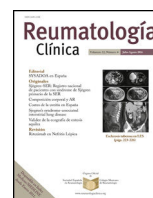




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura



Jaime Calvo Alén^{a,*}, Trinidad Pérez^b, Susana Romero Yuste^c, Iván Ferraz-Amaro^d, Juan José Alegre Sancho^e, José Antonio Pinto Tasende^f, Francisco Maceiras Pan^g, Juan Carlos Quevedo^h, M. Vanesa Hernández-Hernández^d, Cristina Hidalgo Callejaⁱ, Alejandro San Martín Álvarez^{j,k}, María Isabel Tevar Sánchez^l y Raimon Sanmartí^m

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de León, León, España

^c Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^e Sección de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^f Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^g Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Complejo Asistencial de Salamanca, Salamanca, España

^j Sección Reumatología, Clínica HLA Vistahermosa, Alicante, España

^k Sección Reumatología, Hospital HLA, Denia, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Vega Baja, Orihuela, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2018

Aceptado el 19 de julio de 2018

On-line el 18 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Fármacos modificadores de la enfermedad

Terapia combinada

Revisión sistemática de la literatura

R E S U M E N

Objetivo: 1) Revisar sistemática y críticamente la evidencia sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos en la artritis reumatoide (AR); 2) Emitir recomendaciones prácticas sobre su uso.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura con una estrategia de búsqueda bibliográfica sensible en Medline, Embase y Cochrane Library. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que analizaran la eficacia y/o seguridad de 1) la terapia combinada con FAME sintéticos comparada con la terapia secuencial con FAME sintético en la AR de inicio; y 2) la combinación metotrexato + leflunomida o la triple terapia de FAME sintéticos en la AR establecida refractaria a FAME sintéticos. Dos revisores realizaron la primera selección por título y abstract y 11 la selección tras lectura en detalle y la recogida de datos. La calidad se evaluó con la escala de Jadad. En una reunión de grupo nominal en base sus resultados se consensaron una serie de recomendaciones.

Resultados: Finalmente no se incluyó ningún artículo en la RSL. Del análisis de los artículos revisados se encontró la eficacia en las AR de inicio del tratamiento precoz con FAME sintéticos siguiendo una estrategia «*treat to target*» y en AR establecidas refractarias a FAME sintéticos la de la terapia combinada con FAME sintéticos. Con ello se generaron 5 recomendaciones sobre la terapia combinada con FAME sintéticos.

Conclusiones: Estas recomendaciones pretenden facilitar la toma de decisiones con el uso de la terapia combinada con FAME sintéticos en la AR.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcalvo@ser.es (J. Calvo Alén).

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Disease-modifying antirheumatic drugs
Combined therapy
Systematic literature review

Efficacy and Safety of Combined Therapy With Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Systematic Literature Review

A B S T R A C T

Objective: 1) To systematically and critically review the evidence of combined therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) in rheumatoid arthritis (RA); 2) To design practical recommendations on their use.

Methods: A systematic literature review (SLR) was performed with a sensitive bibliographic search strategy in Medline, EMBASE and Cochrane Library. We selected randomized clinical trials that analyzed the efficacy and/or safety of 1) combined therapy of synthetic compared with sequential therapy of synthetic DMARD in early RA; and 2) combination of methotrexate + leflunomide or triple therapy with synthetic DMARD in established RA refractory to synthetic DMARD. Two reviewers made the first selection by title and abstract and 11 performed the selection after detailed review of the articles and data collection. The quality of the studies was evaluated with the Jadad scale. Based on the results, related recommendations were agreed upon in a nominal group meeting.

Results: Ultimately, no articles were included in the SLR. The analysis of the reviewed articles demonstrated the effectiveness of the treatment with synthetic DMARD following a “treat to target” strategy in early RA patients, and of combination therapy of synthetic DMARD in established RA refractory to synthetic DMARD. This resulted in 6 recommendations concerning combination therapy with synthetic DMARD.

Conclusions: These recommendations aim to facilitate decision-making with the use of combined therapy with DMARD in RA.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años el manejo de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado enormemente. Nuevos fármacos y estrategias de tratamiento han cambiado completamente el pronóstico de estos pacientes¹⁻⁴. Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos como el metotrexato (MTX) o la leflunomida (LEF) han sido y son terapias fundamentales en el manejo de estos pacientes⁵⁻⁷. Pero, con los nuevos hallazgos en la patogenia de la enfermedad y con la aparición de las terapias biológicas las recomendaciones sobre su uso se han ido modificando⁸⁻¹⁰.

Por ejemplo, en la última actualización del documento de consenso EULAR sobre el manejo de la AR (año 2016)¹, aunque con mucha controversia, finalmente se excluyó una recomendación de la edición de 2013¹¹, que sugería en las AR naïve a FAME, independientemente del uso de corticoides concomitantes, se debía usar FAME sintéticos convencionales en monoterapia o en combinación. Son diferentes los motivos para excluir la terapia combinada definitivamente en el tratamiento de inicio, desde el mayor efecto cuando se asocian con biológicos en comparación con la combinación entre ellos al mayor número de acontecimientos adversos comparados con la monoterapia. En el mismo documento, y, en relación con los pacientes refractarios o con toxicidad al tratamiento inicial, si no presentan factores de mal pronóstico la terapia combinada con MTX, LEF o salazopirina (SSZ) es una opción recomendada, y señalan que la combinación de los 3 es la más frecuente.

Sin embargo, incluso teniendo esto presente, pueden persistir cuestiones no resueltas. Por ejemplo, en relación con el uso de la terapia combinada con FAME sintéticos, aunque se aducen argumentos en contra, ¿realmente son suficientes para excluir esta modalidad de tratamiento en la AR de inicio? También, en el caso de las AR establecidas refractarias al tratamiento inicial y sin factores de mal pronóstico, ¿qué terapia combinada es la más adecuada?

Por otro lado, el proyecto NEXUS es una actividad que se realiza anualmente en la que, en base a la mejor evidencia y experiencia posible, se trata de dar respuesta a cuestiones en la AR que están poco claras. Por ello, y teniendo en cuenta todo lo comentado anteriormente, y en el contexto de este proyecto, el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura (RSL) fue el de evaluar algunos

aspectos sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada con FAME sintéticos en la AR, y con ello emitir una serie de recomendaciones prácticas que sirvan de guía a los clínicos en la práctica diaria.

Métodos

Proyecto NEXUS

Esta publicación forma parte del proyecto NEXUS. Este está liderado por 2 coordinadores nacionales (expertos reumatólogos), y está compuesto por 8 grupos de trabajo cada uno con un coordinador regional y 2 o 3 revisores (dependiendo del grupo), para un total de 22 revisores. Cada año se analizan distintos temas de interés en el ámbito de la AR. En la edición de 2017-2018 han sido el uso de corticoides y de la terapia combinada con FAME sintéticos en la AR. En esta publicación describimos la RSL referente a la pregunta sobre terapia combinada en la AR. La Sociedad Española de Reumatología garantiza que la metodología usada es adecuada, pero no avala las conclusiones puesto que la Sociedad Española de Reumatología tiene posiciones oficiales al respecto.

Protocolo de la revisión

En un primer momento, uno de los coordinadores nacionales generó las siguientes preguntas clínicas para que fueran contestadas mediante una RSL: «En pacientes con AR de inicio, ¿es mejor la terapia combinada con FAME sintéticos que la terapia secuencial con FAME sintético? En pacientes con AR establecida refractaria a tratamiento estándar de primera línea (FAME sintético), ¿es eficaz y segura la combinación MTX + LEF o la triple terapia de FAME sintéticos?». Con las mismas se definió un protocolo de la RSL.

PICO y criterios de selección de estudios

Las 2 preguntas clínicas se transformaron en preguntas PICO con el que a su vez se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Para la primera pregunta se seleccionaron estudios que incluyesen pacientes con AR (criterios internacionales o a juicio del clínico), de

inicio (≤ 2 años de evolución), adultos (≥ 18 años), naïve a FAME; en tratamiento con terapia combinada (doble o triple) con FAME sintético con o sin corticoides u otros fármacos adyuvantes. Como comparador, los estudios debían tener FAME sintéticos en terapia secuencial (de monoterapias o FAME que se van añadiendo).

Para la segunda pregunta se seleccionaron estudios que incluyesen pacientes con AR (criterios internacionales o a juicio del clínico), adultos (≥ 18 años), establecidas (> 2 años de evolución), refractarias a tratamiento estándar de primera línea (FAME sintético); en tratamiento con terapia combinada de MTX y LEF) o la triple terapia con FAME sintéticos, con o sin corticoides u otros fármacos adyuvantes.

En ambas preguntas se buscaron artículos que en sus resultados analizasen las variables de eficacia y seguridad habitualmente utilizadas en el estudio de la AR. Finalmente, solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas, y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se excluyeron estudios en animales y de ciencia básica.

Estrategia de búsqueda

Con la ayuda de una experta documentalista se generaron las estrategias de búsquedas para las distintas bases de datos. Se utilizaron términos *Mesh* y términos en texto libre. Como límites se buscaron solo artículos en humanos, en inglés o español.

Se han cribado las siguientes bases de datos bibliográficas (desde su inicio hasta julio de 2017): Medline, Embase y Cochrane Library. Dado el volumen de citas que se recuperó se decidió no revisar la literatura gris de los principales congresos de reumatología, nacionales e internacionales. Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. En el material suplementario se muestran las estrategias de búsqueda así como el número de citas que se recuperaron.

Todas citas resultantes de las búsquedas se introdujeron en el programa EndNote para facilitar su gestión.

Selección de artículos

A continuación, 2 revisores realizaron la primera selección de artículos con su lectura por título y abstract, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, de forma independiente. En caso de discrepancia, una tercera revisora se encargó de decidir. Posteriormente, 11 revisores realizaron la segunda selección de artículos con su lectura en detalle, también de forma independiente y aplicando los mismos criterios de inclusión y exclusión. Para ello el número de citas recuperadas se distribuyó equitativamente entre los 10 revisores. En caso de discrepancia, el otro revisor de la fase anterior resolvió el problema. En la [figura 1](#) mostramos el diagrama de flujo

del proceso de selección de los artículos y en el material suplementario las características de los estudios incluidos y excluidos.

Recogida de datos y evaluación de la calidad de los estudios

Los 11 revisores así como uno de los revisores de la primera fase de selección recogieron los datos de los estudios incluidos utilizando plantillas específicas prediseñadas para esta revisión. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la escala de Jadad¹². De nuevo, en casos de discrepancia el otro revisor de la fase anterior resolvió el problema.

Análisis y presentación de los datos

Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describen las principales características y resultados de los estudios incluidos. Algunos de estos se expresan como número y porcentaje (%), media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (p25-p75), otros como odds ratio, riesgo relativo o hazard ratio y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Solo se valoró la posibilidad de realizar un metaanálisis en caso de homogeneidad.

Reunión de grupo nominal y generación de las recomendaciones

En una reunión de grupo nominal de 2 días a la que asistieron todos los integrantes del proyecto NEXUS, se presentaron y discutieron los resultados de la RSL. Con ello se consensuaron una serie de recomendaciones. Para cada una de las recomendaciones, y con asistencia de la metodóloga se les 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*¹³.

Resultados

De 2.603 citas recuperadas tras el primer proceso de selección se evaluaron en detalle 83 y otras 3 más por búsqueda secundaria. Finalmente, tras su lectura en detalle, no se encontraron ECA que directamente contestaran las 2 preguntas (ver estudios excluidos en el material suplementario). A continuación, comentamos algunos de los estudios excluidos en esta RSL que, aunque no cumplieron criterios para ser incluidos, pueden aportar datos e ideas relevantes en relación con las 2 preguntas de investigación. En la [tabla 1](#) enumeramos las principales conclusiones y recomendaciones.

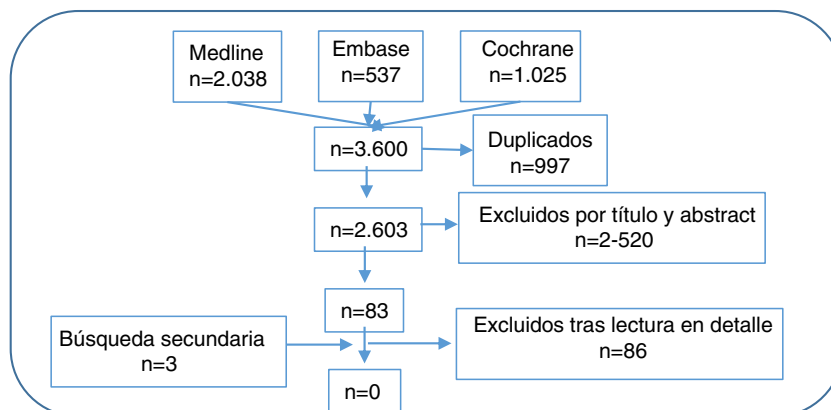


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios.

Tabla 1
Conclusiones principales y recomendaciones de la revisión

Conclusiones	
1	En AR de reciente comienzo. . . Un tratamiento precoz siguiendo una estrategia « <i>treat to target</i> » mejora los parámetros de actividad, daño, función y calidad de vida a corto, medio y se mantiene a largo plazo (NE 1 b; GR B)
1	En pacientes con AR establecida refractaria a FAME sintéticos. . . La adición de LEF es mejor que MTX en monoterapia para mejorar la actividad, función y calidad de vida a corto-medio plazo, sin diferencias claras en relación con los AA (número y AA graves) (NE 1 b; GR B)
2	La combinación MTX + ETN parece ser superior a la combinación de FAME sintéticos en la mejoría de actividad y función a corto plazo, especialmente cuando se analizan las mejores respuestas (remisión, ACR70) (NE 1 b; GR B)
3	No se puede demostrar la superioridad de MTX + LEF frente a MTX + HCQ o MTX + SSZ en pacientes con AR establecida refractaria a MTX, a corto plazo (NE 1 b; GR B)
4	La combinación de FAME sintéticos es similar a MTX + RTX (a dosis de 500 mg iv 2 dosis) para mejorar la actividad y función a corto-medio plazo, sin diferencias claras en relación con los AA (número y AA graves) (NE 1 b; GR B)
5	La triple terapia con MTX + SSZ + HCQ mejora parámetros de actividad y daño radiográfico (NE 1 b; GR B)
6	La eficacia de la triple terapia con FAME sintéticos es comparable a la combinación ETN + MTX (NE 1 b; GR B)
7	Los AA de la triple terapia con MTX + SSZ + HCQ son los esperables por el uso de este tipo de fármacos (NE 1 b; GR B)
Recomendaciones	
1	En pacientes con AR de inicio se recomienda seguir una estrategia « <i>treat to target</i> » con el objetivo de alcanzar la remisión lo antes posible (NE 1 b; GA A)
2	En pacientes con AR establecida refractaria a tratamiento de primera línea con FAME sintético se recomienda tener en cuenta la opción de utilizar la combinación MTX y LEF, dependiendo del contexto clínico y criterio médico (NE 1 b; GR B)
3	Se recomienda seguir con la gestión del riesgo habitual si se pauta la combinación MTX + LEF (NE 5; GR D)
4	En pacientes con AR establecida refractaria a tratamiento de primera línea con FAME sintético se recomienda tener en cuenta la opción de utilizar la triple terapia con MTX + HCQ + SSZ, dependiendo del contexto clínico y criterio médico (NE 1 b; GR B)
5	Se recomienda una estrecha gestión del riesgo en los pacientes con AR a los que se les pautó la triple terapia con MTX + HCQ + SSZ (NE 5; GR D)

AA : acontecimiento adverso; ACR : American College of Rheumatology; AR : artritis reumatoide; ETN : etanercept; FAME : fármacos modificadores de la enfermedad; GR : grado de recomendación; HCQ : hidroxicloroquina; iv : intravenoso; LEF : leflunomida; mg : miligramo; MTX : metotrexato; NE : nivel de evidencia; SSZ : salazopirina.

Pregunta 1. En pacientes con AR de inicio, ¿es mejor la terapia combinada con FAME sintéticos que la terapia secuencial con FAME sintético?

El estudio BeSt fue un estudio diseñado para analizar, en la AR de inicio, el efecto de distintas estrategias de tratamiento. Los pacientes eran asignados a un uno de los 4 grupos, y, si no había respuesta, rápidamente se tomaba una decisión terapéutica^{14–26}. Así, los pacientes cambiaban de terapia (dentro de su grupo) e incluso pasar de un brazo de tratamiento a otro. Estos grupos fueron los siguientes: grupo 1 monoterapia secuencial, grupo 2 terapia combinada secuencial (en escalada, es decir, se inicia con monoterapia y si no hay respuesta suficiente se añade otro fármaco), grupo 3 terapia combinada de inicio con MTX + SSZ + prednisona (dosis altas con disminución de dosis rápida), y el grupo 4 terapia combinada MTX + infliximab (IFX). Se disponen datos de hasta 10 años de seguimiento, en los que se evaluaron la actividad de la AR, la función, el daño estructural, la calidad de vida y la seguridad.

En el estudio BeSt, al año¹⁷, los grupos tratados con MTX + SSZ + prednisona y MTX + IFX, mostraron un mejor control de la actividad, función, progresión del daño radiográfico que los otros grupos aunque también presentaron más acontecimientos adversos (AA), sin observarse diferencias en la densidad mineral ósea. Progresivamente, en los años del 2–5^{16,19,20,26}, estas diferencias entre los grupos prácticamente desaparecieron, y en concreto a los 5 años²⁰, el 48% de los pacientes estaban en remisión clínica (DAS28 < 1,6) y el 14% en remisión libre de fármaco, independientemente del grupo de tratamiento inicial. A partir de los 5 años se publicó que el daño radiográfico fue menor en aquellos que iniciaron el tratamiento en alguno de los grupos de combinación²⁰. Y, a 10 años, se realizó un subanálisis de los pacientes ACPA-negativo, objetivándose que el uso de inicio de MTX + SSZ + prednisona y MTX + IFX fue más eficaz, en comparación con el MTX en monoterapia.

Pregunta 2. En pacientes con AR establecida refractaria a tratamiento estándar de primera línea (FAME sintético), ¿es eficaz y segura la combinación MTX + LEF o la triple terapia de FAME sintéticos?

Se han encontrado 3 ECA^{27–29}, de buena calidad (uno realmente son datos agregados de 2 estudios). Incluyen casi 1.000 pacientes con AR, la mayoría establecida (duración media de 5 a 18 años) y refractarios a FAME sintéticos convencionales, sobre todo MTX (tabla 2). El MTX se pautó a dosis de 10–20 miligramos (mg)/semana y la LEF entre 10–20 mg/día. Se comparó con MTX en monoterapia, MTX + etanercept (ETN), MTX + hidroxicloroquina (HCQ) y rituximab (RTX). Todos los pacientes incluidos podían tomar prednisona (hasta 10 mg/d). Estos ECA analizaron la eficacia (actividad, función, calidad de vida) y seguridad de esta combinación hasta las 24 semanas.

La combinación MTX + LEF fue estadísticamente superior a MTX en monoterapia en el ACR 20, 50 y 70, HAQ y SF-36 tras 24 semanas de tratamiento en uno de los ECA²⁸. Sin embargo, otro estudio a 16 semanas encontró que, aunque todas las combinaciones analizadas mejoraban la actividad y función de los pacientes, la combinación MTX + ETN fue superior a MTX + LEF en muchas de las variables que evaluaron la actividad de la AR (ACR 20,5 0, 70, DAS28, CDAI) y la función. Por otro lado, en este estudio no se pudo demostrar la superioridad de MTX + LEF frente a MTX + HCQ o MTX + SSZ en estos pacientes²⁷. En el tercer estudio incluido²⁹, la combinación MTX + LEF fue similar a MTX + RTX (a dosis de 500 mg intravenoso en 2 dosis) para mejorar la actividad (evaluada entre otras con el DAS28 y la respuesta EULAR), en los cambios en los reactivos de fase aguda y en la función de los pacientes a las 24 semanas.

En cuanto a la seguridad, se reportaron AA esperados por el uso de estos FAME, como náuseas, diarrea o elevaciones de las transaminasas^{27–29}.

En relación a la eficacia y seguridad de la triple terapia en AR establecida y refractaria, la RSL incluyó 3 ECA de buena calidad^{30–33},

Tabla 2
Principales características y resultados de los estudios incluidos con terapia combinada de MTX y LEF

Estudio	Población	Intervención	Eficacia	Seguridad	
1	Fleischmann_2014 (datos agregados APPEAL + Latin RA), durac. 16 sem., Jadad 4	-Grupo ETN + MTX (n = 478): 89% mujeres, edad media 48 a, DAS 28 medio 6,4, durac. AR 7 a -Grupo HCQ + MTX (n = 81): 86% mujeres, edad media 49 a, DAS 28 medio 6,6, durac. AR 8 a -Grupo SSZ + MTX (n = 95): 91% mujeres, edad media 47 a, DAS28 medio 6,6, durac. AR 7 a -Grupo LEF + MTX (n = 69): 89% mujeres, edad media 49 a, DAS 28 medio 6,2, durac. AR 8 a	-Grupo ETN + MTX -Grupo HCQ + MTX -Grupo SSZ + MTX -Grupo LEF + MTX	-% pacientes con ACR20 Grupo ETN + MTX = 82% Grupo HCQ + MTX = 59% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = 54% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 62% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) -% pacientes con ACR50 Grupo ETN + MTX = 56% Grupo HCQ + MTX = 31% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = 20% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 38% (p < 0,05 vs. ETN + MTX) -% pacientes con ACR70 Grupo ETN + MTX = 24% Grupo HCQ + MTX = 12% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = 6% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 7% (p < 0,05 vs. ETN + MTX) -% pacientes con baja actividad DAS28 Grupo ETN + MTX = 39% Grupo HCQ + MTX = 20% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = 14% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 20% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) -% pacientes con remisión DAS28 Grupo ETN + MTX = 18% Grupo HCQ + MTX = 7% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = 4% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 9% (no se muestra la p) -% pacientes con baja actividad CDAI Grupo ETN + MTX = 54% Grupo HCQ + MTX = 30% (p < 0,01 vs. ETN + MTX) (p < 0,05 vs. SSZ + MTX) Grupo SSZ + MTX = 18% (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = 42% (p < 0,001 vs. SSZ + MTX) -% pacientes con remisión CDAI Grupo ETN + MTX = 7% Grupo HCQ + MTX = 2% Grupo SSZ + MTX = 3% Grupo LEF + MTX = 3% (no se muestra la p) -Δ DAS28: Grupo ETN + MTX = -2,7 Grupo HCQ + MTX = -2,0 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = -1,5 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = -1,8 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) -Δ CDAI: Grupo ETN + MTX = -26,7 Grupo HCQ + MTX = -21,1 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = -17,4 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = -17,7 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) -Δ HAQ: Grupo ETN + MTX = -0,77 Grupo HCQ + MTX = -0,47 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo SSZ + MTX = -0,48 (p < 0,001 vs. ETN + MTX) Grupo LEF + MTX = -0,58 (no se muestra la p)	-No se analizan

Tabla 2 (continuación)

Estudio	Población	Intervención	Eficacia	Seguridad	
2	Kremer_2002, ECA doble ciego, activo control, durac. 24 sem., multicen, internacional, Jadad 5	-Grupo LFN + MTX (n = 130): 76% mujeres, edad media 55 a, durac. AR 10 a -Grupo MTX + PBO (n = 133): 76% mujeres, edad media 55 a, durac. AR 10 a	-MTX (15-20 mg/sem. o 10-15 mg/sem., si es la dosis máx. tolerada) + PCB -MTX + LFN 100 mg/día, 2 días → LFN 10 mg/día (si actividad, ↑ dosis a 20 mg/día) -Prednisona 10 mg/día	-% pacientes con ACR20 MTX + LFN 46,2% vs. MTX + PCB 19,5%, p < 0,001 -% pacientes con ACR50 MTX + LFN 26,2% vs. MTX + PCB 6%, p < 0,001 -% pacientes con ACR70 MTX + LFN 10% vs. MTX + PBO 2,3%, p = 0,015 -Δ HAQ MTX + LFN -0,42 vs. MTX + PCB -0,09, diferencia = -0,33 (IC 95% -0,44, -0,21); p < 0,001 -Δ SF-36 componente físico MTX + LFN 6,8 vs. MTX + PCB 0,3, diferencia = 6,5 (IC 95% 3,9, 8,7); p < 0,001 -Δ SF-36 componente mental MTX + LFN = 3,0 vs. MTX + PCB 1,2 (ns)	-Diarrea MTX + LFN = 25,4% MTX + PCB = 13,5% -Infección tracto respirat sup MTX + LFN = 22,3% MTX + PCB = 24,1% -Náusea MTX + LFN = 16,2% MTX + PCB = 11,3% -Cefalea MTX + LFN = 10,0% MTX + PCB = 8,3% -Rash MTX + LFN = 7,7% MTX + PCB = 8,3% -Mareo MTX + LFN = 7,7% MTX + PCB = 5,3% -Infecciones MTX + LFN = 40,8% MTX + PCB = 51,9% -ALT > 3 LSN LFN + MTX 3,8% MTX + PCB 0,8% -AST > 3 LSN LFN + MTX 1,5% MTX + PCB 0,8% -RTX + MTX AA graves n = 5 Infecciones n = 4 Angina inestable n = 1 Muertes n = 0 -LFN + MTX AA graves n = 3 Infecciones n = 1 Eventos cardiacos n = 2 Muerte n = 1
3	Wijesinghe_2017, ECA, doble ciego, activo control, durac. 24 sem., multicen, nacional, Jadad 5	-RTX + MTX (n = 20): 80% mujeres, edad media 44 a, DAS28 medio 6,88, durac. AR 5 a -LFN + MTX (n = 19): 95% mujeres, edad media 48 a, DAS28 medio 6,43, durac. AR 18 a	-RTX + MTX: RTX 500 mg iv días 0 y 14 mes + MTX -LEF + MTX: LFN 10 mg/día vo (hasta 20 mg/día) + MTX -Todos corticoides -AINE y analgésicos permitidos	-RTX + MTX vs. LFN + MTX ACR20: 85% vs. 84% (ns) ACR50: 60% vs. 64% (ns) ACR70: 35% vs. 32% (ns) No respuesta ACR: 15% vs. 16% (ns) DAS28: 3,26 vs. 3,25 (ns) DAS remisión (<2,6): 20% vs. 26% (ns) DAS baja actividad (<3,2): 40% vs. 42% (ns) DAS moderada actividad (3,2-5,1): 60% vs. 58% (ns) DAS alta actividad (> 5,1): 0% vs. 0% Respuesta EULAR moderada: 60% vs. 58% (ns) Respuesta EULAR buena: 40% vs. 42% (ns) NAD: 1,8 vs. 1,16 (ns) PCR: 6 vs. 3 (ns) VSG: 28,05 vs. 30,42 (ns) FR: 84 vs. 60 (ns) HAQ: 2,872 vs. 2,132 (ns)	-RTX + MTX AA graves n = 5 Infecciones n = 4 Angina inestable n = 1 Muertes n = 0 -LFN + MTX AA graves n = 3 Infecciones n = 1 Eventos cardiacos n = 2 Muerte n = 1

a : años; AA : acontecimiento adverso; ACR : American College of Rheumatology; AR : artritis reumatoide; CDAI : Clinical Disease Activity Index; DAS : Disease Activity Score; durac. : duración; ECA : ensayo clínico aleatorizado; ETN : etanercept; FR : factor reumatoide; HAQ : Health Assessment Questionnaire; HCQ : hidroxicloroquina; IAM : infarto agudo de miocardio; iv : intravenoso; LEF : leflunomida; LSN : límite superior de la normalidad; máx. : máxima; mg : miligramo; MTX : metotrexato; NAD : número de articulaciones dolorosas; ns : no significativo; PBO : placebo; PCR : proteína C reactiva; RTX : rituximab; sem. : semana; SF : Short Form; SSZ : salazopirina; sup : superior; vo : vía oral; VSG : velocidad de sedimentación globular.

Tabla 3
Principales características y resultados de los estudios incluidos con la triple terapia

Estudio	Población	Intervención	Eficacia	Seguridad	
1	O'Dell.1996, ECA, doble ciego, durac. 2 a, multicéntrico nacional, Jadad 5	-MTX (n=36), 58% mujeres, edad media 50 a, durac. media AR 10 a, media 1,6 FAME previos -SSZ + HCQ (n=35), 72% mujeres, edad media 49 a, durac. media AR 6 a -MTX + SSZ + HCQ (n=31), 65% mujeres, edad media 50 a, durac. media AR 10 a, media 1,6 FAME previos -CI: MTX 15-25 mg/sem. ≥12 sem. previas y DAS28 ≥4,4	-MTX 7,5 mg/sem. -SSZ 500 mg/12 h + HCQ 400 mg/día -MTX MTX 7,5 mg/sem. + SSZ 500 mg/12 h + HCQ 400 mg/día -Si a los 3 meses no remisión ↑ MTX 12,5 mg/sem. → si a los 6 mes no remisión ↑ MTX a 17,5 mg/sem. -Prednisona estable (≤10 mg/d) y AINE permitidos	-VSG MTX = 16 (ns vs. triple terapia) SSZ + HCQ 16 (ns vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ 10 -NAD MTX = 7 (ns vs. triple terapia) SSZ + HCQ = 7 (p=0,016 vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ = 3 -NAT MTX = 5 (p=0,006 vs. triple terapia) SSZ + HCQ = 7 (p=0,001 vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ = 2 -RM (min) MTX = 63 (ns vs. triple terapia) SSZ + HCQ = 50 (ns vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ = 38 -VGP MTX = 3 (p=0,020 vs. triple terapia) SSZ + HCQ = 3 (ns vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ = 2 -VGM MTX = 2 (p=0,002 vs. triple terapia) SSZ + HCQ = 3 (p<0,001 vs. triple terapia) MTX + SSZ + HCQ = 1	-Sin grandes diferencias entre grupos -MTX n = 7 abandonos (2 neumonía, 1 estomatitis, 1 diarrea, 1 náuseas, 1 vértigo, 1 sepsis-muerte) -SSZ + HCQ n = 3 abandonos (1 neumonía, 1 diarrea, 1 Crohn) -MTX + SSZ + HCQ n = 3 abandonos (1 náuseas, 1 cáncer de cérvix, 1 ganancia de peso) -n=0 ↑ GOT ≥2 LSN
2	O'Dell.2013, ECA, no inferioridad, doble ciego, durac. 48 sem., multicéntrico nacional (estudio RACAT), Jadad 5	-MTX + SSZ + HCQ (n = 178), 77% mujeres, edad media 58 a, durac. media AR 5 a, DAS28 medio 5,8 -ETN + MTX (n = 175), 85% mujeres, edad media 56 a, durac. media AR 4 a, DAS28 medio 5,9	-MTX (su dosis habitual) + SSZ 1 g/día 6 sem. → 2 g/día + HCQ 400 mg/día -ETN 50 mg/sem. + MTX (su dosis habitual) -Si DAS28 ↓ < 1,2 a 24 sem. cambio al otro régimen -SZZ podía ↓ a 1 g/día si AA -Prednisona estable (≤10 mg/d) y AINE permitidos	-MTX + SSZ + HCQ vs. ETN + MTX (48 sem.) Δ DAS28 - 2,12 vs. - 2,29 (ns) Δ HAQ- 0,46 vs. - 0,64 (ns) Δ Modified Sharp score 0,54 vs. 0,29 (ns) Δ CDAI - 20,93 vs. - 21,56 (ns) DAS28 ≤3,2 37% vs. 41,9% (ns) DAS28 ≤2,6 20,8% vs. 25,2% (ns) ACR20 57,4% vs. 65,8% (ns) ACR50 35,5% vs. 42,6% (ns) ACR70 18,1% vs. 26,5% (ns)	-MTX + SSZ + HCQ 76,6% cualquier AA 11,3% AA graves 29,7% trastorno gastroint 25,2% infecciones -ETN + MTX 75,3% cualquier AA 11,9% AA graves 21,5% trastorno gastroint 37,4% infecciones -No evaluada
3	Peper.2017, extensión abierta del estudio RACAT, durac. 72 sem.	-MTX + SSZ + HCQ (n = 145), 39% mujeres, edad media 59 a, durac. media AR 6 a, DAS28 medio 3,8 -ETN + MTX (n = 144), 47% mujeres, edad media 56 a, durac. media AR 5 a, DAS28 medio 3,5	-MTX (su dosis habitual) + SSZ 1 g/día 6 sem. → 2 g/día + HCQ 400 mg/día -ETN 50 mg/sem. + MTX (su dosis habitual) -Si DAS28 ↓ < 1,2 a 24 sem. cambio al otro régimen -SZZ podía ↓ a 1 g/día si AA -Prednisona estable (≤10 mg/d) y AINE permitidos	-MTX + SSZ + HCQ vs. ETN + MTX Δ DAS28 - 3,03 (ns) NAD, NAT, VGP, VSG (ns) Adherencia al año 63% vs. 78% Cambios de régimen mayor desde triple terapia a ETN + MTX (p=0,005)	

a : años; AA : acontecimiento adverso; ACR : American College of Rheumatology; AINE : antiinflamatorios no esteroideos; AR : artritis reumatoide; CI : criterio de inclusión; CDAI : Clinical Disease Activity Index; durac. : duración; DAS : Disease Activity Score; ECA : ensayo clínico aleatorizado; ETN : etanercept; g : gramo; gastroint : gastrointestinales; HAQ : Health Assessment Questionnaire; HCQ : hidroxicloroquina; LSN : límite superior de la normalidad; mg : miligramo; min : minutos; MTX : metotrexato; NAD : número de articulaciones dolorosas; NAT : número de articulaciones tumefactas; ns : no significativo; sem. : semana; RM : rigidez matutina; SSZ : salazopirina; VSG : velocidad de sedimentación globular.

que analizaron la triple terapia con FAME sintéticos en pacientes con AR, la mayoría establecida (tabla 3). Los ECA tuvieron una duración de 1-2 años e incluyeron más de 400 pacientes con AR de 6 a 10 años de evolución, activas (DAS28 medio de 6), refractarias a FAME sintéticos. En todos los casos la triple terapia consistió en MTX a dosis de 20 mg/sem, SSZ 1-2 gramos/día e HCQ 400 mg/día. Los comparadores en estos ECA fueron MTX en monoterapia, MTX + HCQ y ETN + MTX. Todos los pacientes incluidos podían tomar dosis estables de corticoides (≤ 10 mg/d) y como medidas de desenlace se evaluaron la actividad de la AR (clínica y analítica), valoración global del paciente (VGP), el daño estructural y la seguridad.

En el primero de los ECA³², publicado en 1996, la triple terapia fue significativamente superior a MTX en monoterapia a la hora de mejorar el número de las articulaciones tumefactas, la VGP y la valoración global del médico (VGM). De igual manera, la combinación de SSZ + HCQ mejoró el número de articulaciones tumefactas, dolorosas y la VGM, a medio-largo plazo (2 años). Sin embargo, no hubo diferencias en la VSG y la duración de la rigidez matutina. Tampoco en términos de seguridad.

El estudio RACAT fue un ECA de no inferioridad, en el que la triple terapia (MTX + SSZ + HCQ) se comparó con la combinación MTX + ETN. A las 24 semanas de tratamiento, MTX + ETN fue estadísticamente superior a la triple terapia superior en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la baja actividad-DAS28 (24,8% vs. 34,8% $p=0,050$), la remisión-DAS28 (12,7% vs. 21,7% $p=0,030$) y el ACR70 (5% vs. 16% $p=0,001$), sin diferencias en el resto de variables, incluida la media de reducción del DAS28 que fue la medida de desenlace principal. Sin embargo, a las 48 semanas (donde los pacientes podían asignarse a la otra rama en caso de respuesta insuficiente), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación con la actividad de AR (DAS28, CDAI, respuesta ACR 20, 50, 70), el HAQ y la progresión radiográfica (tabla 3). En su extensión abierta a 72 semanas³⁰, la adherencia al tratamiento al año fue mayor en el grupo ETN + MTX que en la triple terapia 78% vs. 63%, y los cambios de régimen fueron más numerosos desde la triple terapia a ETN + MTX que a la inversa ($p=0,005$). El DAS28 siguió mejorando sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En cuanto a la seguridad, se reportaron AA esperados por el uso de estos FAME, como infecciones o trastornos gastrointestinales³⁰⁻³².

Discusión

En esta RSL hemos tratado de analizar algunos aspectos relacionados con la terapia combinada con FAME sintéticos en pacientes con AR. Una de las preguntas está relacionada con su uso en las AR de inicio (actualmente esta posibilidad no está contemplada en las últimas recomendaciones EULAR¹). La otra pregunta se formuló para analizar la combinación MTX + LEF y la triple terapia de MTX + SSZ + HCQ, en pacientes con AR establecida refractarios al tratamiento estándar con FAME sintéticos.

Sin embargo, tras los procesos de selección de la RSL, no se incluyó ningún artículo que cumpliera todos los criterios de inclusión por lo que no se pudieron contestar directamente las preguntas formuladas. A pesar de ello, con el análisis de los ECA excluidos en la misma, pudimos extraer una serie de conclusiones y recomendaciones relacionadas con las preguntas.

En primer lugar, en relación con el uso de la terapia combinada con FAME sintético en la AR de inicio, hemos mostrado los resultados del estudio BeSt. Tras los diez años del mismo^{14-22,24-26}, se puede concluir que lo realmente importante es iniciar un tratamiento precoz y tomar decisiones si no se alcanza la respuesta esperada. En este sentido, muchos estudios en la AR han

demostrado que un diagnóstico y tratamiento precoz siguiendo una estrategia «*treat to target*» mejora claramente el pronóstico de estos pacientes^{3,4,34}. Aunque es difícil de analizar, también se sugiere que, aunque al final el efecto de los 4 grupos es muy similar, los pacientes que comenzaron en alguno de los grupos de terapia combinada, uno incluía dos FAME sintéticos: MTX + SSZ pero también en combinación con glucocorticoides a dosis altas) tienen una respuesta más rápida (aunque el hecho de incluir corticoides a dosis altas en un grupo y terapia biológica en el otro puede influir en los resultados en gran manera), y una menor progresión radiográfica (quizá condicionada por lo anterior). A continuación, en relación con la pregunta para los pacientes con AR establecida refractaria a FAME sintéticos, la combinación MTX + LEF, y de MTX + SSZ + HCQ, al igual que plantea EULAR¹, pueden ser opciones terapéuticas a valorar en este perfil de pacientes, a pesar de la escasa o nula evidencia científica acumulada. En este sentido se precisa de estudios de calidad específicos.

Por otro lado, esta RSL tiene varias limitaciones. La primera y más importante ha sido la dificultad para encontrar estudios que se ajustasen al PICO de la preguntas de investigación así como a los criterios de inclusión de la revisión, hasta tal punto que no ha sido posible encontrar ningún estudio que pudiera contestarla directamente. También, incluso teniendo presente los ECA que hemos comentado, algunos de ellos tienen tamaños muestrales muy pequeños que limitan la generalidad de sus resultados, en otros necesitaríamos datos más a largo plazo para poder concluir con mayor seguridad. Y por ejemplo, en el estudio BeSt, los participantes podían cambiar de tratamiento dentro de su grupo y cambiar de grupo (y había 4), en este estudio también, al igual que en otros, las dosis de los FAME se podían ir modificando. Todo ello dificulta la estadística y su interpretación.

En conclusión, y aunque no hayamos podido contestar directamente a las preguntas formuladas en esta RSL, estamos convencidos que tanto los resultados, conclusiones y recomendaciones de este documento pueden contribuir muy positivamente a un mejor conocimiento del uso de FAME sintéticos en la AR.

Financiación

El proyecto NEXUS estuvo financiado por Roche que no participó en la elección de los temas, ni en el desarrollo de la revisión, conclusiones o recomendaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Roche por su implicación en el proyecto NEXUS. A los integrantes del grupo NEXUS por su participación en la revisión: Mercedes Alperi, Fred Antonio Anton Pages, Nagore Fernández-Llanio Comella. Y a las Dras. Liliana Ercole y Estíbaliz Loza por su coordinación metodológica y logística.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2018.07.016](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.016).

Bibliografía

- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.

2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
3. Versteeg GA, Steunebrink LMM, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, van der Bijl AE, van de Laar M. Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2018.
4. De Andrade NPB, da Silva Chakr RM, Xavier RM, Viaceli D, Correa RHB, de Oliveira Filho CM, et al. Long-term outcomes of treat-to-target strategy in established rheumatoid arthritis: a daily practice prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37:993–7.
5. Daiei CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000404.
6. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:656–62.
7. Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1–2):22–32.
8. Sociedad Española de Reumatología. GUPCAR. 2015.
9. Sanmarti R, García-Rodríguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
10. Combe B, Landewe R, Daiei CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948–59.
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
13. CEBM., Medicine. CFB. CEBM Levels of Evidence 2011.: University of Oxford; 2011.
14. Akdemir G, Markusse IM, Dirven L, Riyazi N, Steup-Beekman GM, Kerstens P, et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: a randomised trial. *RMD Open.* 2016;2:e000143.
15. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, group Fs. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 6 Suppl 43. S-77–82.
16. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15.
17. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90.
18. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallee C, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:330–6.
19. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:823–8.
20. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46.
21. Van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 4 Suppl 73:S35–8.
22. Van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1356–62.
23. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21.
24. Dirven L, van den Broek M, Kroon HM, Grillet BA, Han KH, Kerstens PJ, et al. Large-joint damage in patients with early rheumatoid arthritis and its association with treatment strategy and damage of the small joints. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:2262–8.
25. Markusse IM, Dirven L, Gerards AH, van Groenendael JH, Roday HK, Kerstens PJ, et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:232.
26. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58 2 Suppl:S126–35.
27. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, Nab HW, Marshall L, Bananis E. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs. combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1984–93.
28. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:726–33.
29. Wijesinghe H, Galappatthy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:310.
30. Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, et al. Rheumatoid arthritis treatment after methotrexate: The durability of triple therapy versus etanercept. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:1467–72.
31. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1985–94.
32. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287–91.
33. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1164–70.
34. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1043–50.