

# Sopravvivenza a lungo termine del trattamento con methotrexate nell'artrite psoriasica\*

## *Long-term survival of methotrexate in psoriatic arthritis*

M. Ricci, G. De Marco, F. Desiati, D. Mazzocchi, L. Rotunno, N. Battafarano, A. Marchesoni

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

### SUMMARY

**Objective.** *The purpose of this study was to evaluate the long-term survival rate of Methotrexate (MTX) in the peripheral joint involvement of psoriatic arthritis (PsA) in a setting of everyday clinical practice.*

**Methods.** *This was an observational retrospective study performed using the data from a dermatological-rheumatological PsA clinic. All of the patients evaluated at this clinic from March 1997 to December 2007 who were started on MTX alone, had a three-year follow-up time or had discontinued the therapy were included into the survey.*

**Results.** *Of the 174 evaluable patients, 104 (59.8%) were still taking MTX after three years of treatment. The reasons of therapy discontinuation in the remaining 70 (40.2%) patients were: 34 (19.5%) lost-to-follow-up, 18 (10.3%) adverse events, 14 (8%) inefficacies, and 4 (2.3%) deaths (none related to the therapy). MTX was effective in controlling joint inflammation but not in preventing their deterioration. Overall, adverse events were recorded in 43 patients (36.4% of the 114 patients with a three-year follow-up). No serious side effect occurred in the study population.*

**Conclusions.** *The results of this study showed that, in a setting of clinical practice, MTX had a good three-year performance in patients with peripheral PsA. Almost 60% of them were still taking this drug at the end of the study period and the toxicity was more than acceptable. In our opinion, MTX might be considered the non-biological DMARD of choice for the treatment of this condition. However it should be used earlier and at higher doses.*

Reumatismo, 2009; 61(2):125-131

### INTRODUZIONE

Methotrexate (MTX) è sicuramente il farmaco più utilizzato per il trattamento dell'interessamento articolare periferico dell'artrite psoriasica (APs) ed è considerato dalla maggior parte dei reumatologi il farmaco non biologico di riferimento per questa forma reumatica. Sfortunatamente l'evidenza ha sostegno dell'efficacia di MTX in questa manifestazione dell'APs è basata soltanto su alcuni studi randomizzati-controllati molto datati (1-3)

e su vari studi osservazionali (4-7), tutti condotti su numeri ridotti di pazienti. Un altro limite di questo farmaco è la sua epatotossicità, che nell'APs è più frequente che nell'artrite reumatoide (8), ma la cui reale portata non è ancora stata chiarita. I dermatologi ritengono che l'epatotossicità da MTX nei pazienti con psoriasi sia frequente e potenzialmente grave, al punto di consigliare l'esecuzione della biopsia epatica quando la dose cumulativa del farmaco supera 1,5 grammi (9).

Gli studi randomizzati-controllati sono considerati il "gold-standard" per valutare la reale efficacia di un farmaco nei confronti del placebo o di un farmaco di riferimento, ma gli studi osservazionali su gruppi di pazienti non selezionati all'origine forniscono dati molto utili sulla performance e sulla tossicità di un farmaco nella pratica clinica quotidiana. In questo studio presentiamo dati di efficacia, tossicità e performance globale di MTX in un

\*Lavoro premiato al XLV Congresso SIR, Venezia 2008.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Ricci Massimo  
Via Donizetti, 24/L  
20040 Carnate (MI)  
E-mail: massiminor@alice.it

gruppo numeroso di pazienti seguiti presso un ambulatorio dermo-reumatologico dedicato all'APs.

## MATERIALI E METODI

Lo studio qui presentato è stato di tipo osservazionale-retrospettivo ed ha utilizzato i dati dei pazienti con APs seguiti presso un ambulatorio dedicato a questa malattia reumatica dell'Istituto Ortopedico G. Pini di Milano. In questo ambulatorio, istituito nel 1990 e gestito congiuntamente da dermatologi e reumatologi, i pazienti sono visti regolarmente ogni 3-6 mesi ed i dati vengono raccolti secondo un protocollo standard e computerizzati in un database specifico.

I medici responsabili di questo ambulatorio hanno solo l'obbligo di raccogliere i dati previsti, mentre non hanno alcuna limitazione nella gestione clinico-terapeutica del paziente. In caso di terapia con MTX è sempre prevista la prescrizione di 5 o 10 mg di acido folico alla settimana il giorno successivo all'assunzione di MTX. Inizialmente il protocollo prevedeva soltanto i dati demografici ed alcuni dati clinici, ma nel 1997 è stato eseguito un aggiornamento che ha portato all'inclusione di tutti i parametri clinici che allora venivano abitualmente utilizzati per valutare e seguire nel tempo i pazienti con APs.

Le variabili cliniche obbligatorie di questa seconda versione del protocollo sono: numero di articolazioni dolenti, tumefatte e danneggiate in maniera irreversibile (conta su 66/68 articolazioni), presenza di dattilite, presenza di entesite, presenza di interessamento assiale (definito con dolore spinale di tipo infiammatorio e/o limitazione funzionale irreversibile non dovuto ad altre cause e/o alterazioni radiografiche tipiche), valutazione da parte del paziente del dolore su una scala analogica visuale (VAS) di 100 mm, valutazione da parte del paziente e del medico dell'attività generale di malattia su VAS di 100 mm, disabilità misurata con la versione italiana del "Disability Index" dell'"Health Assessment questionnaire" (DI-HAQ) (10), attività e gravità della psoriasi definita dal "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) e gli esami di laboratorio di routine.

Il danno articolare irreversibile è stato considerato tale in caso di perdita dell'escursione articolare di almeno il 30% non dovuta a flogosi e/o deformazione e/o instabilità, artrosi primaria, o chirurgia riparativa (11). Inoltre è prevista una raccolta dettagliata dei parametri relativi ai "Disease Modifying

Anti-Rheumatic Drugs" (DMARDs) assunti dai pazienti (tipo di farmaco, dosaggio, effetti collaterali e cause di eventuale sospensione).

Per questo studio sono stati selezionati tutti i pazienti registrati nel database con almeno una visita effettuata tra marzo 1997 e dicembre 2007. Di questi pazienti sono stati valutati solo quelli che avevano iniziato ad assumere, in questo arco di tempo, MTX (sia per via orale che intramuscolare) non in associazione con altri DMARDs e che avevano un tempo di follow-up di almeno tre anni. In pazienti che nel dicembre 2007 non si erano presentati alle visite di controllo per 18 mesi o più sono stati considerati persi al follow-up. In questi pazienti è stata eseguita una ricerca delle cause di mancata presentazione alle visite tramite inchiesta telefonica.

L'obiettivo primario di questo studio è stata la sopravvivenza a tre anni al trattamento con MTX in un gruppo di pazienti con APs nella pratica clinica quotidiana. Obiettivi secondari sono stati la valutazione dell'efficacia di questo farmaco sui parametri clinici e i fattori associati con la sua sospensione.

### *Analisi statistica*

Il tempo di inizio di MTX del singolo paziente è stato considerato il tempo basale, mentre il momento della valutazione a tre anni (con una variabilità di  $\pm 3$  mesi) quello finale. Secondo il principio dell'"intenzione al trattamento" i pazienti che avevano interrotto MTX prima di tre anni o quelli persi al follow-up di cui non è stato possibile avere notizie sono stati considerati non responsivi a questo farmaco. L'analisi completa dei parametri clinici (ossia il confronto tra dati al tempo basale e finale) è stata eseguita solo nei pazienti con un follow-up di tre anni e in quelli con sospensione della terapia in qualsiasi momento di quest'arco di tempo. Per quest'ultimi sono stati utilizzati come tempo finale i dati clinici rilevati al momento dell'interruzione della terapia (metodo dell'"ultima osservazione spostata in avanti"). Questo metodo è stato utilizzato perché i pazienti che avevano sospeso MTX avevano iniziato altri farmaci e quindi non erano più valutabili al tempo finale. I pazienti che a cui è stato aggiunto un altro DMARD a MTX sono stati considerati come usciti dal trattamento per inefficacia.

I confronti dei dati continui sono stati eseguiti utilizzando metodi univariati parametrici (test t di Student) per i dati con distribuzione normale e non-parametrici (test di Wilcoxon) per i dati con distribuzione non normale. I dati dicotomici sono stati comparati con il test del chi-quadrato o con il test

di Fisher come più appropriato. Inoltre è stata eseguita un'analisi multivariata (regressione logistica) per evidenziare i modelli plurifattoriali associati con l'evento sospensione di MTX.

Il livello di significatività per i valori di  $p$  è stato considerato 0,05.

## RISULTATI

Dei 730 pazienti presenti nel database a fine dicembre 2007, 309 avevano almeno una visita a partire dal marzo 1997 e 190 avevano iniziato trattamento con MTX non associato ad altri DMARDs. Sedici di questi pazienti non avevano raggiunto un tempo di follow-up di tre anni e, pur essendo ancora tutti in terapia con MTX, sono stati esclusi da ulteriori valutazioni. Il numero di pazienti utilizzabili per la sopravvivenza al trattamento con MTX era, quindi, 174. I principali dati clinici e demografici di questi 174 pazienti sono riportati nella Tabella I. Infine un'analisi completa dei dati clinici (tempo basale e finale) era possibile in 118 pazienti (Fig. 1). Nei 56 pazienti (32,2%) persi al follow-up, l'indagine telefonica ha dato esito ai seguenti risultati: 34 pazienti non rintracciabili (numeri telefonici non più esistenti o mancata risposta ad almeno tre chiamate), 9 trasferiti in altra sede (dei quali 3 ancora in terapia con MTX), 8 seguiti privatamente da reumatologi del nostro Dipartimento (dei quali 4 ancora in terapia con MTX), 4 deceduti ed uno seguito dal proprio medico generico ma ancora in contatto telefonico con il nostro ambulatorio (MTX sospeso dopo 6 mesi di terapia).

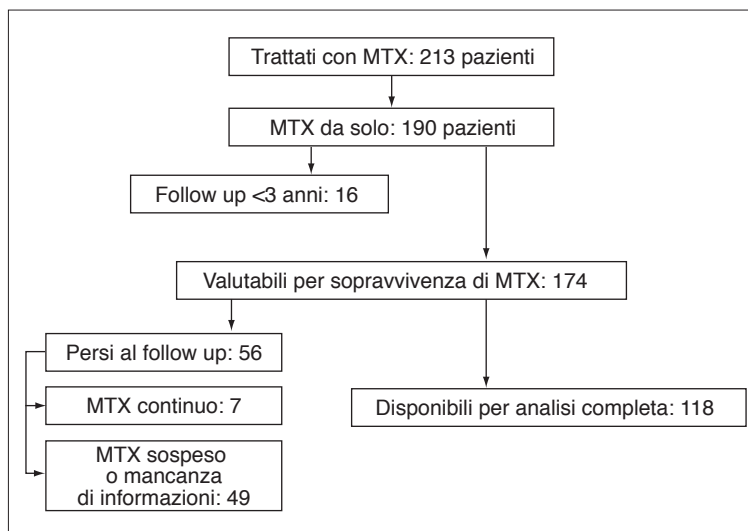
**Tabella I** - Dati demografici e clinici basali di 174 pazienti con APs valutabili per sopravvivenza di MTX dopo 3 anni dall'inizio del trattamento.

Parametri	Valore*
Età (anni)	50,5±13,0
Sesso (M/F)	101/73
Durata di psoriasi (anni)	15,7±11,9
Durata di artrite (anni)	8,7±8,5
Sottogruppi clinici:	
oligoartrite	51 (29,3%)
poliartrite	119 (68,4%)
spondilite	4 (2,3%)
Articolazioni tumefatte (n.)	4,5±4,5
Articolazioni dolenti (n.)	6,0±6,3
Articolazioni con danno anatomico (n.)	3,7±7,4
DI-HAQ	0,89±0,73
VES (mm/ora)	19,5±14,02
PASI	4,4±4,8
Numero pazienti con interessamento assiale	44 (23,3%)
Numero pazienti con dattilite	42 (22,1%)
Dosaggio medio MTX (mg/settimana)	9,1±4,51

\*I valori continui sono espressi come media±DS.

La curva di sopravvivenza al trattamento con MTX è riportata nella Figura 2. Nell'arco dei 3 anni 70 pazienti (40,2%) hanno sospeso la terapia con MTX per le seguenti ragioni: persi al follow-up 34 (19,5%), deceduti 4 (2,3%) (nessuno di questi decessi era apparentemente imputabile alla terapia), eventi avversi 18 (10,3%) ed inefficacia 14 (8%) (di cui 10 hanno continuato ad assumere MTX associato ad altro DMARD).

Nella tabella II viene riportato il confronto dei va-



**Figura 1** - Flow-chart della numerosità e della disposizione dei pazienti.

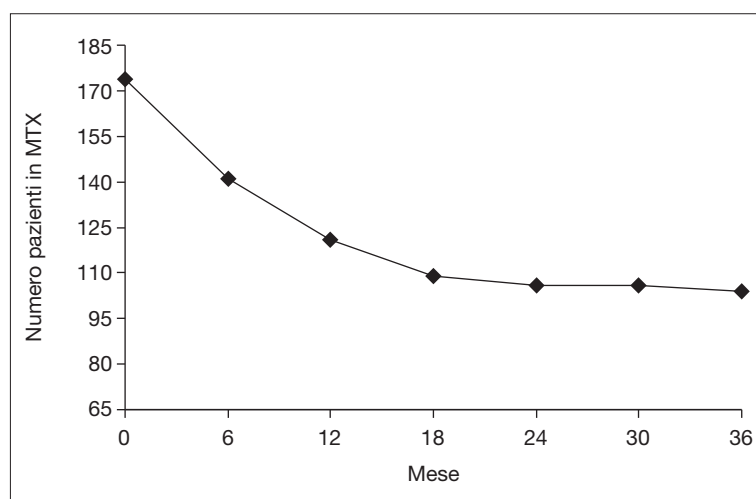


Figura 2 - Curva di sopravvivenza al trattamento con MTX.

lori dei principali parametri clinici registrati al tempo basale tra i 70 pazienti considerati fallimenti a MTX ed i 104 rimasti in terapia. Come si può notare, l'analisi univariata ha evidenziato che le variabili continue significativamente associate con sospensione del trattamento con MTX erano: maggior numero di articolazioni dolenti, valori più elevati di DI-HAQ, punteggio maggiore di dolore e di attività di malattia valutata dal paziente, valori più elevati di VES e dosaggi minori di MTX. Nessuna delle variabili dicotomiche (presenza o assenza di dattilite e interessamento assiale) era invece associata con la sopravvivenza al trattamento con MTX. La variabile presenza o assenza di entesite non era valutabile a causa di un elevato numero di dati mancanti. L'analisi multivariata condotta usando come modello tutte le variabili continue significativa-

mente associate all'evento "sospensione della terapia" all'analisi univariata non ha confermato un'associazione statisticamente significativa. Lo stesso modello con esclusione della variabile VES risultava invece statisticamente significativo ( $p=0,015$ ). Inoltre l'aggiunta al modello sopraddescritto della variabile "attività di malattia giudicata dal medico" non comportava una perdita di significatività ( $p=0,0052$ ).

I valori dei principali parametri clinici al tempo basale e finale dei 118 pazienti disponibili per questo tipo di analisi sono presentati nella tabella III. È interessante notare che mentre tutti i parametri di attività di malattia erano significativamente migliorati, il numero di articolazioni con danni anatomici irreversibili era significativamente aumentato.

Tabella II - Confronto dei valori dei parametri clinici basali (variabili di tipo continuo) tra i pazienti che non hanno sospeso MTX (104) e quelli che lo hanno sospeso (70).

Variabile	MTX continuato* (104 pz)	MTX sospeso* (70 pz)	p**
Età (anni)	51,7±12,4 (52,1)	49,9±14,0 (48,6)	ns
Durata artrite (anni)	8,5±7,6 (6,3)	9,0±9,7 (6,1)	ns
Articolazioni tumefatte (n.)	4,3±4,5 (3)	4,8±4,8 (3)	ns
Articolazioni dolenti (n.)	5,1±5,8 (3)	7,4±6,7 (5,5)	0,004
Articolazioni con danno anatomico (n.)	3,1±6,7 (0)	4,8±8,3 (0)	ns
DI-HAQ	0,79±0,73 (0,56)	1,03±0,71 (1,0)	0,012
Valutazione dolore (VAS 100 mm)	40,3±21,7 (40)	49,2±20,2 (48)	0,005
Attività malattia da paziente (VAS 100 mm)	43,2±19,9 (42)	50,5±19,6 (52)	0,009
Attività malattia da medico (VAS 100 mm)	31,9±17,1 (30)	34,2±16,4 (35)	ns
VES (mm/ora)	17,7±13,4 (15)	22,3±14,4 (18)	0,026
PASI	4,0±4,2 (2,9)	5,4±5,7 (3,45)	ns
Dosaggio medio MTX (mg/sett)	9,3±4,4 (10)	8,1±5,2 (10)	0,038

\*I valori sono espressi come media±DS (mediana). \*\*Valori di p calcolati con test di Wilcoxon.

**Tabella III** - Valori medi±DS dei principali parametri clinici al tempo basale e finale (3 anni) nei 118 pazienti valutabili per questa analisi. Per i pazienti con sospensione di MTX prima dei 3 anni sono stati valutati come finali i valori al momento della sospensione (metodo dell'ultima osservazione spostata in avanti).

Variabile	Basale	Mese 36	p*
Articolazioni tumefatte (n.)	4,8±4,7	2,0±4,0	<0,001
Articolazioni dolenti (n.)	5,9±6,6	2,5±4,4	<0,001
Articolazioni con danno anatomico (n.)	2,9±6,7	5,5±8,4	<0,001
Numero pazienti con interessamento assiale	27 (22,9%)	25 (21,2%)	ns
Numero pazienti con dattilite	27 (22,9%)	4 (3,4%)	
DI-HAQ	0,85±0,75	0,49±0,65	<0,001
VES (mm/ora)	18,9±13,9	14,3±11,3	<0,001
PASI	4,2±4,8	4,1±5,5	ns
Dosaggio medio MTX (mg/sett)	9,28±4,34	10,97±2,64	0.002

\*Valori di p calcolati con test t di Student.

### Tossicità

Eventi avversi che hanno richiesto la sospensione del trattamento si sono avuti in 18 pazienti (15,2% dei pazienti non persi al follow-up): aumento transaminasi (8 casi), nausea e/o vomito (6 casi) e varie (4 casi). Oltre a questi si sono verificati altri 30 effetti collaterali in 25 pazienti (21,2% dei pazienti non persi al follow-up), che non hanno richiesto l'interruzione della terapia. Più precisamente sono stati registrati i seguenti eventi avversi non responsabili di sospensione di MTX: aumento delle transaminasi (9 casi), nausea o vomito (5 casi), stomatite (2 casi), diarrea (2 casi), cefalea (2 casi), alopecia (3 casi), lesioni cutanee (2 casi) e altri (5 casi). Gli effetti collaterali che hanno richiesto la sospensione definitiva di MTX sono tutti rientrati e non si sono avuti eventi avversi gravi. Deve essere però segnalato che non stati eseguiti test specifici mirati ad evidenziare un'eventuale epatopatia cronica (cirrosi). La gestione degli altri effetti collaterali minori si è basata sulla sospensione temporanea del farmaco (aumento transaminasi), introduzione di farmaci antiemetici (nausea/vomito) e aumento dell'acido folico a 10 mg alla settimana (stomatite e alopecia).

### DISCUSSIONE

I risultati di questo studio, condotto su una casistica piuttosto numerosa, indicano che nel trattamento dell'APs periferica MTX, nella pratica clinica quotidiana, è un farmaco dotato di una buona performance. Dopo tre anni, infatti, circa il 60% dei pazienti che avevano iniziato MTX era ancora in terapia. Questo dato è confrontabile con il 57% di so-

pravvivenza dopo due anni di trattamento riportato da un altro studio italiano (12). Complessivamente, al terzo anno, nei pazienti valutabili, i parametri di flogosi articolare erano nettamente migliorati rispetto ai valori basali, così come era molto diminuito il numero di pazienti con dattilite. Il numero di pazienti con interessamento assiale (clinico e/o radiologico) ed il PASI erano invece invariati. Per quanto riguarda questo indice di attività della psoriasi è opportuno sottolineare che il suo valore medio era già piuttosto basso al basale (4,4±4,8) e quindi poco suscettibile di miglioramento. Il dato sulla dattilite sembra invece indicare che, pur con tutti i limiti di questo studio, MTX è efficace, come già suggerito (13), in questa manifestazione clinica dell'APs. Il dato sull'interessamento assiale non consente, invece, di trarre conclusioni poiché, data la convinzione che MTX sia poco efficace su questa componente, in questa casistica il suo uso è stato limitato a pazienti con rilevante interessamento periferico in cui le manifestazioni spondiliteche erano modeste. A questo proposito è opportuno ricordare che l'efficacia di MTX nella spondilite psoriasica è considerata assente per la mancanza di studi ben condotti (14), ma che uno studio mirato sembra indicare che questo farmaco possa avere una sua utilità anche in questa manifestazione (15).

Il numero medio di articolazioni con danni anatomici irreversibili era nettamente aumentato, a indicare una modesta efficacia di MTX nell'arrestare l'evoluzione della malattia. A questo proposito, devono essere, però, presi in considerazione due elementi: la lunga durata media di malattia articolare (superiore agli otto anni) all'inizio del trattamento con MTX ed il basso dosaggio medio di

questo farmaco. Dati recenti sembrano suggerire una maggiore efficacia di MTX nel prevenire danni anatomici articolari quando usato in fase più iniziale di malattia ed a dosaggio maggiore (7).

Le analisi uni e multivariata hanno evidenziato un'associazione significativa tra sospensione del trattamento e molti parametri di attività di malattia. In altri termini, i risultati di queste analisi sembrano indicare che i pazienti con malattia articolare più attiva erano quelli con maggiore probabilità di sospendere MTX. Inoltre nei pazienti che hanno sospeso la terapia il dosaggio iniziale medio del farmaco ( $8,1 \pm 5,2$  mm/settimana) era significativamente inferiore rispetto a quello dei pazienti che hanno continuato il trattamento ( $9,28 \pm 4,34$  mg/settimana). Questi dati sembrano, quindi, suggerire che il dosaggio di MTX in questa malattia reumatica debba essere superiore ai 10 mg alla settimana, soprattutto nei pazienti con maggiore attività di malattia. A questo proposito è opportuno sottolineare che il dosaggio medio al basale in tutto il gruppo di pazienti studiati era inferiore ai 10 mg alla settimana, un dato che indica chiaramente una tendenza ad iniziare il trattamento con dosaggi bassi per poi eventualmente procedere ad un suo incremento. Il dosaggio significativamente maggiore registrato dopo tre anni nel gruppo di pazienti disponibile per questa analisi sembra confermare questa tendenza. Il profilo di tollerabilità di questo farmaco è risultato ottimo. Apparentemente non si sono infatti avuti effetti collaterali gravi e solo circa il 15% dei pazienti non persi al follow-up ha sospeso MTX per eventi avversi. Effetti collaterali minori si sono verificati in circa il 21% dei pazienti non persi al follow-up, ma è possibile che questo dato sia sottostimato perché nella banca dati sono stati registrati solo le reazioni avverse sicuramente attribuibili al farmaco. Nel loro complesso, comunque, questi dati sono in linea con quelli di altre casistiche (16). Non si sono manifestati segni di tossicità epatica grave, ma è op-

portuno sottolineare che il dosaggio cumulativo medio di MTX dopo tre anni, nei pazienti che non avevano sospeso il trattamento, era di solo circa 1,5 grammi e che comunque non sono stati eseguiti accertamenti mirati ad evidenziare eventuali fenomeni fibrotici sub-clinici a livello epatico.

La curva di sopravvivenza di MTX nell'arco dei tre anni mostra chiaramente che la grande maggioranza delle interruzioni del trattamento è avvenuta nei primi 12 mesi. Questo dato è stato peraltro fortemente influenzato dall'elevato numero di pazienti persi al follow-up (34 dei 174 valutati in questo studio, corrispondenti a circa il 20%) durante questo periodo. Secondo l'intenzione al trattamento (che rappresenta il metodo più corretto per valutare un farmaco) questi pazienti devono essere considerati sospensioni, ma è evidente che non si può escludere un bias in negativo.

Non è stato possibile stabilire con certezza le cause per cui un numero relativamente elevato di pazienti, dopo aver eseguito una o al massimo due visite, non si è più ripresentato ai controlli successivi. Independentemente dalle cause questo dato dimostra chiaramente il limite degli studi osservazionali su popolazioni di pazienti seguiti nella normale attività clinica quotidiana.

In conclusione, pur con il limite dell'elevato numero di pazienti persi al follow-up, i dati di questo studio indicano che MTX è efficace e poco tossico nel trattamento delle manifestazioni flogistiche periferiche dell'APs a lungo termine nella maggior parte dei pazienti. A nostro avviso, sulla base di questi dati, è possibile considerare MTX il DMARD non biologico di scelta per il trattamento di questa malattia reumatica. La sua efficacia nel prevenire l'evoluzione del danno articolare ed i sintomi dell'interessamento assiale sembra, però, essere modesta. Infine, il dosaggio con cui viene utilizzato sembra essere stato troppo basso e il momento di inizio del trattamento troppo tardivo.

## RIASSUNTO

Lo scopo di questo studio osservazionale è stato di valutare la sopravvivenza a tre anni al trattamento con MTX in una popolazione di pazienti con APs periferica. Dei 174 pazienti valutabili, 104 (59,8%) sono rimasti in terapia e 70 (40,2%) sono usciti dal trattamento (34 persi al follow-up, 18 per effetti collaterali, 14 per inefficacia e 4 per decessi non imputati alla terapia). Effetti collaterali sono stati registrati in 43 pazienti (36,4% dei 114 pazienti, valutabile a tre anni), nessuno grave. In conclusione, in un contesto di pratica clinica quotidiana, MTX ha dimostrato di avere un buona performance a lungo termine nel trattamento dell'APs periferica.

**Parole chiave** - Metotressato, artrite psoriasica, studi osservazionali.

**Key words** - Methotrexate, psoriatic arthritis, observational studies.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964; 189: 743-7.
2. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-81.
3. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 589-93.
4. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutiérrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 872-7.
5. Ranza R, Marchesoni A, Rossetti A, Tosi S, Gibelli E. Methotrexate in psoriatic polyarthritis (letter). *J Rheumatol* 1993; 20: 1804-5.
6. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; 22:214-5.
7. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 469-71.
8. Helliwell Ps, Taylor WJ, CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs - comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol* 2008; 35: 472-6.
9. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
10. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the functional disability index of the health assessment questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 123-8.
11. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, Goodman R, Hamilton L, Langevitz P, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic polyarthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 62-4.
12. Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 881-4.
13. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007; 34: 1302-6.
14. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1431-4.
15. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis. A randomized, double blind, placebo controlled trial *J Rheumatol* 2004; 31: 1568-74.
16. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1038-42.