



Revisión

Estrategia «*treat to target*» en la artritis reumatoide: beneficios reales

Mario H. Cardiel*

Unidad de Investigación Dr. Mario Alvizouri Muñoz, Hospital General Dr. Miguel Silva, Secretaría de Salud del Estado de Michoacán, Morelia, Mich, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2012

Aceptado el 12 de abril de 2012

On-line el 15 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Tratamiento

Remisión clínica

R E S U M E N

El tratamiento de la artritis reumatoide con un objetivo o estrategia «*treat to target*» es una propuesta importada de la literatura cardiovascular y endocrina. Se propone que la meta terapéutica en artritis reumatoide debería ser la remisión clínica o alternativamente un estado de bajo nivel de actividad clínica. El reumatólogo debería medir y documentar la actividad de la enfermedad en cada visita y, si el paciente no ha alcanzado la meta deseada, deberían hacerse los ajustes terapéuticos para lograrla. Las evidencias actuales en ensayos clínicos y meta-análisis apoyan que esta estrategia tiene beneficios clínicos importantes en pacientes con artritis reumatoide temprana cuando se compara con el tratamiento médico habitual. También se describe que el utilizar un tratamiento protocolizado reporta mayores beneficios. Se presentan elementos de una implementación exitosa en cohortes de artritis reumatoide temprana en Holanda. Se discute la necesidad de tener más información del beneficio en pacientes con artritis reumatoide establecida.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: Real benefits

A B S T R A C T

Treating rheumatoid arthritis (RA) with a goal or “Treat to target” strategy is a therapeutic proposal taken from cardiovascular and endocrine literature. It proposes that the therapeutic target in RA should be a state of remission, or an alternative goal could be a low disease activity. Rheumatologists should measure and register disease activity in every clinical visit and if the goal has not been reached, therapeutic adjustments should be made. Current evidence from clinical trials and a meta-analysis supports the notion that this strategy has important clinical benefits in patients with early RA when compared with routine care. It is also described that using protocolized treatment offers greater benefits. Recent data from Dutch cohorts is presented showing its successful implementation. A discussion is offered on the need of more studies in established RA.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Treatment

Remission

Introducción

La identificación de metas terapéuticas y el manejo de pacientes con la idea de alcanzarlas y mantenerlas ha permitido avances importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia, ya que dicha conducta se traduce en mejores desenlaces clínicos¹.

Esa experiencia aunada a varios factores adicionales como: el entendimiento de que los pacientes con artritis reumatoide deben ser diagnosticados de manera temprana, que deben recibir un tratamiento que logre llevarlos al mejor control posible de su enfermedad, que se cuenta con elementos clínicos para medir la

actividad de la enfermedad y los avances muy importantes en el área terapéutica en los últimos 12 años llevaron a un grupo de reumatólogos y a un paciente a formular una propuesta de 4 principios generales y 10 recomendaciones que fueron discutidas a profundidad por 60 expertos de diversos países y 5 pacientes para la elaboración por consenso y la publicación de una estrategia denominada «*treat to target*»². Esta propuesta fue recibida con entusiasmo por la comunidad internacional³ y existe una versión con redacción más sencilla para los pacientes⁴.

El objetivo de esta revisión es presentar los resultados disponibles en la literatura médica para evaluar los beneficios reales de esta propuesta. Para entenderla mejor se presentan brevemente algunas definiciones operacionales, se describen algunas consideraciones metodológicas, se enlistan los elementos básicos de la estrategia «*treat to target*», se comentan los resultados de los principales estudios que la han utilizado y finalmente se analizan algunos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mhcardiel@hotmail.com

obstáculos que pudiera tener su implementación en la práctica diaria.

Definiciones operacionales

La literatura acerca del tema contiene elementos que se refieren al mismo concepto bajo diferentes denominaciones. Si se revisan con cuidado los términos «*treat to target*» (tratamiento hacia el objetivo) y la estrategia de «*tight control*» (control estricto) describen el mismo tópico. Ambos tratan de llevar al paciente a un control adecuado de su enfermedad teniendo un objetivo terapéutico bien identificado. Si no se ha logrado el objetivo, el clínico idealmente en comunicación con el paciente debe hacer los ajustes terapéuticos apropiados en cada visita hasta lograrlo. No parece lo más adecuado que «*treat to target*» se escriba en inglés, pero se ha comentado que mantenerlo así pudiera ser más claro que su traducción al español y a otros idiomas. El autor de esta revisión asume el error y la responsabilidad de utilizar el anglicismo.

Consideraciones metodológicas

El equipo internacional que diseñó inicialmente la propuesta tenía claro el concepto que deseaba investigar, sin embargo la literatura médica que revisaron tenía estudios con diferentes diseños. Sin duda, el mejor diseño para evaluar eficacia terapéutica es el ensayo clínico controlado por sorteo, o mejor aún los metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados. Este diseño compara 2 o más intervenciones, preferentemente de manera cegada y analiza los desenlaces en los grupos de pacientes. Una de las más importantes limitaciones para identificar estudios estratégicos es que el diseño tradicional asigna a los pacientes a una intervención que suele mantenerse estable a través del tiempo que dura el estudio. En algunos estudios el diseño permite maniobras de rescate terapéutico para los pacientes que no han logrado la meta deseada. Se analizan al final del proyecto el número de pacientes que alcanzó la meta (por ejemplo, respuesta ACR20) pero no se hace un esfuerzo en cada visita por modificar el esquema de tratamiento si dicha meta no se ha alcanzado. Se debe entender que la estrategia «*treat to target*» implica el utilizar un diseño metodológico dinámico, donde en cada visita se realicen ajustes terapéuticos si no se ha logrado la meta inicialmente propuesta. Debe además tener un grupo de comparación donde otros pacientes reciban el manejo clínico habitual. Los grupos de la intervención (control estricto) y el grupo de comparación deben ser similares y se busca que lo único que los distinga sea la intervención a la cual fueron asignados.

Existen sin duda otras variables que se deben analizar: el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de intensidad de las intervenciones, la meta planteada, la frecuencia de las visitas médicas, la duración del estudio, el tiempo para alcanzar el objetivo, el mantenimiento de la meta a largo plazo y las consecuencias clínicas, funcionales y estructurales de la intervención.

Elementos esenciales de la estrategia «*treat to target*»

La publicación original² propone como elementos claves que el manejo del paciente con AR debe tener una meta clara y de común acuerdo entre el paciente y el reumatólogo. La meta a la que se debe aspirar es la remisión o en otros casos una meta alternativa aceptable es alcanzar un bajo nivel de actividad clínica. Para ello debe medirse en cada visita el grado de actividad de la enfermedad con índices compuestos que incluyan recuentos articulares y el clínico debe actuar en consecuencia si la meta no se ha alcanzado. La propuesta presenta un algoritmo donde se enfatiza la importancia de alcanzar la meta y sugiere la periodicidad de las visitas (cada mes en casos con mucha actividad clínica y cada 3 meses una vez que se

alcanza la meta). El algoritmo puntualiza la importancia de alcanzar y mantener la meta. Esta estrategia es flexible pues en alguno de los puntos menciona la importancia de tomar en cuenta la comorbilidad que puede hacer que la meta estricta no se alcance en ciertos pacientes por el riesgo adicional que pudiera implicar la polifarmacia y los efectos secundarios. También enfatiza la importancia de medir funcionalidad y daño estructural.

Evidencia de su utilidad en ensayos clínicos

Se revisan 2 publicaciones con diferentes criterios de búsqueda, una que fundamenta la estrategia «*treat to target*»⁵ y un metaanálisis que presenta datos sobre la utilidad de este enfoque terapéutico⁶.

*Estudios revisados para proponer la estrategia «*treat to target*»*

Como elemento fundamental para proponer dicha estrategia se comisionó a Monika Schoels asesorada por 2 investigadores a realizar una búsqueda sistemática de la literatura médica para encontrar los elementos que pudieran apoyar la estrategia. Dicha búsqueda se hizo en Medline, Embase y Cochrane desde la fecha de su implementación hasta diciembre de 2008. También revisaron los libros de resúmenes de los Colegios Americano y Europeo de Reumatología de 2007 y 2008. La búsqueda se limitó a seres humanos, adultos y publicaciones en inglés. Obtuvieron inicialmente 5.881 títulos y de ellos 76 artículos fueron considerados potencialmente útiles. Posteriormente se analizaron 24 artículos o resúmenes que al parecer pudieran haber estudiado la estrategia «*treat to target*» y finalmente se detectaron 7 estudios con intervención estratégica: 4 de ellos aleatorizaron pacientes a un grupo con meta clara y otros pacientes a un grupo con el manejo habitual, 2 más compararon 2 metas diferentes asignadas de manera aleatoria y uno de ellos utilizó un control histórico. Describo únicamente los resultados de los estudios publicados en extenso, que no son estudios piloto, que compararon un grupo experimental frente a un grupo control de manera concurrente.

a) El estudio TICORA (*Tight Control of Rheumatoid Arthritis*) es el estudio que ejemplifica de manera clara los beneficios de una estrategia de control estricto en pacientes con artritis reumatoide⁷. Grigor et al. asignaron de manera aleatoria a 110 pacientes con artritis reumatoide a 2 grupos de intervención de 55 pacientes cada uno que serían evaluados cada mes. El grupo de control estricto tenía un objetivo claro, alcanzar una calificación del DAS 28 < 2,6 y si no se llegaba a esa meta, el médico debería ajustar el tratamiento médico que incluía aumento de dosis de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), combinaciones de ellos (metotrexato, sulfasalacina, sales de oro) e incluso infiltraciones articulares de articulaciones inflamadas. El grupo control recibía el manejo médico habitual sin una meta clara. Los resultados de este estudio mostraron que a 18 meses se obtuvieron resultados a favor del grupo de control estricto:

Buena respuesta EULAR: 82% en grupo de control estricto frente a 44% en el grupo control, RM 5,8 (IC 95%: 2,4-13,9), $p < 0,0001$.

Remisión: 64% en el grupo de control estricto frente a 16% en el grupo control, RM 9,7 (IC 95%: 3,9-23,9), $p < 0,0001$.

ACR70: se alcanzó en 71% del grupo de control estricto frente a 18% en el grupo control, RM 11 (IC 95%: 4,5-27), $p < 0,0001$.

HAQ: disminuyó $0,97 \pm 0,8$ en el grupo de control estricto frente a $-0,47 \pm 0,9$ en el grupo control, $p = 0,002$.

Cambios radiológicos (mediana y rango intercuartil):

Calificación total: 4,5 (1-9,8) en el grupo de control estricto frente a 8,5 (2-15) en el grupo control, $p = 0,02$.

Disminución del espacio articular: 3,2 (1,1-7,5) en el grupo de control estricto frente a 4,5 (1,5-9), $p=0,3$.

Progresión radiológica de erosiones: 0,5 (0-3,3) en el grupo de control estricto versus 3 (0,5-8,5) en el control, $p=0,002$.

b) CAMERA (*Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis*)⁸. Este estudio controlado y abierto comparó 2 intervenciones: un grupo de 151 pacientes en control estricto que era evaluado cada mes en función de cuenta de articulaciones inflamadas, cuenta de articulaciones dolorosas, velocidad de sedimentación globular y evaluaciones globales del paciente. Si el paciente no había obtenido una mejoría de al menos el 20% en la cuenta de articulaciones inflamadas y al menos 2/3 de las otras mediciones, una computadora le indicaba al médico la necesidad de realizar un ajuste terapéutico. Se definió al final como fallo terapéutico el no haber alcanzado al menos un 50% de mejoría cuando se comparaba con las evaluaciones iniciales. El grupo control de 148 pacientes era seguido cada 3 meses y en función del juicio clínico el médico tratante realizaba ajustes terapéuticos. En ambos casos los elementos farmacológicos disponibles fueron metotrexato en dosis ascendentes, con administración subcutánea y el uso de ciclosporina A.

El desenlace de interés fue alcanzar la remisión por 3 meses consecutivos. Los resultados de este estudio mostraron al año que el número de pacientes que alcanzó la remisión fue de 35% en el grupo de manejo intensivo y ajustes terapéuticos por computadora frente a 14% en el grupo control, $p<0,001$. A los 2 años el grupo con ajustes terapéuticos por computadora alcanzó la remisión en el 50% frente a 37% en el grupo control, $p<0,02$.

El tiempo promedio para alcanzar la remisión fue de 10,4 meses (IC 95%: 9,1-11,7) en el grupo de la intervención frente a 14,3 meses (IC 95%: 12,6-16,1) en el grupo control, $p<0,01$.

La duración promedio de todos los periodos en remisión en meses fue de 11,6 (IC 95%: 10,1-13,1) en el grupo de la intervención frente a 9,1 meses (7,6-10,6) en el grupo control, $p=0,02$.

Al año se alcanzó un ACR50 en el 58% de los pacientes en el grupo de la intervención frente a 43% en el grupo control, $p<0,01$. A los 2 años no se encontró diferencia entre los grupos en esta variable.

Este estudio no encontró diferencias en la capacidad funcional medida por el HAQ ni tampoco en la progresión radiológica.

c) Estudio de Fransen et al.⁹. Este estudio comparó 205 pacientes con tratamiento dirigido para lograr un DAS28 < 3,2 versus 179 pacientes quienes eran tratados en base a la opinión del médico reumatólogo. En ambos casos los pacientes fueron inicialmente re-evaluados al mes, a los dos meses, a los tres meses y posteriormente con seguimiento cada 3 meses y su tratamiento fue con FARME tradicionales. El desenlace de interés se midió a las 24 semanas. Se logró una disminución del DAS 28 < 3,2 en 31% del grupo de la intervención frente a 16% en el grupo control, $p=0,02$. El promedio y la desviación estándar de disminución del DAS28 en el primer grupo fue de $-0,4 \pm 1$ y de $-0,14 \pm 1,2$ en el grupo control, $p=0,36$. El 20% de los pacientes en el grupo de la intervención modificaron los FARME y solamente el 9% en el grupo control, $p=0,01$. No se encontró diferencia en la funcionalidad y no se evaluó la progresión radiológica.

d) Symmons et al.¹⁰ estudiaron a 233 pacientes asignados al grupo de la intervención quienes eran evaluados al menos cada 4 meses con la meta de llevar al paciente a una cifra menor del doble del valor superior normal de proteína C reactiva y se buscaba también no tener ninguna articulación inflamada o dolorosa. El grupo control incluyó a 233 pacientes que fueron seguidos con la misma frecuencia, al menos cada 4 meses, buscaba el manejo

habitual de control de los síntomas. Los resultados se reportan a 3 años y mostraron que las diferencias significativas presentadas en promedio e IC 95% se encontraron en la valoración global del evaluador: 3,76 (0,03-7,52); $p=0,045$ y la evaluación global de la artritis reumatoide: 0,41 (0,01-0,71); $p=0,010$.

No se encontraron diferencias en el número de articulaciones inflamadas, dolorosas, velocidad de sedimentación globular ni en la evaluación global del médico. Tampoco se encontraron diferencias en la capacidad funcional a 3 años de seguimiento. La progresión radiológica ocurrió en ambos grupos y fue significativa solamente en el grupo control ($p=0,03$).

Resultados de un meta-análisis

Schipper et al.⁶ publicaron en el 2010 los resultados de un meta-análisis de 6 estudios clínicos que compararon un grupo con estrategia de control estricto frente a un grupo control que seguía el manejo médico habitual del reumatólogo. Se incluyeron estudios identificados de enero de 1995 hasta agosto de 2009. Los criterios de selección de los artículos fueron los siguientes: a) que compararan una estrategia de control estricto versus el manejo habitual; b) que incluyeran a pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de la ACR de 1987; c) que el tratamiento utilizado incluyera al menos FARME, anti-TNF o glucocorticoides; d) que el estudio midiera la eficacia clínica, y e) que el desenlace primario o secundario incluyera el DAS o el DAS28.

Sus objetivos fueron evaluar si el tratamiento estricto ofrecía ventajas terapéuticas sobre el tratamiento habitual y conocer si el grupo de control estricto con un tratamiento protocolizado tenía mejores resultados que el tratamiento no protocolizado.

Es interesante comentar que no todos los estudios descritos en el trabajo de Schoels se incluyen en el meta-análisis, ya que los criterios de selección fueron distintos. Los autores describen de una manera cuidadosa las características de 6 estudios clínicos, 3 de ellos con tratamiento intenso protocolizado. Los resultados son concluyentes en el sentido de que el tratamiento intensivo es mejor que el manejo habitual ya que la diferencia promedio fue de 0,59 en DAS28, $p<0,001$. También mostraron que este beneficio es mayor cuando se lleva a cabo un tratamiento protocolizado con una diferencia de 0,97 en los valores del DAS28 frente a 0,25 en el tratamiento no protocolizado, $p<0,001$.

Los autores discuten que todos los estudios realizados en el grupo de manejo protocolizado fueron hechos en pacientes con artritis reumatoide temprana, con poca duración de la enfermedad, vírgenes a FARME y con niveles altos de actividad clínica^{7,8,11} y que los estudios de manejo no protocolizado fueron hechos en pacientes con artritis reumatoide establecida, de larga duración, con varios tratamientos previos con FARME y menor nivel de actividad clínica. Esto sin duda implica que probablemente las diferentes poblaciones influyen directamente en los resultados y limita la extrapolación de resultados a todos los pacientes con artritis reumatoide. Comentan la importancia de utilizar tratamientos protocolizados en artritis reumatoide establecida.

De estos 6 estudios, 4 de ellos fueron aleatorizados y 4 de estos estudios fueron hechos en Holanda. Sus comentarios elevan una nota de precaución en relación con la heterogeneidad de estos 6 estudios. Se mencionan los resultados especialmente importantes en todos los desenlaces del estudio TICORA⁷ y se postula que probablemente la infiltración de esteroides en las articulaciones inflamadas, en cada visita y su seguimiento mensual, podrían explicar estos resultados. La mejoría radiológica se observó en dos de los 6 estudios clínicos^{7,11}.

Los autores concluyen que la medición de la actividad clínica y el ajuste terapéutico protocolizado mejoran los desenlaces clínicos en artritis reumatoide. Esto es especialmente cierto en artritis

reumatoide temprana. Cuestionan cuál sería la mejor estrategia terapéutica para ser propuesta en el tratamiento protocolizado.

Evidencia de su implementación

La información disponible en la literatura médica que menciona que el diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano e intenso mejoran los desenlaces en la artritis reumatoide llevó al diseño de una cohorte holandesa, el estudio DREAM (*Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study*) con el objetivo de lograr la remisión clínica. En el estudio publicado en el 2011 se presentan los resultados de esta estrategia¹².

Se incluyeron 534 pacientes de 5 hospitales, con el diagnóstico de artritis reumatoide de menos de un año de evolución, mayores de 18 años, con DAS28 > 2,6 y vírgenes a tratamiento con FARME o esteroides. Estos pacientes eran evaluados de acuerdo a un protocolo cada 4, 8 o 12 semanas. El trabajo presenta los resultados de las tasas de remisión (en función de DAS28, criterios de remisión de la ARA modificados) y buena respuesta de acuerdo a EULAR, a los 6 y a los 12 meses.

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo un algoritmo de manejo que inicia con 15 mg de metotrexato, que se escala a 25 mg si no se logra la remisión, posteriormente se agrega sulfazalacina, en caso de falla se cambia a biológico anti-TNF y se establecen criterios de falla en cada visita para el escenario de FARME (DAS28 < 2,6) y anti-TNF (DAS28 < 3,2).

Los datos muestran que a los 6 meses (491 pacientes) del manejo hacia la meta o «*treat to target*» se alcanzó remisión con DAS28 en el 47% y esta cifra llegó al 58,1% a los 12 meses (389 pacientes). En cuanto a la respuesta EULAR, a los 6 meses se observó una buena respuesta en el 57,6% de los casos y esta cifra llegó al 67,9% a los 12 meses. Datos con esa misma tendencia se observaron con la antigua definición de la ARA modificada por los autores (32% a los 6 meses y 46,4% al año).

Los autores concluyen que la estrategia «*treat to target*» es factible y que los resultados que ofrece esta cohorte de pacientes con artritis reumatoide temprana son muy alentadores.

Una publicación reciente¹³ comparó 2 cohortes holandesas, de diferentes regiones del país, de pacientes con artritis reumatoide temprana que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología. Una de ellas incluyó a 126 pacientes y tenía como objetivo lograr la remisión clínica (DAS28 < 2,6) e incluyó un tratamiento protocolizado y escalonado con metotrexato, sulfazalacina y sustitución de sulfazalacina por terapia anti-TNF en caso de falla. La segunda cohorte incluyó a 126 pacientes que eran tratados con metotrexato o sulfazalacina sin tener como meta terapéutica un DAS28 < 2,6. El desenlace de interés al año fue el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica en cada grupo y el tiempo para lograr la remisión fue considerado un desenlace secundario. Se encontró que el 55% de los pacientes en la estrategia de control estricto alcanzó la remisión frente al 30% de los pacientes en la cohorte de manejo habitual (RM: 3,1; IC 95% 1,8–5,2). La mediana de tiempo para lograr la remisión fue de 25 semanas en el grupo de control estricto frente a 52 semanas en el grupo de manejo habitual ($p < 0,0001$). El DAS28 disminuyó 2,5 en el grupo de control estricto frente a -1,5 en el grupo de manejo habitual ($p < 0,0001$). Los autores concluyen que el control estricto logra de una manera más rápida y con mayor frecuencia la remisión clínica en pacientes con artritis reumatoide temprana.

Limitaciones para su implementación

Esta revisión presenta elementos suficientes para concluir que la estrategia «*Treat to target*» tiene una especial utilidad en pacientes con artritis reumatoide temprana. Resalta la importancia de la medición de la actividad clínica en cada visita y el ajuste

terapéutico protocolizado que se traducen en mejores desenlaces clínicos, funcionales y radiológicos. El clínico y los diferentes sistemas de salud deberán analizar en su medio laboral cuál es el mejor protocolo de manejo. Es importante comentar que la mayoría de los estudios revisados alcanzaron muy buenos resultados sin el uso de agentes biológicos y que los estudios más recientes ya los incluyen en su algoritmo terapéutico. Falta información para concluir si la estrategia «*treat to target*» con manejo protocolizado tendrá los mismos resultados en pacientes con artritis reumatoide establecida y en otros escenarios sin la organización de los estudios holandeses. La difusión y aceptación de la estrategia, el análisis de obstáculos, las estrategias para su implementación y los alcances de la misma en los diferentes sistemas de salud deberán revisarse periódicamente.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:629–30.
- 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.
- Haroui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Codreanu C, et al. Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1999–2002.
- de Wit MPT, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:891–5.
- Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:638–43.
- Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2154–64.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263–9.
- Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443–9.
- Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised control trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1294–8.
- Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and costeffectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii–v, ix–x, 1–78.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen MM, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:65–9.

12. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a Treat-to-Target Strategy in Very Early Rheumatoid Arthritis Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arth Rheum.* 2011;63:2865–72.
13. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:845–50.