



## Comment suivre un patient traité par méthotrexate ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Quelle surveillance biologique du MTX en pratique quotidienne ?

Le méthotrexate (MTX) est la référence pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en première intention en monothérapie ou en combinaison avec les agents biologiques. Son utilisation prolongée, indispensable pour une maladie chronique, nécessite une **surveillance clinique et biologique régulière** pour s'assurer de sa bonne tolérance. Des recommandations pour le suivi biologique ont été proposées par différentes sociétés savantes issues de différentes disciplines (rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie), les dernières en date étant celles de la société britannique de dermatologie <sup>(1)</sup>. Certaines différences existent entre ces 3 disciplines quant aux modalités d'utilisation du MTX et au terrain représentées par les pathologies traitées, tant et si bien que les pratiques ne sont pas toujours identiques.

La surveillance biologique sera la même que l'administration du MTX se fasse par voie orale ou par voie sous-cutanée. Après identification des patients à risque par le bilan initial (en particulier identification des hépatites virales et des NASH) (cf. Fiche « Que faire avant d'initier le méthotrexate ? »), la surveillance biologique devra comporter un contrôle des ALAT (TGP), des ASAT (TGO), de l'hémogramme et de la créatinine. La fréquence avec laquelle cette surveillance doit être réalisée ne fait l'objet d'aucun consensus. Les recommandations françaises publiées en 2006 <sup>(2)</sup> proposent une surveillance mensuelle durant les 3 premiers mois, puis toutes 4 à 12 semaines. La fréquence de ce contrôle biologique doit tenir compte des modifications thérapeutiques, en particulier augmentation de posologie du MTX ou introduction d'un traitement influençant la filtration glomérulaire ou la liaison à l'albumine, qui représentent des situations nécessitant un contrôle plus fréquent (mensuel) du bilan biologique. A l'inverse, la stabilité du traitement et de sa tolérance permet d'espacer ces contrôles à 8, voire 12 semaines.

#### ● Contrôle de l'hépatotoxicité

Au cours de la PR traitée par MTX, l'augmentation des transaminases est fréquente et le plus souvent transitoire. Leur augmentation répétée dans le suivi est associée à des anomalies histologiques hépatiques. Bien que la fibrose ou la cirrhose induite par le MTX soit rare, une surveillance régulière des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) est indispensable et doit permettre l'adaptation de la posologie du traitement <sup>(3)</sup>.

- Si les transaminases (ALAT ou ASAT) restent en permanence élevées, > 1,5 x LSN (limite supérieure de la normale) tout en restant < 3 x LSN, le MTX pourra être poursuivi en réduisant la posologie de moitié et en poursuivant une surveillance mensuelle. La normalisation du bilan peut amener à proposer un retour à la posologie initiale.
- Si les transaminases (ALAT ou ASAT) sont confirmées > 3 x LSN, le MTX doit être interrompu et la surveillance rapprochée à une fois toutes les 2 semaines. Le MTX pourra être repris à demi-dose après retour des transaminases en dessous de 3 x LSN.
- Si les transaminases persistent > 3 x LSN après arrêt du MTX, l'arrêt sera définitif. Un avis spécialisé et des explorations complémentaires sont nécessaires.

Parce que la fibrose hépatique liée au MTX semble aujourd'hui surtout la conséquence de facteurs associés (consommation d'alcool, diabète, obésité, hépatopathies auto-immunes), une attention particulière devra être portée chez ces patients. La constatation d'anomalies répétées des tests hépatiques justifie un avis spécialisé et la réalisation d'un fibroscan, test élastométrique non invasif proposé pour dépister la fibrose hépatique **avec une sensibilité évaluée à 60% pour une spécificité de 80% <sup>(4)</sup>**.

#### ● **Contrôle de l'hématotoxicité**

La toxicité hématologique du MTX est beaucoup moins fréquente que la toxicité sur le foie. **Dans une analyse systématique de la littérature, une cytopénie, définie comme une diminution de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou des plaquettes inférieures à 150 000/mm<sup>3</sup> ou des leucocytes inférieures à 3500/mm<sup>3</sup> est observé chez 5,2% de l'ensemble des patients traités par MTX à faible dose (5 à 18 mg par semaine) depuis une durée moyenne de 3 ans <sup>(5)</sup>. Les pancytopenies sont rares (1%), mais parfois graves pouvant menées au décès. C'est dire l'importance de maintenir une surveillance régulière de l'hémogramme, d'autant qu'une cytopénie peut survenir aussi bien précocement, dès les premières semaines, que tardivement après plusieurs années de traitement et favoriser une infection dont le pronostic peut alors être sévère.**

- La survenue d'une leucopénie inférieure à 3000/mm<sup>3</sup> ou une neutropénie en dessous de 1500/mm<sup>3</sup> doit faire suspendre le traitement et renforcer la surveillance. Après normalisation de l'hémogramme, le MTX pourra être repris à demi-dose puis à pleine dose en fonction de l'évolution des chiffres de leucocytes et de PNN.
- De même, une thrombopénie avec moins de 100 000 plaquettes par mm<sup>3</sup> nécessite une suspension du traitement, suspension momentanée ou définitive selon l'évolution.

Concernant le diagnostic étiologique de cette/ces cytopénie(s), cet effet secondaire étant rare, **la démarche suivante s'appliquera :**

- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur de dose ou de prise, en particulier prise quotidienne, erreur entre comprimés à 10 et 2,5 mg.
- S'assurer de la prise de la supplémentation en folates.
- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un nouveau traitement ayant une interaction connue avec le MTX, en particulier Bactrim<sup>®</sup>, pénicilline et AINS.
- S'assurer de l'absence de dégradation récente de la fonction rénale, quelle qu'en soit l'origine.

Si aucune de ces causes n'est retrouvée et en cas de persistance ou d'aggravation des anomalies après arrêt du MTX, il conviendra de rechercher une autre cause de cytopénie avec avis spécialisé :

- S'assurer qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un nouveau traitement connu pour donner des agranulocytoses ou des cytopénies.
- Rechercher une infection (virale [EBV, CMV, Parvovirus B19, VIH] ou autre) susceptible d'induire des cytopénies.
- En l'absence de cause évidente, un examen médullaire pourra être effectué, au besoin, après concertation avec un hématologue. En particulier, la baisse des 3 lignées médullaires en l'absence de cause évidente doit faire éliminer un syndrome d'activation macrophagique.

- La survenue d'une pancytopenie ou d'une neutropénie sévère, inférieure à 500 éléments par mm<sup>3</sup>, en présence de fièvre, impose une hospitalisation en urgence.
- L'anémie liée au MTX s'intègre habituellement à la pancytopenie et le retentissement sur les hématies se résume à la macrocytose. Une anémie macrocytaire est rare. Elle doit faire alors rechercher une carence en folate ou en vitamine B12.

#### ● **Autres examens biologiques à surveiller**

Bien que la plus grande partie de l'excrétion du MTX se fasse par voie rénale, le MTX n'est pas un médicament néphrotoxique <sup>(6)</sup>. Mais parce que la diminution de la filtration glomérulaire modifie sa pharmacocinétique et les risques d'effets toxiques en particulier sur le foie et le poumon, il est recommandé de profiter du contrôle des transaminases et de l'hémogramme pour **vérifier la stabilité de la fonction rénale**. Ce bilan est également l'occasion de doser la protéine C réactive et de mesurer la vitesse de sédimentation, deux paramètres pour évaluer et surveiller l'efficacité du traitement.

### Existe-t-il des marqueurs cliniques et/ou biologiques prédictifs de l'intolérance au MTX ?

Les effets indésirables du MTX sont nombreux, le plus souvent représentés par les troubles gastro-intestinaux et l'atteinte hépatique, mais aussi l'atteinte cytopénisante, la toxicité cutanée ou l'atteinte pulmonaire. La plupart de ces effets indésirables sont bénins, souvent transitoires mais 10 à 37% des patients arrêtent le MTX pour des raisons de tolérance lors de traitements prolongés (5 à 12 ans) <sup>(5,7)</sup>.

**L'identification de marqueurs prédictifs de l'intolérance au MTX doit permettre d'optimiser la surveillance et d'adapter les posologies afin d'éviter les atteintes iatrogènes les plus graves.**

#### ● **Marqueurs cliniques <sup>(8)</sup>**

- **L'âge du patient** comme facteur de risque a été étudié dans différentes séries avec des résultats discordants. Les patients les plus âgés représentent certainement un terrain plus fragile et plus exposé aux effets indésirables, du fait d'une fonction rénale souvent plus limitée. La prudence sera de mise dans la posologie initiale et dans la rapidité d'augmentation de cette posologie avec une surveillance clinique et biologique régulière.
- **L'obésité, le diabète et l'hépatite** alcoolique ou virale augmentent le risque hépatique du MTX. A pathologies associées équivalentes, l'hépatotoxicité du MTX ne semble pas différente chez les patients traités pour une PR ou pour un rhumatisme psoriasique.
- **Une pathologie respiratoire pré-existante**, en particulier une pathologie interstitielle, constitue un facteur de risque de survenue d'une pneumopathie interstitielle immuno-allergique, réaction idiosyncrasique parfois sévère, pouvant survenir à n'importe quel moment du traitement, souvent au cours de la première année.
- **Une supplémentation en folate**, même à faible dose (5 mg par semaine) réduit la fréquence des événements gastro-intestinaux et hépatique. Elle permet une moindre fréquence des arrêts du MTX. Ce bénéfice persiste au cours des traitements prolongés <sup>(9)</sup>.
- **La posologie du MTX** : Dans une analyse systématique de la littérature portant sur 38 essais cliniques, Visser et al montrent qu'une posologie initiale de 25 mg par semaine, une augmentation très rapide des doses et une administration initiale par voie sous-cutanée sont des conditions qui augmentent la fréquence des événements indésirables

en particulier digestifs, en comparaison avec une posologie initiale entre 5 et 15 mg par semaine, une augmentation plus lente des posologies et une administration par voie orale <sup>(10)</sup>. Les doses les plus élevées de MTX exposent le patient à un risque hépatique et hématologique plus important.

- **Les traitements associés** : Certaines interactions médicamenteuses peuvent augmenter la fréquence des effets indésirables. Le triméthoprime est contre-indiqué en association avec le MTX du fait d'un risque hématologique important, en lien avec une inhibition des folates. Certains médicaments (en particulier les AINS, la ciclosporine) peuvent interagir indirectement en modifiant la fonction rénale et leur utilisation nécessite au moins momentanément de resserrer la surveillance clinique et biologique.

#### ● Marqueurs biologiques <sup>(8)</sup>

- **Une insuffisance rénale modérée** (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn) augmente de façon significative le risque de toxicité hépatique et respiratoire. La pharmacocinétique du MTX est corrélée à la filtration rénale et toute diminution de la filtration peut retentir sur les taux sériques de MTX. L'utilisation des AINS ou de toute autre coprescription pouvant retentir éventuellement sur la clairance rénale peut favoriser la survenue d'une toxicité hépatique. Il est donc nécessaire de surveiller l'évolution de la créatinine même si le MTX en lui-même ne possède pas de toxicité rénale.
- **L'hypoalbuminémie** augmente le risque de toxicité pulmonaire, hépatique et hématologique.
- L'augmentation du volume globulaire moyen des hématies n'est pas un facteur prédictif de myélotoxicité <sup>(11)</sup>.
- Il n'est pas montré que le dosage des polyglutamates de MTX intra-érythrocytaires soit utile pour le contrôle de la tolérance du traitement et le dosage n'est pas actuellement recommandé <sup>(12)</sup>.

#### ● Marqueurs génétiques <sup>(9)</sup>

Au cours des dernières années, une approche pharmacogénétique a été développée pour chercher une association entre le polymorphisme de gènes intervenant dans le métabolisme du MTX et la survenue d'effets indésirables. Malgré de très nombreuses études et nombreux gènes explorés, les données ne sont pas encore suffisamment reproductibles pour que la pharmacogénétique puisse être utilisée en pratique clinique courante. Il s'agit cependant d'une approche intéressante qui, par une analyse combinée de plusieurs polymorphismes de gènes pourrait permettre une prescription personnalisée du MTX.

### Existe-t-il des marqueurs cliniques et/ou biologiques prédictifs de l'efficacité du MTX ?

Le MTX représente aujourd'hui le DMARD synthétique le plus souvent proposé en 1<sup>ère</sup> intention pour toute PR débutante. Utilisé dans des conditions optimales, il existe clairement une grande hétérogénéité de réponse des PR à l'égard du MTX.

A titre d'exemple, dans les études comparant une association MTX + agent biologique et MTX en monothérapie dans les PR débutantes, les réponses à un an sont assez similaires avec pour le MTX en monothérapie autour de 60% avec une réponse ACR20, autour de 40% avec une réponse ACR50 et seulement 25% avec une réponse ACR70. Une rémission DAS28-VS après 1 an de traitement par MTX est obtenue dans 28 à 45% des cas. L'étude OPTIMA comporte un bras de

460 PR actives traitées en première ligne par MTX (jusqu'à 20 mg/semaine) <sup>(13)</sup>. Seuls 112 (24%) parviennent au seuil d'une activité basse (DAS28VS < 3,2) stable pendant 4 semaines au terme de 6 mois de traitement. La recherche de facteurs prédictifs a fait l'objet de nombreux travaux. Dans une étude récente, l'étude IMPROVED, le MTX est prescrit en première intention (25 mg après 4 semaines de traitement) en combinaison avec une corticothérapie rapidement diminuée permettant d'obtenir un état de rémission chez 61% des patients à 4 mois. Les patients qui parviennent à la rémission ont une moindre activité inflammatoire à l'initiation, sont plus souvent des hommes, avec une PR ACPA+ et un moindre délai dans l'initiation du traitement après les premiers signes de la maladie <sup>(14)</sup>.

L'ensemble des connaissances actuelles permet de retenir certains facteurs <sup>(15-17)</sup> :

#### ● Les marqueurs cliniques

- **Le sexe** : la réponse semble être meilleure chez les hommes que chez les femmes, peut-être en lien avec l'action des facteurs hormonaux sur la pharmacocinétique du MTX.
- **L'ancienneté de la maladie** est associée à une moins bonne réponse au MTX et les meilleurs résultats sont observés dans les PR débutantes, avec les délais les plus courts par rapport aux premières arthrites, dans la période dite « fenêtre d'opportunité ».
- **L'activité de la maladie à l'initiation du traitement**, définie par un nombre élevé d'arthrites et de synovites, par le DAS28, le CDAI ou le SDAI, est un marqueur prédictif de réponse, un nombre élevé de sites articulaires inflammatoires étant souvent plus difficile à contrôler.
- **Le tabac** est associé à une plus forte activité de la maladie et les fumeurs actifs ont une moins bonne réponse au MTX.
- **L'utilisation simultanée de corticoïdes** augmente la fréquence et la qualité de la réponse au MTX.
- **L'observance au traitement** est un élément important pour l'efficacité du MTX.
- **L'âge ou l'intensité de la douleur** exprimée par le patient ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse au MTX.

#### ● Les marqueurs biologiques

- **La VS et la CRP** ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse au MTX.
- La positivité du **Facteur Rhumatoïde ou des ACPA**, facteurs classiquement associés aux formes les plus sévères de la maladie, ne semblent cependant pas liés à la réponse au MTX.
- Il n'est pas montré que le dosage des polyglutamates de MTX intra-érythrocytaires soit utile pour le suivi de l'efficacité du traitement et le dosage n'est pas actuellement recommandé <sup>(12)</sup>.

#### ● Les marqueurs génétiques

Au cours des dernières années, une approche pharmacogénétique a été développée pour expliquer l'hétérogénéité de la réponse des patients au MTX. Les données sont contradictoires concernant le rôle de la présence des allèles HLA DR associés à la PR caractérisés par l'épitope partagé. Le groupage HLA ne peut pas être utilisé comme facteur prédictif de réponse au MTX. L'étude des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme du MTX font l'objet de nombreux travaux mais aucun polymorphisme pris individuellement ou en combinaison ne permet pour l'instant de guider de façon pertinente la prescription du MTX.

## Peut-on optimiser l'observance du MTX ?

L'observance est un élément important intervenant dans l'efficacité du traitement de la PR et de toute pathologie chronique. « **Améliorer l'observance pourrait avoir plus d'impact que n'importe quelle amélioration des traitements médicaux (OMS)** ». Selon l'outil de mesure utilisé, l'observance du MTX au cours de la PR est évaluée entre 59 et 100%. Les enquêtes utilisant un auto-questionnaire donnent des chiffres allant de 78 à 92% <sup>(18)</sup>.

### ● Comment évaluer l'observance au MTX en pratique quotidienne au cours de la PR ?

L'évaluation de l'observance au MTX est difficile. **Le dosage sérique du médicament ne peut pas être utilisé, ni pour évaluer l'observance, ni pour guider l'adaptation posologique** <sup>(12)</sup>. Après absorption, 10% du MTX est converti en 17-hydroxyméthotrexate qui, avec le MTX non converti est majoritairement éliminé par voie rénale en 6 à 8 heures. Le MTX est indétectable dans le sérum du patient 24 heures après la prise du médicament. Après pénétration intracellulaire, le MTX est métabolisé en dérivés polyglutamates qui persistent plus longtemps dans les tissus avec une demi-vie d'élimination de 1 à 4 semaines. Le dosage de ces dérivés polyglutamates a été proposé pour évaluer l'observance mais n'est pas réalisé de façon courante.

L'augmentation du volume globulaire moyen érythrocytaire sous l'action du MTX ne s'observe que chez un nombre limité de patients (environ 20%) et est conditionnée par d'autres facteurs comme la prise de folate, une hyposidérémie, l'état inflammatoire. Elle ne peut pas être utilisée pour évaluer l'observance.

L'évaluation de l'observance au MTX repose donc essentiellement sur l'interrogatoire du patient.

### ● Les facteurs liés à l'observance au MTX <sup>(18-20)</sup>

- Différents facteurs ont été identifiés comme pouvant être associés à une diminution d'observance des patients à l'égard du MTX :
  - une forte activité de la maladie et un handicap élevé
  - la durée de la maladie
  - la combinaison à une biothérapie.
- A l'inverse, certains facteurs semblent associés à une meilleure observance :
  - les croyances du patient et en particulier la conviction de l'utilité du MTX
  - la monothérapie
  - la bonne efficacité du traitement
  - l'association de la PR à une autre maladie chronique.
- Il n'y a pas d'étude montrant une différence d'observance entre la voie orale et la voie sous-cutanée.

### ● Comment améliorer l'observance au MTX <sup>(21)</sup> ?

L'amélioration de l'observance au MTX passe par l'éducation thérapeutique et la décision médicale partagée : **convaincre de la nécessité du médicament, rassurer et surveiller les effets indésirables, optimiser le contrôle de la maladie, intégrer le patient dans la prise de décision.** L'oubli accidentel ou le décalage d'une prise de MTX de 1 à 3 jours sera sans conséquence sur l'équilibre du traitement, mais l'oubli répété pourra diminuer l'efficacité du médicament.

### Utilisation du MTX au long cours

Le MTX est largement utilisé dans le traitement de la PR depuis plus de 30 ans et s'avère être le médicament qui possède le taux de maintien le plus important avec le meilleur profil de tolérance de tous les médicaments utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Si de rares lymphomes souvent associés à EBV probablement favorisés par le MTX ont été publiés, l'incidence des cancers lors de traitements prolongés évalués sur des cohortes larges de PR n'apparaît pas modifiée par le MTX <sup>(5, 22)</sup>.

Très peu de données sont connues sur la possibilité d'arrêter le MTX après obtention d'une rémission. Deux études anciennes montrent d'une part que l'arrêt du MTX chez des PR bien stabilisées double le risque de rechute dans l'année qui suit la suspension thérapeutique, d'autre part que l'espacement des prises de MTX toutes les 2 semaines après obtention de la rémission ne semble pas exposer le patient à un sur-risque de rechute <sup>(23, 24)</sup>. Plus récemment, l'étude CAMEO montre que lors d'un traitement combiné MTX-anti-TNF, la suspension du MTX chez les patients qui gardent encore une activité inflammatoire même modérée s'accompagne d'une aggravation de cette activité inflammatoire <sup>(25)</sup>. L'étude ADVERT a étudié la possibilité d'arrêter tout traitement chez des PR récentes ayant atteint la rémission (DAS28CRP < 2,6) selon 3 bras thérapeutiques différents, dont un représenté par le MTX en monothérapie <sup>(26)</sup>. Après 12 mois de traitement, 52/115 (45%) patients traités par MTX en monothérapie avaient obtenu une bonne réponse. Six mois après l'arrêt du MTX, seuls 9 parmi les 52 patients étaient encore en rémission.

Ces quelques travaux montrent que l'arrêt du MTX est possible, tout en exposant le patient à un réel risque de rechute. La stratégie à préférer est certainement de proposer, après une période de rémission stable (au moins 6 à 12 mois) une réduction de posologie, soit par espacement progressif des prises, soit par diminution de la posologie par paliers successifs de 5 mg, en respectant un temps d'observation d'au moins 6 mois pour s'assurer de la stabilité de la PR avant de proposer le palier de décroissance suivant. Tout signe de réapparition de signes inflammatoires cliniques ou biologiques ou progression structurale doit faire revenir à la posologie antérieure ayant permis de conserver l'état de rémission.

### Références bibliographiques

1. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, E et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23-44.
2. Pavy S, Constantin A, Pham T et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2006;73:388-95.
3. 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.
4. Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A et al. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170:1237-47.
5. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
6. Albrecht K, Muller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S95-101.
7. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H et al. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:207-11.
8. Romao VC, Lima A, Bernardes M et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res.* 2014;60:289-310.

9. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD000951.
10. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
11. White DH, Chapman PT, O'Donnell JL et al. Lack of association between elevated mean red cell volume and haematological toxicity in patients receiving long-term methotrexate for rheumatoid arthritis. *Intern Med J.* 2010;40:561-5.
12. Stamp LK, Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:988-97.
13. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383:321-32.
14. Wevers-de Boer KV, Heimans L, Visser K et al. Determinants of reaching drug-free remission in patients with early rheumatoid or undifferentiated arthritis after one year of remission-steered treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1380-4.
15. Romao VC, Canhao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med.* 2013;11:17.
16. Maillefert JF, Puechal X, Falgarone G et al. Prediction of response to disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2010;77:558-63.
17. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:469-75.
18. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:337-51.
19. Hope HF, Bluett J, Barton A et al. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open.* 2016;2:e000171.
20. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S et al. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1335-9.
21. Betegnie AL, Gauchet A, Lehmann A et al. Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients' Adherence Using a Self-report Questionnaire. *J Rheumatol.* 2016;43:724-30.
22. Yazici Y. Long-term safety of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S65-7.
23. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1996;347:347-52.
24. Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarin-Barrientos J et al. Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2160-5.
25. Keystone EC, Pope JE, Thorne JC et al. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:327-34.
26. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26.