



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones sobre el uso de metotrexato en pacientes con artritis psoriásica



Juan D. Cañete^a, Rafael Ariza-Ariza^b, Sagrario Bustabad^c, Concepción Delgado^d, Cristina Fernández-Carballido^e, José Francisco García Llorente^f, Estíbaliz Loza^{g,*}, Carlos Montilla^{h,i}, Antonio Naranjo^{j,k}, José A. Pinto^l, Rubén Queiro^m, Julio Ramírez^a y Jesús Tornero-Molina^{n,ñ}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, Barcelona, España

^b Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^d Departamento de Reumatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Departamento de Reumatología, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, España

^f Departamento de Reumatología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdácano, Vizcaya, España

^g Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, España

^h Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

ⁱ Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^j Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Gran Canaria, España

^k Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^l Departamento de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, La Coruña, España

^m Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

ⁿ Departamento de Reumatología, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, España

^ñ Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2017

Aceptado el 10 de agosto de 2017

On-line el 17 de octubre de 2017

Palabras clave:

Metotrexato
Artritis psoriásica
Recomendaciones

R E S U M E N

Objetivos: Desarrollar recomendaciones sobre el uso de metotrexato (MTX) en pacientes con artritis psoriásica (APs) basadas en la mejor evidencia y experiencia.

Métodos: Se seleccionó un grupo de 12 expertos reumatólogos en el manejo de MTX. Los coordinadores generaron 14 preguntas sobre el uso de MTX en pacientes con APs (perfiles de indicación, eficacia y seguridad) para ser contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura. En función de las preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión y las estrategias de búsqueda (para interrogar Medline, Embase y la Cochrane Library). Dos revisores seleccionaron los artículos resultantes de la búsqueda. Se generaron tablas de evidencia. Paralelamente se evaluaron abstracts de congresos de EULAR y ACR. Con toda esta evidencia los coordinadores generaron 12 recomendaciones preliminares que se evaluaron, discutieron y votaron en una reunión de grupo nominal con el resto de expertos. Para cada recomendación se estableció el nivel de evidencia, grado de recomendación, y grado de acuerdo mediante un Delphi. Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestan sí a la recomendación (sí o no).

Resultados: De las 12 recomendaciones preliminares se aceptaron 9 recomendaciones sobre el uso de MTX en la APs. Una se englobó en otra y otras 2 no se llegaron a votar porque se decidió no incluirlas, pero se comentan en el texto final.

Conclusiones: Estas recomendaciones pretenden resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones con el uso de MTX en la APs.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estibaliz.loza@inmusc.eu (E. Loza).

Keywords:

Methotrexate

Psoriatic arthritis

Recommendations

Recommendations for the use of methotrexate in psoriatic arthritis**A B S T R A C T**

Objectives: To develop recommendations for the management of methotrexate (MTX) in psoriatic arthritis (PsA), based on best evidence and experience.

Methods: A group of 12 experts on MTX use was selected. The coordinators formulated 14 questions about the use of MTX in PsA patients (indications, efficacy, safety and cost-effectiveness). A systematic review was conducted to answer the questions. Using this information, inclusion and exclusion criteria were established, as were the search strategies (Medline, EMBASE and the Cochrane Library were searched). Two different reviewers selected the articles. Evidence tables were created. At the same time, European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology abstracts were evaluated. Based on this evidence, the coordinators proposed 12 preliminary recommendations that the experts discussed and voted on in a nominal group meeting. The level of evidence and grade of recommendation were established using the Oxford Centre for Evidence Based Medicine and the level of agreement with the Delphi technique (2 rounds). Agreement was established if at least 80% of the experts voted yes (yes/no).

Results: A total of 12 preliminary recommendations on the use of MTX were proposed, 9 of which were accepted. One was included in a different recommendation and another 2 were not voted on and were thereafter clarified in the main text.

Conclusions: These recommendations aim to answer frequent questions and help in decision making strategies when treating PsA patients with MTX.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica que habitualmente afecta a pacientes con psoriasis. La prevalencia de la psoriasis se sitúa en torno al 2-3% de la población general¹, y el 20-30% de estos pacientes desarrollan una APs².

La afectación musculoesquelética de la APs puede ser muy variada, incluyendo el esqueleto axial, las articulaciones periféricas, la entesitis y la dactilitis³. La evolución de esta enfermedad es igualmente variable, existiendo formas muy agresivas con importante daño articular y discapacidad^{2,4}.

En cuanto a su tratamiento, actualmente disponemos de múltiples fármacos, tanto para la afectación cutánea como para la musculoesquelética, y que persiguen el control completo de la inflamación y la mejora de la calidad de vida de los pacientes^{5,6}.

A pesar del amplio consenso sobre la eficacia de metotrexato (MTX) en APs en la práctica clínica, de su inclusión como fármaco modificador de la enfermedad (FAME) preferido en las recomendaciones EULAR⁷ y GRAPPA⁸ y de su uso extendido entre los reumatólogos, la evidencia científica es limitada en algunos aspectos. Además, en el contexto de las espondiloartritis (incluyendo la APs) se ha objetivado en nuestro país una gran variabilidad con el uso de los FAME, incluyendo MTX⁹.

Teniendo en cuenta las incertidumbres referidas el objetivo del presente trabajo es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia y experiencia posible sobre el uso de MTX en pacientes con APs.

Métodos

Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupo nominal y Delphi. La elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes, con la ayuda de una revisión sistemática de la literatura (RSL) y de una metodóloga.

Primero se estableció un grupo de 12 expertos representativo de toda la geografía nacional española, con experiencia reconocida en el manejo de pacientes con APs y en el uso de MTX. Para su selección se realizó una búsqueda en Medline que identificó reumatólogos españoles con publicaciones en el tema objeto del presente documento, así como trabajos relacionados remitidos al congreso nacional de la SER.

Revisión sistemática de la literatura

Los 2 coordinadores del proyecto generaron 14 preguntas, que dadas sus características se objetivó que se podían contestar con una única RSL (tabla 1). Con esas preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se buscaron artículos que incluyesen pacientes con APs en tratamiento con MTX independientemente de la dosis y ruta de administración. Estos estudios debían analizar distintos aspectos de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Finalmente solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), sin aleatorizar con grupo comparador válido o estudios observacionales (prospectivos, retrospectivos y transversales). Se cribaron las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline (desde su inicio hasta julio de 2016), Embase (desde su inicio hasta julio de 2016) y Cochrane Library (desde su inicio hasta julio de 2016). Se utilizaron términos Mesh y términos en texto libre, y la estrategia de búsqueda se realizó con la ayuda de una experta documentalista. Para cada revisión 2 revisores (EL y TO) analizaron independientemente los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. En caso de discrepancia una tercera persona, LC, resolvió el conflicto. Se revisó la literatura gris en los congresos de EULAR y ACR de los 2 últimos años, y se revisó documentación proveniente del coordinador (artículos y abstracts de congresos y otros foros de interés). Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la escala de Jadad para ensayos clínicos y la de Oxford para el resto de diseños. Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describieron las principales características y resultados de los estudios incluidos.

Reunión de grupo nominal y Delphi

El grupo de expertos mantuvo una reunión de grupo nominal, después de contar con el resultado de la RSL, así como con las conclusiones principales para cada pregunta en función de la evidencia encontrada. En la reunión se presentaron y discutieron las recomendaciones y la evidencia.

Tabla 1
Preguntas generadas por los coordinadores

#	Pregunta
1	¿Qué criterios clínicos condicionan el inicio del tratamiento de la APs con MTX frente a otros FAME?
2	¿Con qué dosis se debe iniciar MTX en pacientes con APs?
3	¿Cuál es la dosis máxima a administrar de MTX en APs y cómo hacer la escalada?
4	¿Cuál es la vía de administración de elección de MTX en la APs?
5	¿Cuál es la dosis mínima de mantenimiento de MTX en la APs?
6	En pacientes con APs, ¿qué eficacia tiene MTX sobre la artritis periférica?
7	En pacientes con APs, ¿qué eficacia tiene MTX sobre la espondilitis axial, la entesitis o la dactilitis?
8	En pacientes con APs, ¿qué eficacia tiene MTX sobre la uveítis?
9	En pacientes con APs, ¿qué impacto tiene MTX sobre la progresión de la enfermedad (periférico, axial y otros)?
10	En pacientes con APs, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX con otro FAME (leflunomida, salazopirina, ciclosporina u otros) que MTX en monoterapia?
11	En pacientes con APs y respuesta inadecuada a MTX, a los que se indica una TB, ¿se debe o no mantener MTX?
12	En pacientes con APs, ¿MTX combinado con terapia biológica prolonga la supervivencia de la terapia biológica?
13	Los pacientes con APs ¿presentan un riesgo de AA diferente a otras enfermedades al ser tratados con MTX?
14	Tiempo desde la retirada de la medicación hasta nuevo brote

AA: acontecimiento adverso; APs: artritis psoriásica; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato; TB: terapia biológica.

Con ello se formularon las recomendaciones definitivas que posteriormente fueron sometidas a una votación Delphi, utilizando el sistema del *tele-voting*. Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestan sí a la recomendación. Las recomendaciones con grado de acuerdo (GA) inferior al 80% fueron reevaluadas y, si procedía, reeditadas y votadas en una segunda ronda.

Documento de consenso final

Con la revisión de la literatura y las decisiones del grupo nominal se redactó el documento definitivo. A cada recomendación, y con asistencia de la metodóloga, se le asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para medicina basada en la evidencia del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford. La asignación del GA se realizó según lo descrito previamente. El documento se circuló entre los expertos para su valoración final y últimos comentarios.

A lo largo del documento se habla de MTX en sentido genérico, es decir, incluyendo la vía oral, la subcutánea y la intramuscular. Generalmente este término se aplica a la vía oral, que es la más utilizada en la práctica clínica.

Resultados

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 1.124 artículos, 297 de ellos duplicados. Un total de 827 citas se evaluaron por título y *abstract*, quedando 111 para su lectura en detalle, a las que se añadieron 16 artículos por la búsqueda manual. Tras la lectura en detalle se eliminaron 72 citas, la mayoría por su diseño o por no presentar datos específicos de MTX. La RSL finalmente incluyó 52 artículos. De las 12 recomendaciones preliminares 9 se aceptaron y se votaron (ver [tabla 2](#) para resultados del Delphi en detalle). Una recomendación preliminar se englobó en otra y otras 2 no se llegaron a votar porque se decidió no incluirlas, pero se comentan en el texto. A continuación se describen las preguntas, las recomendaciones y la evidencia disponible para cada pregunta.

¿Qué criterios clínicos condicionan el inicio del tratamiento de la artritis psoriásica con metotrexato frente a otros fármacos modificadores de la enfermedad?

Recomendación 1. En pacientes con APs activa periférica (oligo-poliarticular) se recomienda usar un FAME (NE 1 b; GR A; GA 100%), siendo MTX el fármaco de elección en general, y especialmente en casos de afectación cutánea clínicamente relevante.

No se encontraron artículos con los que se pueda definir qué criterios clínicos condicionarían el uso de MTX frente a otros FAME. Por otro lado, se dispone de muchísima experiencia con el MTX

en reumatología en distintas enfermedades crónicas, siendo el fármaco de elección en muchas de ellas^{10,11}. Además, MTX es un fármaco eficaz en la psoriasis cutánea¹².

En cuanto a la evidencia sobre la eficacia de MTX en la APs, los ECA analizados son muy heterogéneos y de calidad variable. Incluyen distintos perfiles de pacientes con APs (*naïve* a MTX o refractarios a FAME), y emplearon distintas dosis de MTX (de 10 a 25 mg/sem). En general, los ECA mostraron que MTX es eficaz en la artritis periférica de la APs a corto (4 meses) y a medio plazo (12 meses)^{13–18}.

Por otro lado, en relación con los estudios observacionales, al igual que en los ECA existe una gran heterogeneidad en el perfil de los pacientes y en las variables analizadas, también observaron que MTX puede ser eficaz en la afectación periférica^{19–28}, tanto a corto como a largo plazo (2–5 años)^{29–31}.

¿Con que dosis se debe iniciar metotrexato en pacientes con artritis psoriásica?

Recomendación 2. Se recomienda una dosis de inicio de MTX inferior a 10–15 mg/sem y esta se debe determinar sobre la base de la gravedad de la enfermedad y factores pronósticos relacionados con el paciente (NE 5; GR C; GA 100%).

No se han encontrado artículos que específicamente comparen las dosis de inicio. En los estudios encontrados generalmente se comienza con dosis bajas que se aumentan en 2,5 mg/sem según la respuesta clínica. Hay dosis de inicio mínimas desde 5 mg/sem^{17,32} hasta 15 mg/sem^{15,22}. Otros estudios manejan MTX según la práctica clínica habitual sin especificar realmente cuál es esta dosis y el criterio exacto por el que se modifica, indicándose en algún artículo que se siguen las mismas pautas que en la AR^{21,33,34}.

Por otro lado, el panel considera que hay tener en cuenta distintos factores a la hora de seleccionar la dosis inicial de MTX, como la actividad y la gravedad de la enfermedad (de cualquiera de sus manifestaciones). Expertos reumatólogos firmantes del documento de consenso de EULAR consideraron en función de la evidencia y su experiencia que los siguientes son factores de mal pronóstico en la APs: número elevado de articulaciones activas (≥ 5 articulaciones dolorosas y/o tumefactas); daño radiológico (destrucción articular), especialmente si también hay inflamación; elevación de los reactantes de fase aguda y la presencia de manifestaciones extraarticulares, especialmente dactilitis⁷. Pero también hay que tener muy presentes la edad, la función renal y las posibles comorbilidades que pueden acompañar al paciente con APs como el síndrome metabólico o el hígado graso³⁵.

Por lo tanto, basándose en estos factores la recomendación da un margen de dosis de inicio de entre 10 y 15 mg/sem.

Tabla 2
Recomendaciones finales con su nivel de evidencia (NE), grado de recomendación (GR) y grado de acuerdo (GA)

#	Recomendación	NE; GR; GA
1	En pacientes con APs activa periférica (oligo-poliarticular) se recomienda usar un FAME (NE 1 b; GR A; GA 100%), siendo MTX el fármaco de elección en general, y especialmente en casos de afectación cutánea clínicamente relevante	1b; A; 100%
2	Se recomienda una dosis de inicio de MTX no inferior a 10-15 mg/sem y esta se debe determinar sobre la base de la gravedad de la enfermedad y factores pronósticos relacionados con el paciente	5; C; 100%
3	Una vez establecida la dosis inicial de MTX, si no se consigue con ella la respuesta adecuada, se debe proceder a un incremento rápido de su dosis hasta alcanzar los 25-30 mg/semana en unas 8 semanas	5; C; 100%
4	Se recomienda iniciar la administración de MTX por vía oral, valorando su uso por vía parenteral en pacientes con alta actividad de la enfermedad, que requieran dosis > MTX 15 mg/semana, con mal cumplimiento de la medicación oral, polimedcados, obesos o para evitar errores posológicos, teniendo en cuenta siempre las preferencias del paciente	5; C; 100%
5	Una vez conseguido el objetivo terapéutico y mantenido al menos 6 meses, se puede valorar un ajuste de dosificación hasta conseguir la dosis mínima que mantenga el citado objetivo	5; D; 90%
6	MTX es eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica periférica	1b; A; 100%
7	En aquellos pacientes con entesitis/dactilitis en el contexto de artritis periférica se podría valorar el tratamiento con MTX	2a; B; 100%
8	En pacientes con indicación de terapia biológica se evaluará individualmente el mantenimiento o no de MTX	1b; A; 100%
9	No hay evidencia de que MTX en la APs presente problemas especiales de seguridad	1b; A; 100%

APs: artritis psoriásica; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; mg: miligramo; MTX: metotrexato.

¿Cuál es la dosis máxima a administrar de metotrexato en artritis psoriásica y cómo hacer la escalada?

Recomendación 3. Una vez establecida la dosis inicial de MTX, si no se consigue con ella la respuesta adecuada, se debe proceder a un incremento rápido de su dosis hasta alcanzar los 25-30 mg/semana en unas 8 semanas (NE 5; GR C; GA 100%).

No existen artículos que específicamente comparen dosis máximas, describiéndose dosis máximas de hasta 35 mg/sem en la literatura revisada³⁶. La mayoría de estudios (ECA y estudios observacionales) tienen un máximo (por protocolo) de 25 mg/sem^{22,37-39}. En cuanto a la escalada, habitualmente se realiza en términos de 2,5 mg/sem, en función de la respuesta clínica^{18,36}. Existen otras posibilidades descritas como incrementar la dosis en 10 mg/sem¹⁷.

Es importante recordar que en la ficha técnica de MTX en la indicación para la AR se permiten hasta 30 mg/sem. Por otro lado, si no se consigue la respuesta adecuada con la dosis inicial, el panel recomienda una escalada rápida en un plazo de tiempo aproximado de unas 8 semanas, siendo esta una referencia para la misma, ya que la escalada debe ajustarse también a las características del paciente.

Actualmente disponemos de documentos y estrategias de tratamiento como el T2T y TICOPA que nos orientan a la hora de establecer los objetivos terapéuticos y evaluaciones de los pacientes con APs^{7,40}.

De nuevo, debemos tener presente las posibles comorbilidades o factores del paciente que pueden condicionar la escalada y la dosis máxima como la función renal y la edad. Recordar igualmente que durante el escalado de dosis se deben realizar evaluaciones sistemáticas para monitorizar al paciente.

¿Cuál es la vía de administración de elección de metotrexato en la artritis psoriásica?

Recomendación 4. Se recomienda iniciar la administración de MTX por vía oral, valorando su uso por vía parenteral en pacientes con alta actividad de la enfermedad, que requieran dosis > MTX 15 mg/sem, con mal cumplimiento de la medicación oral, polimedcados, obesos o para evitar errores posológicos, teniendo en cuenta siempre las preferencias del paciente (NE 5; GR C; GA 100%).

La mayoría de los estudios incluidos no especifican la vía de administración de MTX, aunque se puede intuir que en la mayoría de los pacientes se ha empleado la vía oral. Alguno de los estudios incluidos usan la vía parenteral¹⁹, pero ninguno compara ambas vías de administración. Con estas limitaciones, en términos de eficacia y seguridad, no se puede determinar que una vía sea superior a la otra en pacientes con APs.

Tabla 3
Bioequivalencia de metotrexato

Dosis oral (mg)	Dosis (mg) equivalente sc (IC 95%) ^a	Dosis (mg) sc recomendada
10	8,3 (8,8-7,9)	10
15	13,2 (14-12,4)	15
20	15,3 (16,5-14,2)	15
25	17,7 (19,5-16,1)	20

IC: intervalo de confianza; mg: miligramo.

^a Combinación de abdomen y pierna.

Recientemente, en función de un estudio de biodisponibilidad (farmacocinética)⁴¹, se ha propuesto una tabla de conversión de dosis (tabla 3) que es la recomendada por el panel.

¿Cuál es la dosis mínima de mantenimiento de metotrexato en la artritis psoriásica?

Recomendación 5. Una vez conseguido el objetivo terapéutico y mantenido al menos 6 meses, se puede valorar un ajuste de dosificación hasta conseguir la dosis mínima que mantenga el citado objetivo (NE 5; GR D; GA 90%).

Se han descrito distintas dosis medias de mantenimiento que sugieren que a esas dosis se ha alcanzado el objetivo terapéutico sin acontecimientos adversos relevantes. En los artículos incluidos las dosis medias utilizadas varían entre los 10 y 20 mg/sem^{20,31,33,38,39,42}, independientemente de que MTX se use en monoterapia o asociado por ejemplo a un anti-TNF α .

Debemos recordar que se deben monitorizar estrechamente los cambios en la dosificación de MTX.

En pacientes con artritis psoriásica, ¿qué eficacia tiene metotrexato sobre la artritis psoriásica periférica?

Recomendación 6. MTX es eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica periférica (NE 1 b; GR A; GA 100%).

Los ECA (de calidad variable) en general mostraron que MTX es eficaz en la artritis periférica de la APs tanto a corto (4 meses) como a medio plazo (12 meses), utilizando como variables de eficacia medidas individuales e índices compuestos¹³⁻¹⁸. Aunque muchos de estos estudios están correctamente diseñados, algunos presentan ciertas limitaciones como los tamaños muestrales pequeños, diferencias basales de las características de los pacientes en los distintos brazos de tratamiento o datos incompletos^{15,40}. En los estudios observacionales, al igual que en los ECA, MTX puede ser eficaz en la afectación periférica¹⁹⁻²⁸, tanto a corto como a largo plazo (2-5 años)²⁹⁻³¹.

Los expertos firmantes del consenso de EULAR sobre la APs también tuvieron en cuenta las limitaciones de la literatura, pero de la misma manera valoraron la buena supervivencia con MTX en muchas cohortes, así como el porcentaje de pacientes que pueden alcanzar la actividad mínima con MTX en monoterapia. Con todo ello lo consideran el fármaco de elección para el tratamiento de la artritis periférica en la APs⁷.

En pacientes con artritis psoriásica, ¿qué eficacia tiene metotrexato sobre la afectación axial, la entesitis o la dactilitis?

Recomendación 7. En aquellos pacientes con entesitis/dactilitis en el contexto de artritis periférica se podría valorar el tratamiento con MTX (NE 2 a; GR B; GA 100%).

Disponemos evidencia de 3 ECA de buena calidad. En el primero¹⁵ se evaluó el uso de MTX en monoterapia vs la combinación de infliximab con MTX. En ambos grupos tanto la dactilitis como la entesitis presentan mejoría (estadísticamente significativa) respecto a su estado basal. En otro ECA abierto²², a 12 semanas, el 25,7% de los pacientes con MTX presentaba remisión completa de la entesitis y un 63% de la dactilitis. Se incluyó un ECA de 54 semanas⁴³ donde se objetivó que la eficacia de golimumab (GLM) era algo superior si se asociaba a MTX para la dactilitis y entesitis, sin especificar las medidas empleadas.

Los resultados en los estudios observacionales arrojan resultados similares. En una cohorte de 6 meses de duración se objetivó que el porcentaje de pacientes con dactilitis y entesitis mejoró con el uso de MTX²⁶.

A nivel axial la evidencia es muy escasa. Un estudio observacional⁴⁴ comparó adalimumab (ADA) y la combinación ADA + MTX. Los pacientes se clasificaron en función de si presentaban o no afectación axial. Añadir MTX no mejoró los resultados del grupo de ADA en monoterapia, independientemente de si presentaban o no afectación axial. Por otro lado, la evidencia procedente de la EA señala que MTX no es realmente eficaz en la afectación axial⁴⁵.

El consenso EULAR sobre la APs recomienda el uso de terapias biológicas en pacientes con afectación axial refractarios a AINE⁷.

Finalmente, en este sentido, se debe recordar que el uso de MTX no excluye la infiltración local con corticoides, por ejemplo en aquellos pacientes con entesitis o dactilitis que lo requieran.

En pacientes con artritis psoriásica, ¿qué eficacia tiene metotrexato sobre la uveítis?

No se encontraron artículos en la revisión sistemática sobre el uso de MTX en la uveítis, por lo que el panel de expertos no emitió ninguna recomendación. Existen pequeñas series de casos publicadas⁴⁶.

En pacientes con artritis psoriásica, ¿qué impacto tiene metotrexato sobre la progresión de la enfermedad (periférica, axial y otros)?

A la luz de la experiencia del panel de expertos, y teniendo en cuenta los datos (a veces contradictorios) obtenidos en la revisión sistemática, se decidió no emitir ninguna recomendación para esta pregunta. El consenso EULAR de APs también pone de manifiesto la falta de evidencia clara sobre la eficacia de MTX en la progresión radiológica⁷.

Al menos 7 estudios, tanto ECA como sus extensiones y estudios observacionales (de hasta 5 años de duración), evaluaron la progresión radiológica en pacientes con APs. Básicamente la analizaron a nivel periférico.

Un ECA abierto⁴⁷ objetivó que la asociación de MTX con ADA en la semana 48 no aportaba mayor eficacia a nivel radiológico;

aunque la combinación parece mejor que ADA en monoterapia, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. En otro ECA⁴³ los cambios desde la visita basal a la semana 24 mostraron progresión con MTX (dosis media de 15 mg/sem), pero no para la combinación GLM 50 mg + MTX ni con GLM 100 mg + MTX. Los resultados en la semana 52 y en su fase de extensión (5 años)⁴⁸, fueron similares. Por otro lado, un ECA de calidad⁴⁹ puso de manifiesto que MTX (hasta 25 mg/sem) asociado con infliximab contribuía positivamente en la inhibición radiológica en la semana 54.

En relación con los estudios observacionales, uno realizado en 2013⁴² mostró que tras un año de tratamiento con MTX no se inhibió la formación de sindesmofitos. En otro estudio observacional retrospectivo²⁰, que incluyó pacientes con APs y MTX (dosis media 16,2 mg/sem) hasta 2 años de tratamiento, no se consiguió detener la progresión radiológica (en este trabajo hasta el 30% de los pacientes estaban con otro FAME).

¿En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de metotrexato con otro fármaco modificador de la enfermedad (leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina u otros) que el metotrexato en monoterapia?

Teniendo en cuenta la opinión de los expertos y los datos obtenidos en la revisión sistemática, se decidió no emitir ninguna recomendación para esta pregunta.

Un ECA⁵⁰ en pacientes con respuesta incompleta a MTX se comparó la combinación con CsA con MTX en monoterapia. El grupo CsA + MTX obtuvo mejores resultados que MTX en monoterapia en el número de articulaciones tumefactas y en la detección ecográfica de sinovitis, pero no hubo diferencias en el dolor ni en la calidad de vida, pero sí un aumento en el número de acontecimientos adversos. En un pequeño estudio observacional de pacientes con APs que presentaban actividad a pesar del tratamiento con MTX, se añadió leflunomida, con mejoría significativa en el recuento de articulaciones tumefactas, dolorosas, DAS28, reactantes de fase aguda y en la situación del paciente⁵¹.

Aunque no se ha generado una recomendación explícita, el panel considera que el clínico debe valorar individualmente cada paciente en aquellas situaciones que considere oportunas, haga una evaluación del riesgo/beneficio y con ello decida la conveniencia o no del tratamiento combinado de MTX con otros FAME.

En pacientes con artritis psoriásica y respuesta inadecuada a metotrexato, a los que se indica una terapia biológica, ¿se debe o no mantener metotrexato? y, en pacientes con artritis psoriásica, ¿el metotrexato combinado con terapia biológica prolonga la supervivencia de la terapia biológica?

Recomendación 8. En pacientes con indicación de terapia biológica se evaluará individualmente el mantenimiento o no de MTX (NE 1 b; GR A; GA 100%).

En los ECA analizados (a corto y medio plazo) parece que el uso concomitante de MTX aportaría mayor eficacia en números absolutos, pero sin alcanzar significación estadística; en otros no aporta mayor eficacia^{2,13,14,37,38,47,52,53}.

En los estudios observacionales solo uno⁴⁴ objetivó que la asociación con MTX aportaría una mejoría significativa a nivel articular y en el Target Lesion Score a los 24 meses. El resto de estudios no objetivaron diferencias entre la terapia biológica en monoterapia o asociada a MTX^{30,48,54}.

Por otro lado disponemos de datos de supervivencia de fármacos biológicos con MTX asociado. La mayoría provienen de estudios observacionales, como los registros de terapias biológicas poscomercialización. En un análisis del registro DANBIO⁵⁵ el uso de MTX se asoció a mayor supervivencia de la terapia biológica, y en otro

análisis³⁴ de los registros DANBIO e ICEBIO, los resultados fueron similares.

Otro estudio observacional⁵⁶ sobre la supervivencia del anti-TNF α a un año, encontró que el uso concomitante de MTX, mejoraba de manera significativa las tasas de supervivencia del fármaco. Y otro⁵⁴ encontró una asociación entre el uso concomitante de MTX con un menor número de pérdidas, especialmente por disminución en los acontecimientos adversos.

EL panel tuvo muy en cuenta estos datos de supervivencia de terapias biológicas (básicamente de los anticuerpos monoclonales, especialmente los quiméricos) a la hora de emitir la recomendación.

Los pacientes con artritis psoriásica ¿presentan un riesgo de eventos adversos diferente a otras enfermedades al ser tratados con metotrexato?

Recomendación 9. No hay evidencia de que MTX en la APs presente problemas especiales de seguridad (NE 1 b; GR A; GA 100%).

La seguridad con el uso de MTX se ha evaluado en distintos perfiles de pacientes (*naïve* a MTX, refractarios a FAME, etc.), con distintas dosis y pautas de MTX, así como en estudios a corto y a largo plazo. La mayoría de la información proviene de estudios observacionales.

En los ECA⁴⁰ no se objetivaron acontecimientos adversos diferentes a lo descrito en otras enfermedades como la AR. Tampoco en el caso de la asociación con anti-TNF α se ha objetivado un claro incremento de los mismos³⁷, y sí una disminución de anticuerpos antifármaco^{38,48}.

Un estudio transversal³³ usó el *Methotrexate Intolerance Severity Score* para medir la toxicidad y observó que MTX produce sobre todo intolerancia a nivel digestivo. Otro estudio observacional²¹ objetivó que hasta el 55,5% de los pacientes con MTX presentaron algún tipo de toxicidad, y que el 36,7% suspendió el tratamiento. En un estudio retrospectivo⁵⁷ donde se estudian las biopsias hepáticas realizadas a pacientes con APs con MTX no se observó relación entre los niveles de AST, la dosis semanal de MTX, la dosis acumulada del mismo y los hallazgos anatomopatológicos. Y en relación con las terapias biológicas en un estudio⁵⁴ se objetivó que la incidencia de acontecimientos adversos (aproximadamente 5-6% por año), fue similar en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF α , asociado o no a MTX.

De nuevo hay que resaltar que disponemos de documentos que nos indican cómo prevenir y monitorizar la seguridad de los pacientes en tratamiento con FAME, tanto sintéticos como biológicos.

¿Cuál es el tiempo medio desde la retirada de metotrexato hasta un nuevo brote?

El panel de expertos basándose en su experiencia y en la falta de evidencia obtenida en la revisión sistemática no emitió ninguna recomendación.

En un estudio observacional del año 2000⁵⁸, tras 4-6 meses de tratamiento con MTX (a dosis de 15-20 mg/sem) se intentaba sustituir el MTX por AINE o corticoides, pudiéndose controlar los síntomas solo en el 35% de los pacientes, y a largo plazo la mayoría de los pacientes requirió de nuevo MTX.

Discusión

En el presente documento presentamos una serie de recomendaciones sobre el uso de MTX en la APs basadas en la mejor evidencia disponible actualmente. Para ello se ha seguido la metodología de grupo nominal y Delphi ampliamente utilizado en este tipo de documentos^{7,10,11}. Se seleccionó a un grupo de expertos

de reconocido prestigio a nivel nacional que se apoyaron en una revisión sistemática con la ayuda de una experta metodóloga.

MTX es un fármaco clásico en el tratamiento de muchas enfermedades reumatológicas, siendo la AR la enfermedad paradigma en relación con su uso. De hecho, es en esta enfermedad donde se encuentra el gran grueso de la evidencia^{10,11}.

Por otro lado, la APs es una enfermedad muy compleja y sobre la que no se dispone de tanta evidencia sobre el uso de MTX como en la AR. Sin embargo, hay ciertos aspectos que parecen tener una amplia aceptación en el manejo de estos pacientes. Una vez establecido el diagnóstico su indicación en primera línea de tratamiento (pacientes refractarios a AINE y corticoides o directamente aquellos con factores de mal pronóstico) está claramente definida, como bien recomienda EULAR⁷, siendo además idóneo en pacientes con afectación cutánea.

Aunque la indicación de MTX parece clara, sigue existiendo una gran variabilidad en la práctica clínica de nuestro país en lo que respecta a las dosis de inicio, la pauta de escalado de esta dosis y la selección de las vías de administración en los pacientes con APs⁹. Por ello, se realizó una exhaustiva revisión sistemática de la literatura que se tuvo muy en cuenta a la hora de generar las recomendaciones emitidas en el presente documento.

Aunque la estrategia de búsqueda y revisión de la literatura gris fueron extensas, la principal limitación de las recomendaciones es la dificultad para establecer recomendaciones robustas o muy concretas, dado que existe una gran variabilidad en los perfiles de pacientes incluidos en los estudios, así como en el tipo de variables de desenlace analizadas. Sin embargo, MTX es un fármaco que lleva utilizándose varias décadas en reumatología, lo que hace que se disponga de mucha experiencia clínica con su uso, y que en el documento presente los expertos estuvieran muy de acuerdo con lo formulado en las recomendaciones. Otra limitación importante es que disponemos de pocos ECA de calidad.

Por otro lado, todavía quedan cuestiones por resolver con el uso de MTX en la APs. Una de las más importantes es su dosificación (dosis de inicio, máxima y escalada, optimización). Actualmente se siguen las recomendaciones ya establecidas para la AR. También precisamos de estudios que evalúen la eficacia de MTX en algunas manifestaciones extraarticulares como la uveítis, su verdadero efecto sobre la progresión radiológica y su posible papel en relación con la inmunogenicidad generada con fármacos como los anti-TNF α .

En resumen, con el objetivo de mejorar la práctica clínica, es fundamental disponer de recomendaciones explícitas que abarquen aspectos como la dosificación o la seguridad de MTX en la APs. A pesar de que la evidencia es todavía escasa en algunas áreas, este documento presenta una serie de recomendaciones que creemos que pueden ser relevantes y de utilidad para los clínicos. Además, hacen referencia a aspectos cotidianos relacionados con su uso, lo que hace que las recomendaciones se puedan implementar sin dificultades en la práctica diaria. El panel está convencido de que su seguimiento mejorará el manejo de los pacientes, y por lo tanto su pronóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El proyecto estuvo financiado por Gebro Pharma, que no intervino en el diseño del proyecto ni en el desarrollo de las recomendaciones.

Conflictos de intereses

Los autores recibieron remuneración económica de Gebro Pharma por el servicio prestado en el desarrollo del proyecto.

Bibliografía

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14–7.
- Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): A clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*. 1991;30:245–50.
- Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2152–4.
- Zweegers J, Otero ME, Van den Reek JM, Van Lumig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. Effectiveness of biologic and conventional systemic therapies in adults with chronic plaque psoriasis in daily practice: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:453–8.
- Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:490–8.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387–94.
- Silva-Fernandez L, Perez-Vicente S, Martin-Martinez MA, Lopez-Gonzalez R, em ARIISG. Variability in the prescription of non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of spondyloarthritis in Spain. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:633–40.
- Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, Belmonte MA, Blanco FJ, Caracuel MA, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 2017. Jan 9. pii:S1699-258X(16)30162-0. doi:10.1016/j.reuma.2016.12.001. [Epub ahead of print].
- Tornero Molina J, Ballina Garcia FJ, Calvo Alen J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abello J, Lopez Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11:3–8.
- Yelamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:553–63.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutunzu C, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;1227:36.
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150–7.
- Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: The RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541–8.
- Asaduzzaman ATM, Akramullah S, Mahmud M, Kumar H, Islam N. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis. *J Pakistan Assoc Dermatol*. 2014;24:51–6.
- 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.
- Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51:1368–77.
- 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.
- 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.
- Chandran V, Siannis F, Rahman P, Pellett FJ, Farewell VT, Gladman DD. Folate pathway enzyme gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1508–12.
- Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016;43:356–61.
- Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutierrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: Clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol*. 1992;19:872–7.
- Heiberg MS, Kaufmann C, Rodevand 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.
- Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 1983;63:165–7.
- Sheane BJ, Thavaneswaran A, Gladman DD, Chandran V. Attainment of minimal disease activity using methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:1718–23.
- 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.
- Zachariae H, Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol*. 1987;67:270–3.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1689–94.
- Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:132–7.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Tumour necrosis factor alpha blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1007–11.
- Belzunegui J, Intxausti JJ, De Dios JR, Lopez-Dominguez L, Queiro R, Gonzalez C, et al. Absence of pulmonary fibrosis in patients with psoriatic arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:727–30.
- Calasan MB, van den Bosch OFC, Creemers MCW, Custers M, Heurkens AHM, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R217.
- Glintborg B, Gudbjornsson B, Krogh NS, Omerovic E, Manilo N, Holland-Fischer M, et al. Impact of different infliximab dose regimens on treatment response and drug survival in 462 patients with psoriatic arthritis: Results from the nationwide registries DANBIO and ICEBIO. *Rheumatology (Oxford England)*. 2014;53:2100–9.
- Haque N, Lories RJ, de Vlam K. Comorbidities associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: A cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016;43:376–82.
- Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV. Longterm therapy of psoriatic arthritis: Intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol*. 2000;27:1922–7.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: Results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498–505.
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:976–86.
- Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in psoriatic arthritis study G. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1638–45.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489–98.
- Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37:213–8.
- Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1176–81.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2504–17.
- Behrens F, Koehm M, Arndt U, Wittig BM, Greger G, Thaci D, et al. Does concomitant methotrexate with adalimumab influence treatment outcomes in patients with psoriatic arthritis? Data from a large observational Study. *J Rheumatol*. 2016;43:632–9.
- Haibel H, Sieper J. Use of methotrexate in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 5 Suppl 61:S128–31.
- Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:134–8.
- Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data

- from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:476–88.
48. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5? Years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 1689;2014:94.
 49. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2698–707.
 50. Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:859–64.
 51. Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD, Kapetanios GA. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int.* 2013;33:2917–20.
 52. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990–9.
 53. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147.
 54. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: Results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364–9.
 55. Glinthborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumour necrosis factor alpha therapy: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63:382–90.
 56. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumour necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234–40.
 57. Grismer LE, Gill SA, Harris MD. Liver biopsy in psoriatic arthritis to detect methotrexate hepatotoxicity. *J Clin Rheumatol.* 2001;7:224–7.
 58. Hausteil UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:382–8.