



Sin contraindicaciones para MTX

Diagnóstico clínico de AR
(considerar principios T2T)

Contraindicaciones para MTX

INICIO PRECOZ DE MTX

Combinar con dosis de corticoides a corto plazo

INICIO PRECOZ DE OTROS DMARDsc

Continúa igual plan con evaluación periódica

METAS ALCANZADAS (T2T)

NO, para al menos 2 DMARDsc o 1 DMARDsc en pacientes con factores de mal pronóstico

FALLA PRIMARIA a biológico: cambio de mecanismo de acción o a JAKi
FALLA SECUNDARIA a biológico: cambio a otro biológico (igual o diferente mecanismo de acción) o JAKi
FALLO DE JAKi: cambio a agente biológico, podría considerarse cambio a otro JAKi

AGREGAR BIOLÓGICO O JAKI

METAS ALCANZADAS (T2T)

- Consultar las recomendaciones para las poblaciones especiales
- Factores de mal pronóstico: persistencia de alta actividad de la AR (DAS 5,1) o progresión del daño estructural
- Alcance de metas:
 - Si a los 3 meses no se ha logrado reducir la actividad inicial de la enfermedad, considerar cambiar el fármaco.
 - Si a los 6 meses no se ha logrado el objetivo, modificar la terapia.

Evaluar adherencia al tratamiento
Verificar y actualizar esquema de vacunación
Evaluación de comorbilidades
Pesquisa de infecciones crónicas
Evaluar reacciones adversas al tratamiento

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD CHILENA DE REUMATOLOGÍA
(SOCHIRE) PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PA-
CIENTES ADULTOS

Contenidos

Introducción.....	2
Plan de actualización	3
Población objetivo	3
Abreviaturas	4
Terapia enfocada en objetivos	5
Aspectos metodológicos	6
Recomendaciones de expertos.....	8
Bibliografía de consulta.....	17
Aspectos metodológicos	17
Guías de práctica clínica y consensos.....	17
Revisiones narrativas o sistemáticas y metaanálisis.....	18
Estudios controlados y aleatorizados.....	19
Otras fuentes	28

Introducción

Dados el aumento del conocimiento y la disponibilidad de las nuevas herramientas terapéuticas disponibles en la actualidad, la Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE) ha decidido actualizar sus recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en la población adulta.

Pese a que el manejo no farmacológico es reconocidamente un pilar en la terapia de la AR, esta actualización solo se refiere al tratamiento farmacológico de la enfermedad.

Este documento contiene recomendaciones, ya que las decisiones específicas deben ser tomadas caso a caso, considerando las particularidades de cada paciente y su entorno.

El objetivo de esta actualización es apoyar la toma de decisiones del personal de salud a cargo del cuidado de los pacientes con AR y las autoridades a cargo de la toma de decisiones en salud en Chile, considerando la realidad local del país, además de informar a los pacientes y sus familias.

En esta actualización, se acoge la necesidad de incluir recomendaciones de terapia para poblaciones especiales que suelen ser excluidas en los estudios de desarrollo de fármacos, como las embarazadas o los pacientes con infecciones crónicas. También se refiere a potenciales estrategias de de-escalación de terapia.

Se consideran como principios generales de la instalación de una estrategia terapéutica exitosa a la necesidad de informar y la inclusión del paciente en las decisiones referentes a su terapia. Por esto, se insta al personal de salud y a las autoridades a promover la educación y motivar la participación de los pacientes en la

toma de decisiones y a tener un rol activo en el manejo de su enfermedad, informándose y colaborando en la implementación de su tratamiento con el fin de obtener los objetivos de la terapia en el menor tiempo posible.

Se considera además que el mejor manejo de estos pacientes se consigue con un equipo entrenado multiprofesional y técnico, trabajando en conjunto con el paciente y su entorno.

Plan de actualización

Los autores de estas recomendaciones sugieren que:

- Se programen actualizaciones periódicas cada 2 a 5 años, según la disponibilidad de información nueva en el tema.
- Al realizar las nuevas actualizaciones, se revisen las estrategias terapéuticas tomando en cuenta además de los datos de eficacia y seguridad, la mejor utilización de los recursos, lo cual podría modificarse en el futuro, dados los cambios significativos en los costos de las terapias, por la introducción de los fármacos biosimilares y la probable introducción de fármacos bioequivalentes para los inhibidores de las quinasas Janus (JAKi) en el futuro.

Población objetivo

Pacientes con edad ≥ 18 años y diagnóstico de AR.

Abreviaturas

- 6GPD: 6-glucosa-fosfato deshidrogenasa
- AR: artritis reumatoide
- DMARD: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- DMARDsc: DMARD sintético convencional:
 - HCQ: hidroxicloroquina
 - LEF: leflunomida
 - MTX: metotrexato
 - SSZ: sulfazalasina
- IL: interleuquina
- JAKi: inhibidor de la quinasa Janus
- PBP: punto de buena práctica
- SOCHIRE: Sociedad Chilena de Reumatología
- T2T: terapia enfocada en objetivos (*treat to target*)

Terapia enfocada en objetivos

La terapia de la AR será enfocada en los objetivos (*treat to target* [T2T]) de alcanzar la remisión o, solo de no ser posible, la baja actividad de la enfermedad, en el menor tiempo posible. Dicha terapia se ajustará hasta lograr los objetivos.

De acuerdo a esta estrategia, se sugiere que, al iniciar un fármaco, sus dosis se ajusten oportunamente, vigilando la presencia de eventos adversos a medicamentos (aproximadamente cada 4 semanas) hasta alcanzar el objetivo. Si a los 3 meses de inicio del fármaco no se ha logrado reducir la actividad inicial de la enfermedad, se considerará cambiar el fármaco. Si a los 6 meses no se ha logrado el objetivo, se modificará la terapia.

Alcanzado el objetivo, se deben establecer estrategias que permitan, en forma oportuna, detectar los pacientes que se reactiven o que desarrollen eventos adversos y volver a ajustar la terapia de acuerdo a T2T.

Antes del inicio de una terapia, se deben siempre instalar medidas de educación del paciente, prevención de infecciones (incluyendo la administración de vacunas permitidas y según perfil epidemiológico, con contraindicación de vacunas a virus vivos atenuados) y evaluación y manejo de comorbilidades.

Aspectos metodológicos

A partir de una iniciativa de la SOCHIRE, se conformó un panel de expertas en el tratamiento de los pacientes adultos con AR, las cuales efectuaron encuentros virtuales con el fin de desarrollar una guía de tratamiento de esta afección, conformada por recomendaciones fundamentadas en la mejor evidencia disponible.

Las preguntas para el desarrollo de las recomendaciones se fundamentaron en el sistema PICO (población, intervención, comparación, *outcome* [desenlace]) propuesto en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, Epistemonikos, Cochrane Library, Scielo, Google Académico y Web of Science, con fechas de publicación digital hasta el 30 de junio de 2023, en idioma inglés, castellano y portugués. Se seleccionaron los estudios que incluyeron pacientes adultos con las palabras clave “artritis reumatoide” y “tratamiento” en los tres idiomas. Se utilizaron *wild cards* para extender la búsqueda. Se consideraron como fuentes: [a] guías de práctica clínica basadas en la evidencia; [b] revisiones sistemáticas cualitativas y cuantitativas (metaanálisis); [c] estudios aleatorizados y controlados; [d] estudios observacionales; [e] registros clínicos; [f] evaluaciones de fármacos biosimilares. Se incorporaron a su vez aquellas referencias dentro de los estudios incluidos que pudieran agregar información relevante.

Tas descartar publicaciones duplicadas en las distintas bases de datos, la bibliografía fue evaluada mediante las recomendaciones vigentes del sistema GRADE, con síntesis de los contenidos en formato de tablas de evidencia para su análisis

por el comité de expertos. En una etapa preliminar se consideraron como fuentes de alta calidad de evidencia a las revisiones sistemáticas, las guías de práctica clínica y los estudios clínicos aleatorizados; se definieron como de baja calidad de evidencia a priori a los estudios observacionales y los registros. En una segunda etapa, se reclasificó a la evidencia mediante las recomendaciones GRADE, con:

- reducción de la calidad de la evidencia en caso de limitaciones en el diseño, riesgo de sesgos, inconsistencia de los resultados, incertidumbre de que la evidencia sea directa, imprecisiones en el diseño del estudio
- incremento de la calidad de la evidencia en caso de detección de fortaleza de las asociaciones, presencia de elevado gradiente de dosis-respuesta.

Como resultado del análisis de la evidencia y del debate entre las autoras en distintos encuentros virtuales, se elaboraron un total de 19 recomendaciones con algunos puntos de buena práctica (PBP) y un algoritmo general de enfoque de la AR.

Los contenidos de estas recomendaciones están dirigidos a todos los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de los pacientes adultos con AR.

Recomendaciones de expertos

[1] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en los pacientes *naïve* de tratamiento, el panel de expertos sugiere iniciar precozmente la terapia con DMARDsc.

PBP: la terapia con DMARDsc se iniciará en cuanto se confirme el diagnóstico de AR

PBP: el tiempo entre la sospecha y la evaluación para confirmación de diagnóstico debe ser el menor posible (3 meses o menos)

[2] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en los pacientes *naïve* de tratamiento para DMARDsc, el panel de expertos sugiere el uso de MTX por sobre otros fármacos del grupo. En aquellos con contraindicaciones para MTX, LEF o SSZ se sugieren como tratamiento de elección.

[3] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en pacientes *naïve* para DMARDsc, el panel de expertos sugiere la monoterapia como primera elección, sin perjuicio del uso de terapia combinada en algunos pacientes en función de su perfil.

[4] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, de no alcanzarse las metas de tratamiento con el primer DMARDsc como monoterapia, el panel de expertos recomienda cambiar a otro DMARDsc como monoterapia, o bien

adicionarlo al primero en algunos pacientes en función de su perfil y la respuesta al DMARDsc inicial.

PBP: En los pacientes con características de mal pronóstico (persistencia de alta actividad de enfermedad [DAS 5,1] o progresión de daño estructural) se puede iniciar terapia con un agente biológico o JAKi luego de falla a solo un DMARDsc (MTX, LEF o SSZ).

[5] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, de no alcanzarse las metas de tratamiento con DMARDsc, el panel de expertos recomienda el agregado de un agente biológico o un JAKi.

PBP: se tomarán en cuenta las características del paciente y el perfil de seguridad de los fármacos para elegir el tratamiento.

PBP: salvo casos de mal pronóstico, se documentará la falla y/o la intolerancia a por lo menos 2 fármacos para el agregado de un agente biológico o un JAKi, para el uso racional de los recursos disponibles. Este punto debe reevaluarse en función de los cambios en los costos de los nuevos fármacos disponibles, pudiendo escalar terapia a biológicos o JAKi luego de falla a un DMARDsc si los costos de estos fármacos se acercan a los de los DMARDsc.

PBP: antes del inicio de estos agentes, se realizará el screening de infecciones crónicas, incluyendo hepatitis B y C, VIH y tuberculosis

PBP: antes del inicio de estos agentes, se pesquisará el estado de vacunación del paciente de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

[6] En los pacientes adultos con AR y respuesta insuficiente a DMARDsc, no se dispone de evidencia directa o indirecta para sugerir en forma preferencial el cambio a un anti-TNF, abatacept, rituximab, un agente anti-IL6 o un JAKi.

PBP: No se indicarán fármacos para los cuales existan contraindicaciones específicas.

[7] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, de no alcanzarse las metas de tratamiento, en caso de falla a un agente biológico, el panel de expertos sugiere: [a] en caso de falla primaria, el cambio a un agente biológico con un mecanismo de acción diferente o JAKi; [b] en caso de falla secundaria a un agente biológico, dada la disponibilidad actual, se sugiere el cambio de mecanismo de acción, pero de forma no excluyente; [c] en caso de falla de un JAKi por un evento adverso asociado al fármaco, el cambio por un agente biológico, dado que podría existir más riesgo de volver a presentar el mismo evento adverso con el nuevo fármaco; [d] En caso de falla a un JAKi por falta de eficacia, se puede cambiar a un agente biológico u otro JAKi

PBP: el rituximab puede considerarse como opción de segunda línea en caso de fracaso o intolerancia a otras terapias.

PBP: si bien no se dispone de evidencia para el uso de rituximab como terapia de primera línea, en función de la experiencia clínica podría considerarse su uso en situaciones especiales, en virtud del perfil de seguridad y las características del fármaco.

PBP: existe escasa evidencia de la eficacia de cambio de un JAKi por otro, especialmente para aquellos fármacos de aprobación más reciente, por lo que este tema deberá ser reevaluado en el futuro.

[8] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en los pacientes con AR mayores de 65 años, el panel de expertos sugiere emplear el mismo esquema terapéutico que en los individuos más jóvenes.

PBP: se sugiere precaución en el uso de JAKi en esta población de acuerdo con la evidencia disponible de seguridad, hasta contar con mayor información.

[9] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en las embarazadas con AR que requieren tratamiento, el panel de expertos:

[9.1] Recomienda contraindicar el uso de DMARDsc (exceptuando HCQ y SSZ).

PBP: las embarazadas tratadas con SSZ deben continuar recibiendo ácido fólico durante todo el tratamiento.

[9.2] En caso de iniciarse tratamiento, se sugiere utilizar certolizumab pegol en las pacientes que busquen embarazo o se embarazan y requieran el uso de agentes biológicos para el tratamiento de la AR.

[9.3] En pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF distintos del certolizumab pegol, la terapia se puede mantener de ser consensuado con la paciente.

[9.4] No se contraindica el uso de corticoides sistémicos en dosis bajas, los cuales no parecen generar complicaciones obstétricas ni desenlaces adversos en la descendencia según la evidencia disponible.

PBP: los corticoides sistémicos se utilizarán en la menor dosis posible; sin embargo, en casos de necesidad clínica, es posible emplear dosis más altas con estrecha vigilancia.

[10] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en las mujeres con AR que se encuentran amamantando y requieren tratamiento, el panel de expertos:

[10.1] Recomienda contraindicar el uso de MTX y LEF

PBP: la SSZ puede utilizarse en esta etapa, salvo en niños con deficiencia de 6GPD y con extrema precaución en recién nacidos prematuros o con hiperbilirrubinemia.

[10.2] Recomienda separar la toma de prednisona en caso de dosis elevadas (> 50 mg) en al menos 4 horas con respecto al momento de amamantar.

[10.3] Considera que, pese a la falta de datos, los agentes biológicos administrados a la madre no serían absorbidos por el lactante debido a que su tamaño molecular reduce la biodisponibilidad.

[10.4] No se dispone de datos acerca del uso de JAKi durante la lactancia.

[11] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en los pacientes con antecedentes de infecciones previas severas, el panel de expertos sugiere considerar el aumento relativo del riesgo de infecciones con el uso de agentes biológicos o JAKi.

PBP: los factores predictivos para dicho riesgo incluyen el compromiso pulmonar, la mayor actividad de la enfermedad y la dosis acumulada de corticoides.

PBP: el antecedente de infección por VIH en adecuado control con tratamiento antirretroviral no modifica la indicación de tratamiento de la AR con respecto a los pacientes VIH negativos.

PBP: estos pacientes deben recibir el esquema de vacunas adecuado para los antecedentes epidemiológicos y grupo etario.

PBP: dado que los JAKi se asocian con un mayor riesgo de infección/reactivación por el virus varicela-zóster, considerar la vacuna respectiva antes del inicio de estos fármacos

PBP: en todos los pacientes con AR se llevará a cabo un *screening* de procesos infecciosos crónicos, incluidas las hepatitis B y C, el VIH y la tuberculosis.

PBP: en pacientes con terapia con MTX existe menor respuesta a las vacunas, por lo que estas deben programarse antes del inicio de la terapia.

PBP: en pacientes con terapia con rituximab existe menor respuesta a las vacunas, por lo que estas deben programarse antes del inicio de la terapia o pocas semanas antes a la siguiente dosis, cuando sea posible.

[12] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, en los pacientes con antecedentes de hepatitis B se recomienda:

[12.1] Pacientes con anticuerpos anticore positivos y HbAgS+ que recibirán biológicos o JAKi: profilaxis antiviral + monitoreo frecuente.

[12.2] Pacientes con anticuerpos anticore positivos y HbAgS– que iniciarán un biológico distinto de rituximab o un JAKi: monitoreo de enzimas o carga viral.

PBP: en los pacientes con anticuerpos anticore positivos que recibirán rituximab, se propone profilaxis antiviral + monitoreo de carga viral + medición de enzimas hepáticas.

PBP: en los pacientes con antecedentes de hepatitis B, el panel de expertos recomienda la determinación de anticuerpos anticore y HbAgS antes de iniciar tratamiento.

PBP: los pacientes con AR y hepatitis B requieren un seguimiento multidisciplinario con la participación de infectólogos, hepatólogos o gastroenterólogos.

[13] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, el panel de expertos sugiere el uso de agentes biológicos o JAKi en los pacientes con hepatitis C y se recomienda el seguimiento estrecho por el reducido riesgo de aumento de las transaminasas. Los pacientes con AR y hepatitis C requieren seguimiento multidisciplinario con la participación de infectólogos, hepatólogos o gastroenterólogos.

[14] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, el uso de anti-TNF, rituximab y DMARDs sintéticos no parecerían aumentar del riesgo de neoplasias de órganos sólidos o cáncer de piel (melanoma o no melanoma).

PBP: el uso de tofacitinib podría asociarse con un incremento del riesgo de neoplasias nuevas o recurrentes en los pacientes con AR. En base a la evidencia actual, se desconoce si se trata de un efecto de clase.

[15] En función de la ausencia de evidencia disponible, el panel de expertos no emite recomendaciones acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos para AR en los pacientes que reciben inhibidores de *check-point*.

[16] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, la terapia combinada con MTX + anti-TNF, JAKi, abatacept o antagonistas de la interleuquina 6 debe preferirse dado que se asocia con mejores resultados en los criterios valorados por el paciente (PROs), los criterios de eficacia y de mayor sobrevida del fármaco, en comparación con las respectivas monoterapias.

PBP: en pacientes con intolerancia o contraindicación a MTX, los anti-TNF, JAKi, abatacept o antagonistas de la interleuquina 6 pueden usarse como monoterapia. Los JAKi y los antagonistas de la interleuquina 6 se recomiendan en forma preferente como monoterapia por tener mejores resultados.

[17] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, el uso de dosis bajas de corticoides puede mejorar parámetros objetivos (DAS28-ESR, score de Sharp/van der Heijde, HAQ) en los pacientes con AR.

PBP: se recomienda el uso de la menor dosis posible de corticoides.

PBP: el tratamiento prolongado con corticoides se asocia con un mayor riesgo de infecciones, osteoporosis y diabetes, en forma dependiente de la duración de la terapia y de la dosis acumulada. Se recomienda su uso por el menor tiempo posible.

PBP: el uso de dosis bajas (equivalentes a hasta 5 mg/día de prednisona), incluso en los pacientes ancianos, se asocian con un reducido aumento de la morbilidad,

en contexto de una mejoría clínica de la enfermedad. Es posible considerar en casos puntuales el uso de bajas dosis de corticoides por períodos prolongados.

PBP: el uso de los corticoides como terapia puente se asociaría con un bajo riesgo de requerir tratamiento sostenido con estos fármacos a mayor plazo.

[18] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, el panel de expertos sugiere que los biosimilares pueden usarse en forma segura y efectiva en los pacientes adecuados del mismo modo que los medicamentos originales.

PBP: los cambios a un biosimilar a un original o a otro biosimilar requieren el conocimiento por parte del profesional tratante y del paciente.

[19] De acuerdo con la evidencia disponible y con la experiencia clínica, para los pacientes con AR en remisión sostenida que reciben MTX + un agente biológico o un JAKi, el panel de expertos sugiere [a] el mantenimiento de los DMARD por sobre la reducción de la dosis; [b] la reducción de la dosis de los DMARD por sobre la discontinuación gradual; [c] la discontinuación gradual por sobre la discontinuación abrupta.

PBP: de acuerdo con la evidencia disponible, podría sugerirse la discontinuación gradual del MTX por sobre la de un agente biológico en los pacientes que reciben tratamiento combinado y quieren discontinuar uno de los fármacos.

PBP: al momento de la realización de estas recomendaciones, no se cuenta con evidencia para adoptar esta conducta en pacientes que emplean MTX y JAKi.

Bibliografía de consulta

Aspectos metodológicos

- American Academy of Family Physicians. Clinical Practice Guideline Manual. [Internet]. Disponible en: <http://bit.ly/3rgZOOT> (consultado en enero de 2023).
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454):1490.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336(7651):995-8.
- Mustafa RA, Santesso N, Brozek J, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66(7):736-42; quiz 742.e1-5.

Guías de práctica clínica y consensos

- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939.
- Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2):165-74.
- Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomides APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018; 58(1):2.
- Sociedad Española de Reumatología. Clinical Practice Guideline for the Management of Patients with Rheumatoid Arthritis, 2019

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699.
- Tornero-Molina J, Alperi-López M, Castellví I, et al. Experts document on methotrexate use in combined therapy with biological or targeted synthetic disease modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022; 18(1):33-41
- Vassilopoulos D, Aslanidis S, Boumpas D, Kitas G, Nikas SN, Patrikos D, et al. Updated Greek Rheumatology Society Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2020 Jun 11;31(Suppl 1):163-171.

Revisiones narrativas o sistemáticas y metaanálisis

- Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(1):81-94
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding, part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1693-1697
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(5):795-810.

- Maassen JM, Dos Santos Sobrín R, Bergstra SA, et al. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(9):1124-1129.
- Palmowski A, Nielsen SM, Boyadzhieva Z, et al. Safety and efficacy associated with long-term low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62(8):2652-2660.
- Silva-Fernandez L. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2016; 55(11):2033.
- Tanaka, Y. Rheumatoid arthritis. *Inflamm Regener* 2020; 40: 20.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560–99.
- van Ouwkerk L, Boers M, Emery P, et al. Individual patient data meta-analysis on continued use of glucocorticoids after their initiation as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(4):468-475.

Estudios controlados y aleatorizados

- A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med* 1995; 98:156–68.

- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309–18.
- 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 & Rheumatism*. 2006;54(1):26.
- Burmester GR. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(6):1081.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(5):840-7.
- Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016; 2(1):e000133..
- Choy EHS, Scott DL, Kingsley GH, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double-blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:351–8.

- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al; 990145 Study Group: A multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial of anakinra Kineret, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004, 63: 1062–1068.
- Dougados M. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999; 58(4):220.
- El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 2915–23.
- Emery P. Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371:1781-92.
- Emery P. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(1):19.
- Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):59-67.

- Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(3):617-29.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 805–811.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial [published correction appears in *Lancet*. 2013 Dec 7;382(9908):1878] [published correction appears in *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1540.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 2968–2980.
- Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, et al. Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients With Established Rheumatoid Arthritis in Remission or With Stable Low Disease Activity: A Pragmatic

Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(8):1810-7.

- Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, 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.
- Haagsma C, van Riel P, de Jong A, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *British Journal of Rheumatology.* 1997; 36(10):1082.
- Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, et al. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. a 48-week double-blind, prospective, placebo controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 1993; 36:1501–9.
- Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1356–61.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 1400–1411.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al; GO-FORWARD Study: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly

subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 789–796.

- Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care*. 2002;8(3):231-40.
- Kremer J, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. *New Engl J Med* 2003, 349: 1907–1915
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *NEJM*. 2014; 370(25):2377.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343(22):1594–1602.
- Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000, 22: 128–139.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999, 130: 478–486.
- Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-

blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:75–85.

- Nuver Zwart IH, van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW. A double-blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989;48(5):389.
- Pablos JL. Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2019; 37:437-44.
- Russell AS, Wallenstein GV, Li T, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(2):189–194.
- Sanmarti R. Reducing or Maintaining the Dose of Subcutaneous Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Randomized, Open-Label Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2019; 71(10):1616-25.
- Smolen JS. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013; 381(9870):918.
- Smolen JS. 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(9914):321.

- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008, 371: 987–997.
- Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 797–804.
- Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, et al. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA. *Rheumatology* 2019; 58:2284–94.
- Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009, 11(6): R170.
- Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011, 70(6):996–1002.
- Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):129.

- Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. The Australian multicentre clinical Trial Group. *J Rheumatol* 1992; 19:1672–7.
- Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52(11):3360.
- Ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1233–40.
- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27:623–9.
- van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004, 63: 508–516.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:699–707.

- van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136.
- van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015;350:h1389.
- van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):52-8.
- Weinblatt M, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–259.
- Wiland P, Dudler J, Veale D, et al. The Effect of Reduced or Withdrawn Etanercept-methotrexate Therapy on Patient-reported Outcomes in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2016; 43(7):1268.

Otras fuentes

- Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol* 2015; 42:3728.
- Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Tapering glucocorticoids and risk of flare in rheumatoid arthritis on biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). *RMD Open*. 2023; 9(1): e002792.
- Alami Z, Cissoko H, Ahid S, et al. Pregnancy outcomes after maternal use of azathioprine: a French cohort Study. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27:43.
- Aletaha D, Snedecor SJ, Ektare V, et al. Clinical and economic analysis of outcomes of dose tapering or withdrawal of tumor necrosis factor- α inhibitors upon achieving stable disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017; 9:451-458.
- Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(2):234-43.
- Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21:73–80.
- Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, et al. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 2225-2227

- Burton MJ, Curtis JR, Yang S, et al. Safety of Biologic and Nonbiologic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy in Veterans with Rheumatoid Arthritis and Hepatitis C Virus Infection. *J Rheumatol*. 2017; 44(5):565-70.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1494–503.
- Chen YM, Huang WN, Liao TL, et al. Comparisons of hepatitis C viral replication in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab, abatacept and tofacitinib therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(6):849-850.
- Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2009; 85:647–54
- Cooper WO, Cheetham TC, Li DK, et al. Brief report: risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Lupus* 2014; 66:444–50
- de Jong PHP, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(1):72.
- de Jong PHP, Hazes JM, Buisman LR, et al. Best cost-effectiveness and worker productivity with initial triple DMARD therapy compared with methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the tREACH trial. *Rheumatology*. 2016;55(12):2138.
- de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3196–206

- de Steenwinkel FDO, Dolhain RJEM, Hazes JMW, et al. Does prednisone use in pregnant women with rheumatoid arthritis induce insulin resistance in the offspring? *Clin Rheumatol*. 2023;42(1):47-54.
- Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2013; 39:58–62.
- Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol* 2014; 43:78–84.
- Dierckx S, Sokolova T, Lauwerys BR, et al. Tapering of biological antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients is achievable and cost-effective in daily clinical practice: data from the Brussels UCLouvain RA Cohort. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 96.
- Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, et al. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:5104.
- Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 691–6.
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis-alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 679–685.

- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(6):1443.
- Giacuzzo S, Padovan M, Capucci R, et al. Pregnancy outcome of mothers with rheumatic diseases exposed to biological agent during pregnancy: a single-centre study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 2):414.
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2007; 79:696–701
- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126:76–82.
- Johnson D, Luo Y, Jones KL, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: an update on the autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum* 2011;1(Suppl S10):1874
- Kalari S, Granath F, Guo CY, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatologic conditions exposed to infliximab. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 2):482–3
- Karadag O, Kilic L, Erbil AA, et al. Pregnancy outcomes of rheumatic patients with pre/peri gestational leflunomide exposure. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 3): A896–7.

- Kelly O, Hartery K, Boland K, et al. TNF alpha inhibitor use in pregnancy: Experience in a European cohort. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: S204–S05.
- Kievit W, van Herwaarden N, van den Hoogen FH, et al. Disease activity-guided dose optimisation of adalimumab and etanercept is a cost-effective strategy compared with non-tapering tight control rheumatoid arthritis care: analyses of the DRESS study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(11):1939.
- Kobelt G. Treating to target with etanercept in rheumatoid arthritis: cost-effectiveness of dose reductions when remission is achieved. *Value in Health*. 2014;17(5):537.
- Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:73–81
- Luo L, Li X, Yan R, et al. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis and follow-up of their offspring. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3135-3141.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:286–92.
- Mamtani R, Clark AS, Scott FI et al. Association between breast cancer recurrence and immunosuppression in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:240311.

- Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-233.
- Martin MC, Barbero P, Groisman B, et al. Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2014; 43:26–9.
- Mercer LK, Green AC, Galloway JB et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:86974.
- Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1793-1794.
- Naovaratt BS, Salazar G, Ishimori M, et al. Biological treatment usage in patients with HIV and rheumatic disease, 2003-2021: long-term safety and follow-up. *RMD Open*. 2022; 8(2): e002282
- Ozen G, Pedro S, England BR, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol*. 2019; 1(7): 424-32.
- Pavelka K. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDs alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study conducted in regions with limited biologic access. *Rheumatology International*. 2017;37(9):1469.

- Phillips C, McDonald JR, Eisen SA et al. Effect of Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) exposure on head and neck cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(S10): S62S62.
- Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(2):175-181.
- Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumor necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346: f1939.
- Raaschou P, Frisell T, Askling J; ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:213743.
- Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, et al. Influence of age on the outcome of anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2009; 68(9): 1470–3
- Santos-Moreno PI, de la Hoz-Valle J, Villarreal L, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(2): 215-20.
- Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM et al. Risk of nonmelanoma skin cancer associated with the use of immunosuppressant and biologic agents in patients with a history of autoimmune disease and nonmelanoma skin cancer. *JAMA Dermatol* 2016; 152:16472.

- Seror R, Lafourcade A, De Rycke Y, et al. Risk of malignancy in rheumatoid arthritis patients initiating biologics: an historical propensity score matched cohort study within the French nationwide healthcare database. *RMD Open*. 2022; 8(2): e002139.
- Strangfeld A, Hierse F, Rau R et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12: R5.
- Tran-Duy A, Ghiti Moghadam M, Oude Voshaar MAH, et al. An Economic Evaluation of Stopping Versus Continuing Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease Remission or Low Disease Activity: Results From a Pragmatic Open-Label Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1557-64.
- Verstappen SMM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, et al. Five-year follow up of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:1797–807.
- Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:196–201.
- Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Reprod Toxicol* 2014; 66:1101–10.

- Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80:727–39.
- Weinblatt ME. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69(10):1937.
- Yount S, Sorensen MV, Cella D, et al. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25(6):838–846
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022; 386(4):316-326
- Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:318–21.