspender el tratamiento. Cuando exista deseo gestacional se recomienda esperar a que la actividad de la enfermedad este controlada o preferiblemente en remisión. En el caso de las mujeres se aconseja suspender el tratamiento 6 meses antes de la concepción y suplementar con ácido fólico la totalidad del embarazo. En el caso del varón, se aconseja suspender el tratamiento 3 meses antes de la concepción<sup>4,9</sup>.

### Vacunaciones:

En términos generales la susceptibilidad de los pacientes con AR a infecciones del tracto respiratorio,

como la de la gripe y sus graves complicaciones, obligan a la vacunación, dada que las evidencias disponibles demuestran la seguridad e inmunogenicidad suficiente de la vacuna de la gripe<sup>23</sup>. La vacuna frente al neumococo también es recomendable en estos pacientes, por el riesgo de infección y por su demostrada eficacia y seguridad<sup>24</sup>. En terapia con MTX, se recomienda la vacunación antigripal (anual) y antineumocócica, aunque se ha de considerar que puede disminuir la respuesta inmune a estas vacunas<sup>25</sup>.

#### **Cirugía:**

Existe la posibilidad de incremento en la incidencia de infecciones en los perioperatorios ortopédicos, aunque no se ha confirmado de forma concluyente. Una actitud razonable consiste en omitir la dosis semanal de MTX durante la semana previa y posterior a la cirugía, con lo que se reducen las pequeñas posibilidades de complicaciones periquirúrgicas, asumiendo a cambio un riesgo de reactivación de la enfermedad también escaso<sup>4,9</sup>.

#### **Infecciones:**

Los pacientes con AR tienen dos veces más riesgo de desarrollar infecciones graves aún después de ajustar por factores de riesgo como la edad, el tabaco, la leucopenia, el uso de corticoides y la presencia de diabetes<sup>26</sup>. En términos generales, se recomienda extremar las precauciones para la prevención de infecciones en pacientes con AR.

Entre otras medidas se recomienda aplicar las vacunas habituales, pero nunca con microorganismos atenuados si está en tratamiento inmunosupresor, evitar contactos con enfermos tuberculosos y hacer quimioprofilaxis con isoniazida cuando corresponda, así como mantener una higiene dental escrupulosa. Se han descrito casos de pacientes con virus del la hepatitis B, en los que se ha producido una reactivación de la infección e incluso ha originado situaciones clínicas de insuficiencia hepática, muchos de ellos, en pacientes que antes no presentaban anomalías en la función hepática<sup>27</sup>. Por todo ello es aconsejable incluir entre los requerimientos analíticos, la serología hepática para virus de la hepatitis B.

En relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existen series de casos en que el tratamiento con FAMEs se ha mostrado eficaz, pero también se ha visto un aumento del número de infecciones<sup>28</sup>. Por ello, consideramos que se debe individualizar cada caso y valorar la relación riesgo/beneficio.

## **CONCLUSIONES**

El uso correcto de FAME ha mejorado el pronóstico de la AR, en función de su utilización precoz y fijación de un objetivo terapéutico concreto. Se considera que el MTX es el fármaco de elección al iniciar el tratamiento de la AR dado su demostrada eficacia en estudios controlados a corto y medio plazo, mayor adherencia al tratamiento a largo plazo en comparación con otros FAME, baja frecuencia de efectos adversos graves, fácil dosificación y bajo coste. Es necesario establecer en cada paciente un control estrecho de seguridad y eficacia y como siempre individualizar cada caso.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;446-51.
2. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:906-14.
3. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: What is the evidence? *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1211-20.
4. J. Tornero Molina et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración *Reumatol Clin.* 2015;11(1):3-8.
5. Jasvinder A. Singh, Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges Jr., a. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1-25.
6. Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013;0:1-18.
7. R. Sanmartí et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015;11(5): 279-294.
8. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:523-33.
9. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía práctica para el manejo de la artritis reumatoide en España 2011. <http://www.ser.es>.
10. Furst D, Erikson N, Clute I, et al. Adverse experience with methotrexate during 176 week of a long term prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:1628-35.
11. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED, Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol.* 1992;19:229-33.

12. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, et al. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in Rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 441-5
13. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (4): 523-33.
14. Singer O, Gibofsky A, Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis. *What is new. Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):288-92.
15. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or Folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1515-24.
16. Pavy S, Contantin A, Goseec I, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):388-95.
17. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol*. 2004;31:179-82.
18. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1009-10.
19. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, Ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: Aiming for remission. Computer assisted management in early rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443-9.
20. Jassim IAH, Al-Allaf A, Newton P. Methotrexate in rheumatoid arthritis, starting dose and dose escalation regimens. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:S440-1.
21. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
22. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, 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 3 E initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086-93.
23. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):191-4
24. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):147-53.
25. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):106-11.
26. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(9):2294-300.
27. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8): 983-9.
28. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):710-2.