

# Artrite reumatoide: diagnosi e terapia nella medicina generale

*Se non adeguatamente controllata dalla terapia, la malattia causa un'importante disabilità lavorativa ed è gravata da un'aumentata mortalità. Il 30-50% dei soggetti colpiti interrompe la propria attività lavorativa per il dolore e le deformità articolari che si sviluppano nel corso della malattia. Questi pazienti hanno un'aspettativa di vita ridotta, con un'aumentata mortalità per cause cardio-vascolari (scompenso cardiaco, infarto del miocardio ed accidenti cerebro-vascolari), secondarie alla maggiore gravità e precocità di sviluppo dell'aterosclerosi che la flogosi cronica sembra causare*

## **Giovanni Di Giacinto**

*Medicina Generale - Reumatologia  
ASUR Marche, Area Vasta n.1 - Urbino  
Responsabile Nazionale Area Reumatologica  
Società Italiana Interdisciplinare  
per le Cure Primarie (SIICP)*

L'artrite reumatoide (AR), malattia autoimmune sistemica ad eziologia sconosciuta, è caratterizzata da infiammazione cronica articolare con distruzione della cartilagine e dell'osso, da riduzione della capacità funzionale e da aumento della mortalità. La sua prevalenza nella popolazione generale oscilla tra lo 0.5-1% (in Italia 0.3-0.5%), con netta predilezione per il sesso femminile (rapporto F:M 3-4:1). L'AR si può manifestare in ogni età della vita, con un esordio più frequente tra i 40-50 anni.

Le attuali conoscenze sulla patogenesi e sull'evoluzione clinica spiegano come una diagnosi precoce di malattia rappresenti la base essenziale per poter instaurare un trattamento farmacologico tempestivo in grado di contrastare la progressione delle lesioni articolari. In particolare, va sfruttata la cosiddetta "window of opportunity", la finestra temporale in cui la terapia farmacologica può potenzialmente arrestare il processo infiammatorio alla base della malattia, prima che il danno che esso determina diventi irreversibile. Se l'attività infiammatoria viene efficacemente controllata durante questo periodo la malattia sarà più facile da trattare nel lungo termine, minimizzando il danno articolare strutturale e limitandone l'alterato impatto sull'abilità funzionale e sulla qualità di vita. Tuttavia, i criteri diagnostici/classificativi proposti

dall'American Rheumatism Association, utilizzati come strumento base per la conferma diagnostica dell'AR, consentono di porre diagnosi di malattia troppo tardivamente per permettere di impostare una terapia realmente efficace. Negli ultimi anni si è affermato il concetto di "early arthritis", che definisce artriti di recente insorgenza, delle quali va valutata la potenziale evoluzione verso un'AR, in particolare verso una forma aggressiva di malattia. I criteri clinici per definire una "early arthritis" sono rappresentati da un'artrite che interessa tre o più articolazioni per un periodo superiore a sei settimane, da un interessamento dei polsi e delle piccole articolazioni di mani e piedi (metacarpo-falangee, metatarso-falangee, interfalangee prossimali), da una rigidità mattutina superiore a trenta minuti. La presenza di questi segni e sintomi è indicativa di un alto rischio di sviluppo di un'AR conclamata e deve indurre il medico di medicina generale a far eseguire ai pazienti alcuni esami di laboratorio (VES, PCR, fibrinogeno, emocromo, glicemia, transaminasi, creatininemia, esame urine, elettroforesi sieroproteica, fattore reumatoide, anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico) prima di indirizzarli dallo specialista reumatologo o dall'internista "dedicato" per la conferma diagnostica e per l'inizio del trattamento farmacologico più adeguato.

L'eventuale negatività degli indici aspecifici di flogosi (VES, PCR), così come del fattore reumatoide (FR), non esclude la diagnosi di AR, in quanto all'esordio della malattia tali esami di laboratorio possono risultare nei limiti della norma. Il FR è certamente importante, ma non indispensabile, per la diagnosi di AR, che può essere formulata anche in sua assenza (AR "sieronegativa"). Peraltro, può comparire nel decorso della malattia e negativizzarsi con la terapia farmacologica. Va inoltre rimarcato come il FR possa essere osservato non raramente in condizioni fisiologiche (età avanzata) ed in patologie diverse dall'AR (*tabella 1*).

Negli ultimi anni si è accresciuta l'importanza diagnostica e prognostica attribuita alla positività degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (anti-CCP) nell'AR. Lo studio di una numerosa casistica di pazienti con AR evoluta (durata media di malattia pari a sei anni) ha evidenziato un'elevata sensibilità e specificità degli anti-CCP (87.6% e 88.9%) superiore a quella osservata per il FR (69.9% e 81.7%). Differentemente, nelle "early arthritis" la sensibilità degli anti-CCP è risultata sovrapponibile o significativamente inferiore a quella del FR, mentre i valori della specificità rispetto al FR sono risultati generalmente superiori.

Secondo il modello proposto da Visser (22) la positività degli anti-CCP ha un valore predittivo positivo elevato per le forme di "early arthritis" persistenti e con andamento erosivo. Infatti, i pazienti positivi per gli anti-CCP, valutati a distanza di tempo dall'esordio dell'artrite, presentano uno score radiologico sensibilmente più ele-

Tabella 1	
Patologie associate alla positività del fattore reumatoide	
<b>Malattie reumatiche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite reumatoide</li> <li>• Sindrome di Sjogren primitiva</li> <li>• Lupus eritematoso sistemico</li> <li>• Sclerosi sistemica</li> <li>• Polimiosite, dermatomiosite</li> <li>• Crioglobulinemia mista essenziale</li> <li>• Neoplasie (linfomi, leucemie)</li> </ul>	<b>Altre patologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezione da HCV/HBV</li> <li>• Endocardite batterica subacuta</li> <li>• Infezione da micobatteri</li> <li>• Mononucleosi infettiva</li> <li>• Epatite autoimmune</li> <li>• Tiroidite autoimmune</li> </ul>

vato rispetto ai pazienti con negatività di tali anticorpi, indicando che la loro presenza è associata ad una variante di malattia più aggressiva.

Posta diagnosi di AR il paziente sarà seguito inizialmente dallo specialista reumatologo e dal Mmg, ma nel tempo soprattutto da quest'ultimo, il quale dovrà controllare il decorso clinico della malattia, in particolare le fasi di riacutizzazione, oltre a rilevare l'efficacia e l'eventuale comparsa di possibili effetti collaterali dei differenti farmaci impiegati nel trattamento di questa affezione.

I farmaci utilizzati nella terapia dell'AR si dividono in sintomatici e in farmaci di fondo (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs) (*tabella 2*). Tra i sintomatici i glucocorticoidi (GC) sono un riferimento importante nella strategia del trattamento dell'AR, sia nelle fasi precoci che nel corso della malattia. Sono farmaci di basso costo e favoriscono un rapido miglioramento della sintomatologia. Vi sono numerose evidenze cliniche che i GC, al dosaggio di 5-10 mg/die di prednisone (o equivalente), abbiano effetti positivi sia a breve termine (miglioramento dei segni e sintomi della malattia e della capacità

funzionale) che a lungo termine (riduzione della percentuale di sviluppo delle erosioni articolari), in particolare quando utilizzati per un periodo di 1-2 anni in pazienti con AR di recente insorgenza, ipotizzando anche un effetto *disease-modifying* di questi farmaci. Il principale problema correlato all'utilizzo dei GC è rappresentato dagli effetti collaterali, in genere proporzionali alla dose ed alla durata del trattamento. Tuttavia, l'impiego anche protratto di basse dosi nell'AR (7.5 mg o meno di equivalente prednisone) sarebbe associato ad una limitata tossicità comparata con il placebo. Tra gli effetti collaterali della terapia con GC l'osteoporosi e le

Tabella 2	
Farmaci nella terapia dell'artrite reumatoide	
<b>Sintomatici</b>	
Fans e coxib; glucocorticoidi; antalgici	
<b>Di fondo (DMARDs)</b>	
Metotrexato, antimalarici (idrossiclorochina), salazopirina, sali d'oro, ciclosporina, leflunomide, farmaci biologici (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, rituximab, abatacept, ecc), glucocorticoidi (?)	

Tabella 3

## Potenziali effetti collaterali dei glucocorticoidi

<b>Psicologici e comportamentali</b>	disturbi minori dell'umore, psicosi
<b>Cardio-vascolari</b>	ipertensione arteriosa, dislipidemia, edemi, squilibrio idro-elettrolitico, disfunzione cardiaca
<b>Dermatologici</b>	ecchimosi, atrofia, acne, irsutismo, alopecia
<b>Gastro-intestinali</b>	ulcera peptica, pancreatite
<b>Muscolo-scheletrici</b>	osteoporosi, osteonecrosi, miopatia
<b>Infettivi</b>	infezioni virali, batteriche
<b>Endocrino-metabolici</b>	Intolleranza al glucosio, diabete mellito, redistribuzione del grasso, interferenza ormonale
<b>Oftalmologici</b>	glaucoma, cataratta
<b>Neurologici</b>	cefalea, vertigini, capogiri, tinnito

fratture ossee rappresentano quelli più rilevanti per frequenza ed impatto clinico (tabella 3).

Nel corso della terapia, in rapporto alla dose ed alla durata del trattamento, i pazienti dovrebbero essere monitorati per aumento del peso corporeo, dei valori della pressione arteriosa, della pressione oculare, dei valori della glicemia e dei lipidi, oltre alla comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca.

I pazienti in terapia con prednisone (od equivalente), alla dose uguale o superiore a 7.5 mg/die per un periodo superiore a tre mesi, dovrebbero essere trattati con un supplemento di calcio e vitamina D, mentre i bisfosfonati andrebbero riservati per i pazienti a rischio elevato di fratture ossee, come quelli con rilievo anamnestico di una o più fratture patologiche, che sono in menopausa o che hanno un'età superiore a 65 anni. Coloro che insieme ai GC utilizzano Fans (inclusa l'aspirina a basse dosi con effetto antiaggregante piastrinico) dovrebbero eseguire una terapia con inibitori di pompa protonica per

“gastroprotezione”.

Tra i farmaci di fondo della terapia dell'AR un ruolo principale è svolto dal metotrexato (MTX), impiegato da oltre un decennio nel trattamento della malattia, in particolare negli ultimi anni in monoterapia od in terapia di associazione con altri DMARDs o con farmaci biologici in pazienti con AR di recente insorgenza. Il MTX è un farmaco poco costoso, con un rapido inizio di azione comparato ad altri DMARDs, dotato di un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine, e a una buona efficacia sui sintomi della malattia e sulla progressione del danno radiologico.

La risposta clinica al MTX è dose-dipendente, con un range di dosaggio piuttosto ampio (da 7.5 a 25 mg a settimana). Il farmaco è disponibile per via orale od intramuscolare; recentemente è stata introdotta la via sottocutanea, particolarmente utile in quei pazienti nei quali la via orale è risultata inefficace o non tollerata. Pur essendo un farmaco ben tollerato il MTX può presentare effetti collaterali, alcuni dei quali potenzialmente pericolosi (tabella 4).

Vi sono alcune raccomandazioni utili che il Mmg deve tenere presente nella gestione dei pazienti con AR in trattamento con MTX. Il prelievo ematico per la valutazione dei valori dell'emocromo, transaminasi e creatinemia andrebbe eseguito ogni due settimane per il primo mese e, successivamente, ogni 4-12 settimane per escludere una potenzialità tossicità epatica, ematologica e renale del farmaco. Va verificato che il paziente assuma anche acido folico 10 mg/settimana (o acido folinico 5 mg/settimana) 24 ore dopo l'assunzione del farmaco, al fine di minimizzare gli effetti collaterali del farmaco senza interferire con la sua efficacia.

Poiché lo sviluppo di una polmonite da ipersensibilità non può esse-

Tabella 4

## Potenziali effetti collaterali di metotrexato

## Minori

- Apparato gastro-enterico (nausea, dispepsia, inappetenza, stomatite)
- Cute e mucose (rash eritematoso, prurito, orticaria, fotosensibilità, alopecia)
- Sistema nervoso centrale (cefalea, vertigini, alterazioni del gusto)

## Maggiori

- Tossicità epatica (aumento transaminasi)
- Infezioni (vie urinarie, apparato respiratorio)
- Tossicità ematologica (anemia, pancitopenia, leucopenia, neutropenia e/o trombocitopenia)
- Tossicità polmonare (polmonite da ipersensibilità)

re predetto né dalla radiografia del torace né dai test di funzionalità respiratoria, è opportuno che il Mmg sospenda la terapia in caso di comparsa di febbre, tosse secca e dispnea ingravescente.

Da poco più di un decennio l'armamentario terapeutico per l'AR si è arricchito di nuove molecole particolarmente efficaci, i farmaci biologici (FB) che hanno dimostrato, in monoterapia e in associazione con il MTX, nei pazienti non responsivi con lo stesso farmaco, di migliorare i segni e sintomi infiammatori e la qualità di vita dei soggetti trattati, oltre alla capacità di arrestare il danno strutturale responsabile della disabilità. Inoltre, i FB sono in grado di favorire una rapida risposta terapeutica quando utilizzati in pazienti con AR in fase precoce e con segni di spiccata attività di malattia. Il Mmg è direttamente coinvolto nella gestione dei pazienti in terapia con FB sia nella valutazione iniziale dell'assenza di controindicazioni all'impiego, sia nell'osservazione dell'efficacia clinica, sia nella verifica dell'eventuale comparsa di effetti collaterali nel corso del trattamento, sia nella gestione di specifiche problematiche connesse all'impiego di questi farmaci (tabella 5).

Tabella 5

#### Gestione del Mmg dei pazienti in terapia con farmaci biologici

- Verifica controindicazioni
- Verifica compliance
- Verifica efficacia clinica
- Riconoscimento precoce e gestione eventi avversi
- Gestione vaccinazioni ed interventi chirurgici

Tabella 6

#### Condizioni patologiche pregresse o in atto che controindicano l'utilizzo dei farmaci biologici

- Tubercolosi
- Epatiti virali
- Infezioni in atto o recidivanti
- Neoplasie
- Scompenso cardiaco
- Malattie demielinizzanti

Anche per i FB è opportuno che il Mmg tenga in considerazione alcune raccomandazioni nella gestione dei pazienti con AR. Il Mmg deve svolgere una funzione di controllo nella verifica delle controindicazioni (tabella 6) al loro impiego in quanto, a differenza degli specialisti che danno l'indicazione alla terapia, conosce in maniera più completa e dettagliata la storia clinica del paziente candidato al trattamento. Spetta al Mmg verificare periodicamente che i pazienti eseguano costantemente la terapia con FB per via sottocutanea (il trattamento con FB viene eseguito in ambito ospedaliero), controllando la periodicità delle prescrizioni nella cartella clinica computerizzata. Le infezioni, favorite dalla depressione della risposta del sistema immunitario, rappresentano l'effetto collaterale più frequente in corso di terapia con FB. I pazienti vanno resi edotti del potenziale rischio conseguente alla terapia e dell'opportunità di rivolgersi, senza indugio, al proprio Mmg in caso di febbre, il quale valuterà l'opportunità di iniziare una terapia antibiotica e di seguire autonomamente il paziente o contattare direttamente lo specialista di riferimen-

to. Altra raccomandazione, riguardo al rischio infettivo, per il Mmg è quella di considerare nel corso del trattamento la possibilità di un'infezione tubercolare in un paziente che presenti tosse persistente, febricola, sudorazione notturna, dimagrimento.

Per il rischio infettivo il Mmg deve consigliare ai pazienti la vaccinazione antinfluenzale ed antipneumococcica, possibilmente prima di iniziare la terapia con FB e con cadenza annuale per la vaccinazione antiinfluenzale.

#### ► Conclusioni

La diagnosi precoce di AR è di fondamentale importanza per poter sfruttare la cosiddetta "window of opportunity", la finestra temporale in cui la terapia farmacologica può potenzialmente arrestare il processo infiammatorio prima che il danno che esso determina diventi irreversibile.

L'obiettivo della terapia farmacologica è quello di raggiungere la remissione completa della malattia, mantenendo la capacità lavorativa e la vita sociale piena e soddisfacente nella grande maggioranza dei pazienti affetti da AR.

Compito del Mmg è quello di avviare in tempi brevi, nel sospetto diagnostico della malattia, il paziente allo specialista reumatologo per la conferma diagnostica e per l'impostazione di un'adeguata terapia farmacologica.

Posta la diagnosi di malattia il compito del Mmg è quello di sorveglianza del paziente per evidenziare l'eventuale inefficacia della terapia consigliata e la possibile insorgenza di effetti collaterali riconducibili al trattamento stesso.

## Bibliografia

- Pincus T, Callahan LF. The "side effects" of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 28-37.
- Heath CW Jr, Fortim PR. Epidemiologic studies in rheumatoid arthritis: future directions. *J Rheumatol* 1992; 32 (suppl): 74-7.
- Wolfe F, Kaleb M. Work disability in a national of RA patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (suppl): S90.
- Kaplan MJ. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 289-97.
- Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 128-33.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8-17.
- Hannawi S, Haluska B, Marwik TH et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R116.
- O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 283-5.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1771-4.
- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 5): 154-7.
- Jacobs JWG. Optimal use of non-biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51 (suppl 4): 3-8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation for newly diagnosed early arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
- Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 2009; 36: 1387-90.
- Di Giacinto G. Utilità e limiti degli esami di laboratorio nella diagnosi delle malattie reumatiche. *Medicinae Doctor* 2005; 2: 18-23.
- Erre GL, Tocco A, Faedda R et al. Il significato diagnostico e prognostico degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (anti-CCP) nell'artrite reumatoide. *Reumatismo* 2004; 56: 118-23.
- Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 499-504.
- Suzuki K, Sawada T, Murakami A et al. High diagnostic performance of Elisa detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 197-204.
- Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V et al. Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2535-9.
- Jansen LMA, van Schaardemburg D, van der Horst-Bruinsma IE et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1961-5.
- Nell VPK, Machold KP, Eberl G et al. The diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in patients with very early arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl 9): 107S.
- Visser H, Le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
- Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinate peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5.
- Jansen LMA, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardemburg D et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2000; 29: 205-6.
- Gorter SL, Bijlsma JWW, Cutolo M et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1010-4.
- Bijlsma JWW, Hoes JN, van Everdingen AA et al. Are glucocorticoids DMARDs? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 268-74.
- Kirwan J, Bijlsma JWW, Hoes JN et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD006356.
- Graudal N, Jurgens C. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2852-63.
- Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PM et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 329-39.

- Bijlsma JWW, Boers M, Saag KG et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033-7.
- Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirvan JR et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 285-93.
- Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2009; 48: 807-11.
- Di Munno O, Delle Sedie A. Osteoporosi da glucocorticoidi e malattie reumatiche. *Patogenesi, prevenzione e trattamento. Reumatismo* 2006; 58: 11-21.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim I et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005; 257: 374-84.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper G. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
- Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75.
- Caporali R. Focus su methotrexate. *Reumatologia Pratica* 2010; 4: 112-21.
- De Leonardi F, Alivernini S, Bonacci E et al. Italian consensus of the recommendations about the use of methotrexate for the treatment of rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis: results from the "3E initiative". *Reumatismo* 2010; 62: 34-45.
- Jacobs JWG. Optimal use of non-biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51 (suppl 4): 3-8.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME et al. The efficacy of folic and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998; 25: 36-43.
- Visser K, Katchamart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-93.
- Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 917-37.
- Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F et al. DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 139-43.
- Bombardieri S, Ferraccioli G, Ferri C et al. La rivoluzione copernicana nella terapia dell'artrite reumatoide: il contributo degli anti-TNF alfa. *Reumatismo* 2009; 61 (suppl 1): 1-23.
- St Clair EW, van der Heijde CM, Smolen JS et al. Active controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-82.
- Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. *Rheumatology* 2011; 50: 261-70.
- Bathon J, Robles M, Niyiager S et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1949-56.
- Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-years results from the randomized controlled trial image. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 351-7.
- Di Giacinto G. Ruolo del Medico di Medicina Generale nella gestione dei pazienti con patologie reumatiche in terapia con farmaci biologici. *Ital J Primary Care* 2012; 1: 34-40.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-8.