

Uzlaş Önerileri

Romatoid Artrit Tedavisi: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Uzlaş Önerileri

Management of Rheumatoid Arthritis: Consensus Recommendations From the Turkish League Against Rheumatism

Şebnem ATAMAN,¹ Pınar BORMAN,² Deniz EVCİK,³ Ece AYDOĞ,⁴ Figen AYHAN,² Derya YILDIZLAR,⁵ Hatice BODUR,⁶ Zuhal ALTAY,⁷ Murat BİRTANE,⁸ Bülent BÜTÜN,⁹ Tuncay DURUÖZ,¹⁰ Hatice Rana ERDEM,² Zafer GÜNENDİ,¹¹ Rezzan GÜNAYDIN,¹² Gülcan GÜRER,¹³ Cahit KAÇAR,⁹ Ece KAPTANOĞLU,¹⁴ Taciser KAYA,¹² Neşe ÖLMEZ,¹⁵ Nurdan PAKER,¹⁶ Aylin REZVANİ,¹⁷ Birkan SONEL TUR,⁵ Mahmut YENER,¹⁸ Salih ÖZGÖÇMEN¹⁹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; ²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye; ³Ankara Üniversitesi Haymana Meslek Yüksekokulu, Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye; ⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁶Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye; ⁷İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye; ⁸Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye; ⁹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye; ¹⁰Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye; ¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye; ¹²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye; ¹³Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Romatoloji Bölümü, Van, Türkiye; ¹⁴Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sivas, Türkiye; ¹⁵İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye; ¹⁶İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye; ¹⁷Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ¹⁸Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye; ¹⁹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye;

Amaç: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) romatoid artrit tedavisindeki yeni gelişmeleri ve ülkemizin ekonomik koşullarını göz önünde bulundurarak, RA tedavisine yönelik ulusal tedavi önerileri geliştirmeyi amaçlamıştır ve bu amaçla, fikirlerini almak için ilgili ulusal uzmanlara danışmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu alanda deneyimli olan sekiz romatolog ve 15 fizik tedavi uzmanı TRASD'nin RA tedavisi önerilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Uzmanlar kurulu, EULAR 2010'da yer alan RA'nın sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ajanlarla (DMARD'ler) tedavi önerilerini baz alarak, uzman görüşlerinin de yer aldığı bir "Türkiye RA Tedavi Önerileri" oluşturulmasını planlamıştır. Toplantının ardından, Medline, Cochrane, Embase ve Türk Tıp Dizini veritabanlarında farmakolojik tedavi önerileri için 2009 ile 2010 yılları arasında, non-farmakolojik tedaviler için ise 2007 ile 2010 yılları arasında kapsayan aramalar gerçekleştirilerek sistematik bir literatür taraması yürütülmüştür. Bu işlem EULAR 2010 önerilerine dahil edilen çalışmalara ilave olarak yapılmıştır. Tüm makaleler değerlendirilerek, içerikler özetlenmiştir, kanıt seviyeleri belirlenmiş ve Delphi işlemi başlatılmıştır.

Bulgular: Beş ana prensip ve bir non-farmakolojik tedavi yöntemiyle birlikte 16 genel öneri sıralanmıştır. Tüm öneriler konusunda uzlaşıya varılmıştır ve önerilerin kuvvet seviyeleri oylanmıştır.

Sonuç: Türkiye'deki RA tedavisine yönelik öneriler oluşturulmuştur. Bu ulusal önerilerin fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlarına (fizyatri uzmanlarına) romatologlara ve aile hekimlerine yönelik bir kılavuz olarak işlev görmesi amaçlanmış ve önerilerin düzenli şekilde güncellenmesi planlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kılavuzlar; romatoid artrit; tedavi.

Objectives: Taking new developments in the management of rheumatoid arthritis (RA) and the economic conditions of our country into account, the Turkish League Against Rheumatism (TLAR) aimed to develop national treatment recommendations for the management of RA; thus, they consulted with national experts for their opinions.

Materials and methods: Eight rheumatologists and 15 physiatrists experienced in the field contributed to the development of the TLAR recommendations for the management of RA. The expert committee planned to develop "Recommendations for the Management of RA in Turkey" based on EULAR 2010 recommendations for the management of RA with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in light of expert opinions. Following the meeting, a systematic literature review was performed by searching the Medline, Cochrane, Embase, and Turkish Medical Index databases between 2009 and 2010 for pharmacological treatment recommendations and between 2007 and 2010 for non-pharmacological treatment recommendations. This was done in addition to the studies included in the EULAR 2010 recommendations. All articles were examined, their contents were summarized, their levels of evidence were determined, and the Delphi process was initiated.

Results: Sixteen general recommendations were listed along with five main principles and one non-pharmacological treatment method. A consensus was reached for all recommendations, and their strength levels were voted upon.

Conclusion: Recommendations were formed for the management of RA in Turkey. These national recommendations are intended to guide physical medicine and rehabilitation specialists (physiatrists), rheumatologists, and family physicians and should be regularly updated.

Key words: Guidelines; rheumatoid arthritis; treatment.

Romatoid artrit (RA) tedavisi henüz tam bir hastalık iyileşmesinin sağlanamadığı ancak hastalık remisyonu beklentisinin hedeflendiği bir tedavi stratejileri yaklaşımıdır. Romatoid artrit tedavisindeki çeşitlilik ve hastaya özgü tedavilerin planlanma gerekliliği, konuyla ilgili hekimlerin; bilgi, deneyim ve yaratıcılıklarını kullanarak hazırladıkları tedavi planını bir eser niteliğine dönüştürmektedir.

Bugüne kadar RA tedavisinde yol gösterici nitelikte pek çok öneri ve çalışma yapılmıştır. Önemli romatolojik hastalıklarla ilgilenen otoriteler uluslararası nitelikte önerilerini yayınlamışlardır. Bu öneriler kanıta dayalı tıp bağlamında tüm ülkeler için yol gösterici olma niteliği taşırlar. Romatoid artrit tedavisi planlanırken bu öneriler tedavinin temel çekirdeğini oluşturmakla birlikte ülkelerin konumu, o konumdaki romatoid artritli hastaların özellikleri, yaşam tarzları ve çevre faktörleri, ayrıca o ülkedeki sağlık sisteminin işleyişi ülkeye ait kendi tedavi planlarını modifiye etme gereksinimini doğurmaktadır.

Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Türkiye’de Romatoloji alanında oluşturduğu çalışma grupları ile bilimsel projeler üreten ve RA ve ankilozan spondilit (AS) kayıt sistemleri ile adını duyuran Avrupa Romatizma Birliği’nin (EULAR) bilimsel üyesi olan bir dernektir. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), ülkemiz koşullarını da dikkate alarak RA tedavisinde uluslararası önerilerin baz alındığı, kanıta dayalı bilgilerin ışığında uzman görüşlerinin de yer aldığı bir “Türkiye Romatoid Artrit Tedavi Önerileri” oluşturulmasını planlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

TRASD Nisan 2010 tarihinde RA tedavisinde önerilerin oluşmasında görev alacak danışmanları belirlemek üzere üyelerine e-mail göndererek bilgilendirme yapmış ve ilgilenenlerin RA konusunda yeterli deneyim, bilgi, beceri ve bilimsel yayınlarını belirttikleri bir formu doldurmalarını istemiştir. Daha sonra bu formlar değerlendirilerek bir “Danışmanlar Kurulu” oluşturulmuştur. Proje sorumlusu belirlenmiş ve proje sorumlusu ile yardımcıların üç kişiden oluşmasına bu kişilerin organizasyonun düzenlenmesi, e-mail ağının oluşturulması ve makalenin yazılmasından sorumlu olmalarına ancak öneri oluşturulmasında yer almamalarına karar verilmiştir. Bu projede sekiz Romatoloji uzmanı, 15 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) uzmanı ve bir FTR asistanı olmak üzere toplam 24 kişi görev almıştır.

2 Temmuz 2010 tarihinde ilk toplantı Ankara’da yapılmış ve RA danışmanları bu toplantıya davet edil-

miştir. Toplantıda: Bu projenin amacı ve oluşturulacak öneriler için hedef kitlenin belirlenmesi, son yıllarda literatürde yer alan bu konuyla ilgili öneri ve rehberlerin gözden geçirilmesi, aralarından temel alınacak ve adapte edilecek rehberlerin/önerilerin seçilmesi, öneri başlıklarının veya olması gereken öneri sayısının belirlenmesi ve yöntem üzerinde konsensus sağlanması konuları yer almıştır.

Bu önerilerin oluşturulmasındaki temel amacın RA tedavisindeki gelişmelerin ve ekonomik yönünün kanıta dayalı tıp çerçevesinde gözden geçirilerek ve konuyla ilgili uzmanların görüşleri alınarak bir Türkiye RA tedavi algoritması oluşturulması ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarına, romatologlara ve aile hekimlerine bu klavuzla yol gösterilmesi olduğu kabul edilmiştir.

Toplantı öncesi özellikle mevcut yeni rehberler ve bu rehberlerde yer alan öneriler toplantıda sunulmak üzere literatür eşliğinde hazırlanmıştır. Toplantıda sunulan her bir rehberde yer alan öneriler değerlendirilmiş ve seçilecek öneriler klavuzunun, ülkemiz şartlarına ve yeni kanıtlara göre modifiye edilebilmesi, ya da yeni önerilerin oluşturulabilmesine olanak tanınması hedeflenmiştir. Oluşturulacak “Romatoid Artrit Tedavisinde Türkiye Önerileri”nin sunuma ve yayına hazır hale getirilerek konuyla ilgili hekimlerin bu önerilere kolaylıkla ulaşabilmelerinin sağlanması karara bağlanmıştır.

Toplantıda RA tedavisi ile ilgili son yıllar içinde yazılmış dört makale ve içerdikleri öneriler danışmanlar kuruluna sunulmuştur. 1-EULAR recommendations for the management of RA with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs-2010,^[1] 2-Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force-2010,^[2] 3-ACR 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic DMARD’s in RA-2008.^[3] 4- Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases-2009.^[4] Sonuncu makale daha önce alınmış kararların güncellenmesi şeklindedir. Yirmi üç ülkeden katılımcılarla gerçekleştirilmiş ve sadece RA değil, psöriatik artrit ve AS için de konsensus sonuçlarını içermektedir. Romatoid artrit tedavisi için sadece biyolojik ajanları ve yan etkilerini içerdiği, RA tedavisini tüm olarak ele almadığı için bu makalenin projemizde sadece önerilerin oluşturulmasında faydalanılmasına karar verilmiştir.^[4] Üçüncü sırada yer alan makale American Collage of Rheumatology (ACR) 2008 önerilerini içermektedir. Bu makalede ilaçların tek tek üzerinden gidilerek öneriler verilmektedir. Öneriler ayrıca

biyolojiklerin güvenlik verilerini de içermektedir. Öneri sayısının olmaması, belli yıllarda güncelleme yapılması ve en son güncelleme tarihinin biraz eski olması nedeniyle bu makalenin de çalışmamızda temel alınmaması ama kaynak olarak faydalanılması uygun görülmüştür. İkinci sırada yer alan makale uluslararası çalışma gücünün tedavi önerilerini içermektedir. Makale dünyanın değişik yerlerinden 60'dan fazla romatolog'un ve bir hastanın katılımı ile Delphi benzeri bir prosedür uygulanarak hazırlanmıştır. Hedefe yönelik tedavi için dört ana prensip ve 10 öneri geliştirilmiştir. Tedavi hedefi olarak remisyon, uzun süreli hastalarda bir alternatif olarak, düşük hastalık aktivitesi benimsenmiştir. Öneriler hastaya yaklaşım, tedavi hedefi ve bu hedefe ulaşmak için yapılması gereken işlemleri içermektedir. İlaç adları ve algoritması öneriler içinde yer almaktadır. Bu makalenin önerilerin oluşturulmasında önemli olduğu ancak ilaçların yer aldığı bir kullanım algoritmasının hekimlerimize yol göstermek açısından daha uygun olacağı fikri benimsenmiştir. Son olarak EULAR'ın RA tedavisinde sentetik ve biyolojik hastalığı modifiye edici ilaç önerileri sunulmuş ve temel makale olarak kabul edilmesine karar verilmiştir. EULAR'ın önerilerinde non-farmakolojik tedavi önerilerine ilişkin bir öneri bulunmadığı vurgulanarak ülkemizde RA hastasının tedavisini üstlenen FTR hekimlerinin aynı zamanda temel ilgi alanları olan fizik tedavi, rehabilitatif yaklaşımlar ve diğer yardımcı yöntemlerin de Türkiye'de sıkça uygulandığı ve öneriler içinde mutlaka yer alması gerektiği belirtilmiştir. Oluşturulacak önerilerde beş ana prensip ve bir tanesi non-farmakolojik yöntemleri içeren 16 genel öneri oluşturulması karara bağlanmıştır. Literatür taramasına yardımcı olacak üç isim daha belirlenmiştir.

Toplantı sonrasında EULAR 2010 önerilerinde 2009 yılı ortalarına kadar sistematik literatür taraması (SLT) yapılmış olduğu için 2009-2010 yılları Medline ve Cochrane, Embase ve Türk Tıp Dizini veri bankaları RA'daki farmakolojik tedaviler için 2007-2010 arası ise nonfarmakolojik tedaviler için tarandı. Sistematik literatür taraması; meta-analizleri, sistematik derlemeleri, randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ), randomize olmayan kontrollü çalışmaları (RoKÇ) ve kayıt sistemlerinden elde edilen gözlemsel çalışmaları kapsamaktaydı. Elde edilen tüm makalelerin içerik ve yorumları özetlendi ve makalelerin kanıt değerleri belirlendi. Bu makalelerin adları ve bulundukları dergi bilgileri, tarafımızdan çıkarılan özet bilgiler ve kanıt değerleri ile Türkçe'ye çevrilmiş EULAR 2010 önerileri her bir danışmana mail yoluyla gönderildi. Danışmanlardan EULAR 2010 klavuzunu temel alarak, yeni literatür

bilgileri ve kendi uzmanlık deneyimlerini de işin içine katarak beş adet ana prensip önerisi, 15 adet farmakolojik ve bir adet nonfarmakolojik genel öneri oluşturmaları istendi. Önerilerin gücü ve kanıt değerleri için "Oxford Centre for Evidence Based Medicine"^[5] ve önerilerin oluşturulması için "Delphi tekniği" kullanıldı.^[6] Danışmanlara verilen sürenin sonunda toplam 17 adet "Ana Prensip Önerileri", 55 adet de "Genel Öneriler" elde edildi. Bu öneriler içeriklerine göre beş ana prensip ve 16 genel prensip olacak şekilde alt gruplara ayrıldı. Delphi raundlarının ilkinde tüm danışmanlara bu alt gruplara ayrılmış öneriler gönderilerek her bir ana prensibin altgruplarından bir tanesi ve her bir genel prensibin altgruplarından bir tanesini seçmeleri istendi. Round sonrasında gelen önerilerden %60 ve üzerinde kabul gören öneriler listede kaldı. Geri kalanlar öneriden çıkarıldı. Bu şekilde üç round yapıldı.

29 Nisan 2011 tarihinde 2. toplantı yine Ankara'da Danışmanlar Kurulu'nun katılımı ile gerçekleşti. Proje sorumlusu o güne kadar yapılan işlemlerin kısa bir özetini sunduktan sonra önerilerin sunumuna geçti. Her bir öneri üzerinde salondakilerin görüşleri soruldu. Görüş bildirmek isteyenler söz alarak fikirlerini söyledi. Öneride yapılan her bir değişiklik için oylama yapılarak %60'ın üzerinde oy alan öneri kabul edildi. Başka bir öneri kalmayınca öneri üzerindeki imla hataları ve ifade bozuklukları düzeltildi. Bu düzeltmeler oy birliği ile kabul edildiğinde elektronik ortamda key pad kullanılarak önerinin kabul gücü oylandı. Bu işlem her bir ana prensip ve genel öneriler için yapıldı. Böylece öneriler tamamlanmış ve Danışmanlar Kurulu'nun yaklaşık 10 ay süren görev süresi bitmiş oldu.

SONUÇLAR

Danışmanlar kurulu tarafından ikinci toplantıda son şeklini almış olan ana prensipler ve genel öneriler Tablo 1'de görülmektedir. Her bir önerinin öneri gücü ve kanıt düzeyleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Ana Prensipler

A- Romatoid artrit hastalarının tedavisinden temel olarak sorumlu olan, romatizmal hastalıklarda deneyimli uzman hekimlerdir. Ülkemiz için bu hekimler, Romatoloji ve FTR uzmanlarıdır. Pek çok ülkede romatologlar romatoid artrit tedavisinden ana sorumlu uzman hekimlerdir. Buna karşın ülkemizde romatizmal hastalıklarla çok eskiden beri FTR uzmanları ilgilenmektedir. Ülkemizde modern tıbbın hukuki çerçevesi olan 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair

Tablo 1. Romatoid artrit farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi önerileri**Ana Prensipler**

- A. Romatoid artrit hastalarının tedavisinden temel olarak sorumlu olan, romatizmal hastalıklarda deneyimli uzman hekimlerdir. Ülkemiz için bu hekimler, Romatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlarıdır.
- B. Romatoid artritli hastaların tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içermelidir. Tedavi her hasta için bireysel olarak planlanmalıdır.
- C. Romatoid artritli hastaların tedavisi mevcut şartlarda en iyi tedavi seçenekleriyle yürütülmelidir. Tedavi kararının, hasta ve ilgili uzman hekim tarafından birlikte alınması gereklidir.
- D. Romatoid artritli hastalara ve yakınlarına hastalık hakkında bilgi ve eğitim verilmeli, hastaların sosyal destek almaları sağlanmalıdır.
- E. Romatoid artrit, farmakolojik ajanların üretim ve non farmakolojik ajanların hizmet maliyetleri düşünüldüğünde pahalı bir hastalıktır. Bu durum tedaviyi uygulayan uzman hekim ve ekip tarafından dikkate alınmalı, sağlık harcamaları ve Sosyal Güvenlik Kurumlarının ülkelere göre değişebilen kriterleri de dikkate alınarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Romatoid Artrit Tedavisinde Genel Öneriler

1. Romatoid artrit tanısı konur konmaz sentetik DMARD tedavisi başlanmalıdır.
2. Her hastada mümkün olan en kısa sürede remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşıncaya kadar hastalar 1-3 ay aralıklarla sıkı bir şekilde izlenmelidir.
3. Monoterapi için seçilecek ilk sentetik DMARD MTX olmalıdır. Kontrendikasyon ya da intolerans olmadıkça hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisi kapsamında MTX'in oral ya da enjektabl formlarında gerektiğinde maksimum tolere edilebilir doza çıkılmalıdır.
4. MTX'in kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ilk tedavi stratejisinin parçası olması gereken ilaçlar Leflunomid veya Sulfasalazindir. Ilımlı hastalığı olan hastalarda antimalaryal ilaçlar kullanılabilir.
5. DMARD kullanmamış hastalarda GK ilavesi dikkate alınmaksızın, sentetik DMARD monoterapisi veya hastanın takip özelliklerine göre sentetik DMARD kombinasyon tedavileri uygulanmalıdır.
6. İnflamasyonu daha hızlı baskılamak amacıyla düşük ve orta doz GK'ler, sentetik DMARD monoterapisine veya kombinasyon terapisine ilave edilir. Kısa süreli başlangıç tedavisi olarak fayda sağlar, ancak mümkün olduğu kadar hızla azaltılmalıdır.
7. İlk DMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamadığında ve kötü prognostik faktörlerin varlığında biyolojik DMARD'ların ilave edilmesi düşünülebilir. Eğer kötü prognostik faktörler yoksa başka bir sentetik DMARD stratejisine geçilmelidir.
8. Mevcut uygulamada ilk tercih edilebilecek biyolojik DMARD'lar, TNF- α inhibitörleridir (adalimumab, etanercept, infliximab) ve MTX ile kombine kullanılmalıdır.
9. İlk TNF inhibitörünün başarısız olduğu hastalarda, başka bir TNF inhibitörü, abatacept, rituximab veya tocilizumab kullanılmalıdır.
10. Biyolojik ajan ve sentetik DMARD'lara refrakter, şiddetli RA olgularında azatiopürin, siklosporin A (veya istisnai durumlarda siklofosfamid) gibi sentetik DMARD'ların da kullanılması düşünülebilir. Ancak ciddi toksisite profilleri göz önünde bulundurulmalıdır.
11. Yoğun tedavi stratejileri kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda daha fazla kazanç sağlasa da tüm hastalar için düşünülmelidir.
12. Biyolojik DMARD, sentetik DMARD ve GK kullanan bir hasta eğer remisyonda ise, önce GK'ler azaltılarak kesilmeli, remisyonun devamı halinde biyolojik DMARD'ların azaltılması ve kesilmesi planlanmalıdır. Ancak sentetik DMARD'lara bu süreçte aynı dozda devam edilmelidir.
13. Kalıcı uzun süreli remisyon sağlanan hastalarda sentetik DMARD dozlarının ayarlanması hasta ve doktorun karşılıklı vereceği karar ile düşünülebilir.
14. Tedavi düzenlenirken; yapısal hasarın ilerlemesi, eşlik eden hastalıklar ve güvenlik konuları gibi hastalık aktivitesinden farklı faktörler de dikkate alınmalıdır.
15. Monoartritte eklem içi lokal kortikosteroid uygulamaları yapılabilir.
16. Romatoid artrit hastaya özel planlanan egzersizler, yardımcı ve adaptif cihazlar, koruyucu veya düzeltici ortezler, fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa terapisi ve hidroterapi uygulamaları non farmakolojik tedaviler olarak kullanılmalıdır.

Table 2. Ana prensiplerin ve genel önerilerin katılım güçleri

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi	Katılım düzeyi
1	1a	A	9.61±0.98
2	1b	A	9.56±0.98
3	1a	A	9.17±1.50
4	1a	A	9.83±0.38
5	1a	A	8.89±0.96
6	1a	A	9.22±1.55
7	5	D	9.67±0.59
8	1b	A	9.72±0.57
9	1b	A	9.22±1.17
10	1a	B	9.11±1.02
11	1b	B	9.50±0.86
12	3b, 1b*	B	8.78±1.86
13	4	C	9.39±0.85
14	3b	C	9.67±0.59
15	1b	C, D	8.50±2.15
16	1a** 1b†	B‡, C§	8.22±1.80

* Öneride geçen ikinci cümle; ** Öneride geçen farmakolojik modalitelerden 4. ve 5. sırada yer alanlar (fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa terapisi ve hidroterapi); ** Öneride geçen non-farmakolojik yöntemlerden egzersiz ve yardımcı adaptif cihazlar, splint ve ortezler için kanıt düzeyi; † Öneride geçen non-farmakolojik yöntemlerden fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, hidroterapi ve spa terapisi için kanıt düzeyi; ‡ Öneride geçen non-farmakolojik yöntemlerden egzersiz için öneri derecesi; § Öneride geçen non-farmakolojik yöntemlerden ortez, yardımcı cihazlar, fizik tedavi modaliteleri, hidroterapi, spa terapisi için öneri derecesi.

Kanun'un hazırlanmasının ardından yürürlüğe giren 8 Mayıs 1929 tarihli ilk uzmanlık tüzüğü Tababet ve İhtisas Vesikaları Hakkında Nizamname'sinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlık dalı (Hikemi tedavi adı ile) yer almıştır. 1961 yılında ilk kez yan dallar düzenlendiğinde sistematik çalışmaları olan FTR uzmanlarına romatolog ünvanı verilmiştir. 1983 yılında İç hastalıklarında ve FTR'de romatoloji yan dalları kurulmuştur.^[7] 1993, 2002 ve 2009 yıllarına ait Tıpta Uzmanlık Tüzüklerinde hep aynı şekilde devam etmiştir.^[8]

Sağlık Bakanlığı ve Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK) Romatoloji bilim dalını oluştururken hem FTR'nin hem de iç hastalıklarının bir yan dalı olmasına izin vermiştir. Bu durum 1986 yılından beri bu şekilde devam etmektedir. Kanıta dayalı olan bu durum RA tedavisinin romatoloji ve FTR uzmanları tarafından tedavi edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

B. Romatoid artritli hastaların tedavisi, farmakolojik ve non farmakolojik yöntemleri içermelidir. Tedavi her hasta için bireysel olarak planlanmalıdır. Romatoid artrit tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Kesin kürü mevcut olmayan bu hastalıkta farmakolojik tedaviler kadar nonfarmakolojik yaklaşımların da hastanın fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğu bilinmektedir. Hastanın hastalık aktivasyonu, fonksiyonel durumu, sosyal yaşantısı ve sağlık güvencesi gibi pek çok parametrenin dikkate

alınarak, her hasta için özel tedavi planlanması gerekliliği kabul edilmiştir.

C. Romatoid artritli hastaların tedavisi mevcut şartlarda en iyi tedavi seçenekleriyle yürütülmelidir. Tedavi kararının, hasta ve ilgili uzman hekim tarafından birlikte alınması gereklidir. Romatoid artrit uygun tedavi edilmediği takdirde yapısal hasar bırakabilen bir hastalıktır. Romatoid artrit tedavisinde son yıllarda daha etkili tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedavilerin yapısal hasarı önlediği ya da azalttığına dair bilgiler mevcuttur. Hastanın tedavisi planlanırken en iyi tedavi seçeneklerinin hastaya sunulması için özen gösterilmelidir. EULAR 2010 önerilerinin temel prensiplerinde yer alan bu madde^[1] TRASD önerilerinde de kabul edilmiştir.

D. Romatoid artritli hastalara ve yakınlarına hastalık hakkında bilgi ve eğitim verilmeli, hastaların sosyal destek almaları sağlanmalıdır. RA'da eğitsel-davranışsal eklem koruma programlarının ağrı, hastalık durumu (şiş ve hassas eklem sayısı), fonksiyonel ve psikolojik durum üzerine olumlu sonuçları olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^[9-11] Danışmanlar RA'lı hastalara eğitim verilmesinin hastalık seyri üzerinde olumlu etkilerine dikkati çekmek istemişlerdir. Hastaya multidisipliner yaklaşılmalı, başta hastanın hekimi olmak üzere hemşire, fizyoterapist, beslenme uzmanı, iş-meşguliyet terapisti, sosyal hizmet uzmanı ve psikologdan oluşan bir takım ile hasta ve yakınına hastalıkla ilgili eğitim ve destek verilmelidir.^[12]

E. Romatoid artrit, farmakolojik ajanların üretim ve non farmakolojik ajanların hizmet maliyetleri düşünüldüğünde pahalı bir hastalıktır. Bu durum tedavi eden uzman hekim ve ekip tarafından, sağlık harcamaları ve geri ödeme kurumlarının ülkelere göre değişebilen kriterleri de dikkate alınarak göz önünde bulundurulmalıdır. Romatoid artrit tedavisinde biyolojik DMARD (hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç)'ların kullanılmaya başlanması ile birlikte ilaç tedavisi maliyetinde artış olmuştur. Ülkelerin sağlık otoriteleri bu ilaçların kullanımında geri ödemeler konusunda farklı kurallar ve insiyatifler geliştirmişlerdir. Ülkemizde de yıllar içinde bu ilaç bedellerinin geri ödemesinin zorlaştırılması yönünde bir değişim olmuştur. Oysa ki daha etkili ilaçları ve uygun tedavi stratejilerini rahatlıkla kullanan ülkelere bile hastalık süresi uzadıkça hastalık izni ve sakatlık ödemeleri artmaktadır.^[13] Bu nedenle daha etkili olan biyolojik DMARD'ların kullanımının kısıtlandığı ülkemizde konuyla ilgili olarak danışmanlar kurulu EULAR'ın önerilerinde de belirtildiği gibi^[1] özellikle yetersiz tedavi edildiğinde RA'nın direkt ve indirekt maliyet hesaplarının çok yüksek olduğuna dikkati çekmek istemektedir.

Genel Öneriler

1. Romatoid artrit tanısı konur konmaz sentetik DMARD tedavisi başlanmalıdır. Romatoid artrit disabilite ve erken ölüm riski olan bir hastalıktır. Romatoid artrit farmakolojik tedavisinde temel yaklaşım, eklem hasarına neden olabilecek sinovitin olabildiğince erken önlenmesidir. DMARD tedavisinin hastalığın başlangıcından hemen sonra başlamasının daha geç başlanmasına göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir.^[14] Sentetik DMARD'ların semptomları, artiküler bulguları ve fiziksel fonksiyonu düzelttiği ve radyolojik progresyonu geriletmediği bilinmektedir.^[15-17] Biyolojik DMARD'ların da erken tedavide etkinlikleri bilinmekle birlikte kullanım maliyetlerinin daha yüksek olması ilk tercih edilen DMARD'ların sentetik DMARD'lar olmasına neden olmaktadır. Romatoid artrit tedavi önerilerinin yer aldığı pek çok makalede (EULAR, ACR, İsveç, gibi) RA tanısı konur konmaz bir sentetik DMARD başlanmasının gerekliliği vurgulanmaktadır.^[1,3,18] Danışmanlar kurulumuz da oy birliği ile bu görüşe katılmışlardır.

2. Her hastada mümkün olan en kısa sürede remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşınca kadar hastalar 1-3 ay aralıklarla sıkı bir şekilde izlenmelidir. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda karşılanmamış bir tedavi gereksinimi olduğu ve hastalık aktivitesinin

daha çok orta aktivitede yoğunlaştığı gösterilmiştir.^[19] Oysa ki yüksek aktivite ve kalıcı bir şekilde orta aktivitede seyreden DAS28 değerleri önemli ölçüde fonksiyonel bozulma ile birlikte. Düşük aktivite durumunda bile daha az olmakla birlikte fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir.^[20] Bu nedenle ilk hedef remisyona ulaşmaktır. Remisyona ulaşamayan durumlarda düşük hastalık aktivitesi de kabul edilebilir bir hedeftir. Bu hedefe ulaşabilmek için hastaların sıkı bir şekilde kontrolde tutulmalarının etkinliği FIN-RACo (FINish Rheumatoid Arthritis Combination therapy), TICORA (Effect of a treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis), BeST (Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis) ve CAMERA (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) çalışmalarında ortaya konmuştur.^[21-24] CAMERA çalışması ayrıca objektif bilgisayar programı modeliyle her ay değerlendirme yapılmasının bu alandaki önemini vurgulamıştır.

3. Monoterapi için seçilecek ilk sentetik DMARD metotreksat (MTX) olmalıdır. Kontrendikasyon ya da intolerans olmadıkça hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisi kapsamında MTX'in oral ya da enjektabl formlarında gerektiğinde maksimum tolere edilebilen doza çıkılmalıdır. MTX, DMARD'lar arasında en etkili olanıdır ve hastalığın en kısa sürede kontrol altına alınabilmesi için de ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir.^[25-27] Yüksek aktiviteli hastalarda MTX kullanımı diğer DMARD kullanımlarından daha fazla bulunmuştur.^[27] Etkinlik ve toksisite oranı değerlendirildiğinde MTX'in monoterapi olarak kullanımının kombine kullanıma kadar üstün olduğu ve hastalığın radyolojik progresyonunu geriletmediği gösterilmiştir.^[28,29] MTX aynı zamanda DMARD'larla ve biyolojik ajanlarla da en sık kombine kullanılan ilaçtır. DMARD kombinasyonu genellikle MTX monoterapisine etkisizlik durumunda ikinci adım olarak kullanılmaktadır.^[30] MTX'in parenteral altın ve diğer DMARD'larla kombine kullanımında etkinliğin arttığı ve yan etki profilinin de çok etkilenmediği gözlenmiştir.^[31] Kullanım şekli oral ve subkutan olabilmektedir.^[32] Ülkemiz geri ödeme koşullarında RA'da ilk kullanımı oral olmak zorundadır. Oral kullanımı tolere edilemediği takdirde subkutan formları kullanılabilir. Subkutan kullanımı oral kullanımına göre etkinlik ve yan etki açısından daha üstün bulunmuştur.^[25] Metotreksat 7.5-30 mg haftalık dozlarda kullanılmasına rağmen en sık kullanımı 7.5-25 mg/hafta şeklindedir. Anti-tümör nekroz faktör (Anti TNF) ilaçlar ve diğer biyolojik ajanlarla

birlikte kullanımında etkinliği artmaktadır.^[33,34] Bu nedenle biyolojik DMARD'ların pek çoğu ile kombine kullanımı FDA tarafından önerilmiştir. Ayrıca biyolojik ajanlarla kombine kullanımında o ilaca ait otoantikör oluşumunu da azaltmaktadır.^[35]

4. MTX'in kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ilk tedavi stratejisinin parçası olması gereken ilaçlar Leflunomide veya Sulfasalazine'dir. Hastalığı ılımlı olan olgularda antimalaryal ilaçlar kullanılabilir. Leflunomide sıklıkla MTX'den sonra ilk seçenek DMARD olarak kullanılır.^[36] Romatoid artritli hastaların tedavisinde monoterapi veya MTX ile kombinasyonda etkilidir ve iyi tolere edilir.^[37] RA tedavisinde MTX ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahiptir, etkinliği biyolojik ilaçlarla kombine kullanımında da gösterilmiş ve güvenliği düzenli kontroller ile birlikte ispatlanmıştır. Rituximab ile kullanımının MTX/Rituximab kullanımına göre olası üstün olduğunu gösterir yeni bir veri de vardır.^[36] Radyolojik progresyonu plaseboya göre azalttığı ancak MTX ve sulfasalazine göre bir fark göstermediği bildirilmiştir.^[38,39] Leflunomide kullanan hastaların fonksiyonlarında ve sağlık değerlendirme anket (HAQ; Health Assessment Questionnaire) değerlerinde plaseboya göre anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.^[40] Bir başka çalışmada da MTX, Leflunomide ve sulfasalazin ile fiziksel fonksiyonlarda düzelmeye sağlandığı ve bunun 24 ay devam ettiği belirlenmiştir.^[41] Sulfasalazin plasebo kontrollü çalışmalarda RA'da etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır.^[42-44] Sulfalazinin, değişik klinik çalışmalarda penisillamin, hidroksiklorokin (HK), veya oral ya da parenteral altına benzer şekilde hastalık parametrelerinde düzelmeye yaptığı^[45] ve karşılaştırmalı meta analiz çalışmalarında daha etkili DMARD'lar arasında yer aldığı gösterilmiştir.^[46] Sulfasalazin kullanımı RA'da radyolojik progresyonu da yavaşlatmaktadır.^[47] Klorokin (K) ve hidroksiklorokin RA tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Hidroksiklorokin, K ile karşılaştırıldığında daha az toksik olduğu için etkinliğinin daha az olmasına rağmen RA'da daha fazla tercih edilmektedir.^[48] Hidroksiklorokin, plasebo ile HK'nin karşılaştırıldığı dört çalışmayı değerlendiren bir sistematik analizde plaseboya göre RA'da etkili bulunmuştur. Etkinliğinin orta düzeyde olduğu, ancak düşük toksisite profili ile RA tedavisinde düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[49] Kombinasyon tedavilerinde sık olarak kullanılan bir ilaçtır ve başarılı sonuçları vardır.^[50] Ülkemizde HK özellikle hafif aktivite gösteren, kötü prognoz kriterlerine sahip olmayan RA'lı hastalarda ilk basamakta tercih edilmektedir. Oral ve parenteral altın EULAR öneri-

lerinde yer almasına rağmen^[1] MTX'in yaygın kullanımını nedeniyle ülkemizde pek kullanılmayan bir ilaç olduğu için danışmanlar kurulu tarafından önerilere dahil edilmemiştir.

5. DMARD kullanmamış hastalarda glukokortikosteroid (GK) ilavesi dikkate alınmaksızın, sentetik DMARD monoterapisi veya hastanın takip özelliklerine göre sentetik DMARD kombinasyon tedavileri uygulanmalıdır. DMARD monoterapi uygulamalarının plaseboya göre daha üstün olduğu, kombine DMARD tedavilerinin de monoterapiye oranla daha başarılı sonuçlar verdiği pek çok klinik çalışmada ispatlanmıştır. Hatta steroidle birlikte olsun ya da olmasın kombinasyon tedavilerinin monoterapiye göre daha düşük maliyetli olduğu da gösterilmiştir.^[51] Kombinasyon tedavileri ile yapılan çalışmaların çoğunda GK'ler DMARD tedavilerine dahil edilmiştir. Boers ve ark.^[52] yaptıkları COBRA (Combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis), Hetland ve ark.^[53] yaptıkları CIMESTRA (Ciclosporine, methotrexate and steroid in rheumatoid arthritis) ve Möttönen ve ark.^[21,54] yaptıkları FIN-RACo çalışmaları bu tarzda yapılmış çalışmalardır. Glukokortikosteroid ilavesi olmadan da kombinasyon tedavilerinin faydalı olduğuna gösteren çalışmalar mevcuttur. Dougados ve ark.^[55] ile Haasgma ve ark.^[56] yaptıkları iki farklı çalışmada sulfasalazine ve MTX kombinasyonu ile single terapi karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir.^[55,56] Calguneri ve ark.^[57] yaptıkları çalışmada ise monoterapi, ikili ve üçlü kombinasyon tedavileri karşılaştırılmıştır. Üçlü tedavinin ikili tedaviye göre, ikili tedavinin de monoterapiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.^[57] Bir başka çalışmada üçlü DMARD tedavisi ile yoğun step up tedavisinin karşılaştırılması yapılmış ve hastalık aktivitesini kontrol etmede her iki tedavi şeklinin de benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur.^[58] Daha önce DMARD kullanmamış hastalarda monoterapi veya kombinasyon tedavisi başlanması konusunda verilecek kararda hastanın kötü prognoz kriterlerini taşıyıp taşımadığı önemlidir.

6. İnflamasyonu daha hızlı baskılamak amacıyla düşük ve orta doz GK'ler, sentetik DMARD monoterapisine veya kombinasyon terapisine ilave edilir. Kısa süreli başlangıç tedavisi olarak fayda sağlar, ancak mümkün olduğu kadar hızla azaltılmalıdır. RA'da GK tedavisi genelde düşük doz ve kombinasyon tedavileri içinde kullanılmaktadır. Aktif RA'da 10 mg ve altındaki GK dozu semptomları iyileştirmede oldukça etkindir. Ancak, pek çok hasta, bu ilacın uzun süre

kullanımına fonksiyonel bağımlı hale gelmektedir.^[59] “Glukokortikosteroidler in RA tedavisindeki yeri ile ilgili olarak 1962-2009 yılları arasında geniş bir makale taraması yapılarak EULAR önerileri oluşturulmuştur. Bu önerilerde GK’lerin yeni DMARD başlanmış hastalarda bir köprü tedavisi olarak kullanılmasının faydalı olduğu; sentetik DMARD’lara ilavesinin semptom, bulgular, fonksiyon ve özellikle radyolojik ilerleme dikkate alındığında yararlı olduğu; elde edilen radyografik progresyon inhibisyonunun yıllarca devam edebileceği ve kesilmesinin klinik aktivasyondan kaçınmak için çok yavaş yapılması gerektiği yer almıştır.^[60] Erken RA’da GK kullanımına ait bir başka sistematik tarama ve ayrıca uzman görüşünün yer aldığı makalede nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara etkisizlik ve aktif hastalık durumunda veya DMARD etkisi ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak düşük ve orta dozlarda limitli bir zamanda GK kullanılabileceği, klinik duruma göre doz azaltılması ve ilacın kesilmesinin hedeflenmesi gerektiği önerilmiştir.^[61] Romatoid artrit için hazırlanmış Nice klinik rehberi’nde yeni başlangıçlı ve oturmuş RA tedavisinde rutin klinik pratikte bazı hastaların GK tedavisini kestiklerinde hastalığın alevlenmesinden dolayı uzun süre, düşük doz GK kullanımına bel bağladıkları bu durumun özel bir hasta grubu için kabul edilebilir, ancak ideal bir durum olmadığı ve daima GK’in diğer DMARD ilaçlarla değiştirilmesi ve GK dozunun en düşük seviyede tutulmaya çalışılmasının gerektiği ifade edilmiştir.^[62] Glukokortikosteroid kullanımının kısa ve dozunun düşük tutulma isteğinin nedeni güvenlik endişelerinden kaynaklanmaktadır. Romatoid artritli hastalarda, çoğu düşük doz ve uzun süreli kullanımı kapsayan 14 çalışmadan elde edilen sonuca göre yan etki görülme oranı yıllık 43/100 (%95 güven aralığı; dağılım 30-55) bulunmuştur. İnflatuvar bağırsak hastalığı gibi daha yüksek dozlarda kullanılan GK tedavilerinde bu oran yılda 555/100 (%95 güven aralığı; dağılım 391-718) gibi çok daha yüksek değerlere ulaşmaktadır.^[63] Tüm bu veriler doğrultusunda uzmanlar kurulu GK’lerin düşük dozda kullanılmalarını uygun görmüştür.

7. İlk DMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamadığında ve kötü prognostik faktörlerin varlığında biyolojik DMARD’ların ilave edilmesi düşünülebilir. Eğer kötü prognostik faktörler yoksa başka bir sentetik DMARD stratejisine geçilmelidir. Erken RA’da biyolojik DMARD’lar sentetik DMARD’lar ile karşılaştırıldıklarında hastalık aktivitesi üzerinde daha hızlı bir etkiye sahiptirler ve biyolojikler monoterapi ve daha çok MTX ile kombine kullanıldıkları

rında radyolojik progresyonu daha etkili bir şekilde durdururlar. Erken RA’lı hastalarda temel radyolojik skorlama, şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve siklik peptid içeren sitrulin antikörlerin (anti-CCP; cyclic citrullinated peptide) varlığı dikkate alınarak hangi hastanın hızlı bir hastalık progresyonu ve eklem destrüksiyonu gösterebileceği tahmin edilebilir.^[64-66] AGREE (The Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate-naïve patients with Early Erosive rheumatoid arthritis) çalışması erken biyolojik + MTX kullanımının bu hastalarda biyolojiklerin daha sonra ilave edilmesine göre daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir.^[67] ERA çalışması erken RA’de etanercept ve MTX’ monoterapisini karşılaştıran ilk çalışmadır ve etanercept ile daha çabuk bir düzelme ve radyolojik ilerlemede duraklama gözlenmiştir.^[68] ASPIRE (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) çalışmasında Infliximab MTX ile kombine kullanıldığında tek başına MTX kullanımına üstün bulunmuştur.^[69] PREMIER (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) çalışması, erken, agresif RA’lı ve daha önce MTX kullanmamış hastalarda tek başlarına MTX, adalimumab ve adalimumab + MTX kombinasyonun çok merkezli, randomize çift kör karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuç: erken agresif RA’da adalimumab + MTX kombinasyonu semptom ve bulguların düzelmesinde, radyolojik progresyonun inhibisyonunda ve klinik remisyonun etkilenmesinde diğer monoteraplere üstün bulunmuştur.^[70] Bir başka çalışmada yine erken RA’lı hastalarda adalimumab+MTX kombinasyonunun MTX monoterapisine göre radyolojik progresyonu azaltmada üstün olduğu bulunmuştur.^[71] Infliximab, adalimumab, etanercept veya abatacept ile ilgili yedi kombinasyon çalışmasından yapılan bir meta-analizde remisyonu sağlamada, biyolojik ajanlarla MTX kombinasyonunun MTX monoterapisine üstün olduğu sonucuna varılmıştır.^[72] Dört farklı tedavi stratejisinin karşılaştırıldığı BeST çalışmasında da başlangıçta biyolojikle kombine edilen tedavi grubunda 1. yılın sonunda ardışık monoterapi veya step-up kombinasyon tedavilerine göre daha erken fonksiyonel düzelme ve daha az radyolojik hasar saptandığı bildirilmiştir.^[73] EULAR önerilerinde bu maddenin gerekçeleri açık bir şekilde yazılmış ve

henüz farklı tedavilerin prognostik faktörleri temel aldığı randomize kontrollü veya gözlemsel çalışmaların bulunmadığı ve bu maddenin indirekt delillerle oluşturulan uzman görüşüne dayandığı belirtilmiştir. Bu yazı hazırlandığında biz de bu özellikte yeni bir çalışmaya rastlamadık ve danışmanlar kurulumuz bu maddeyi uzman görüşü olarak aynı şekilde kabul etti.^[1]

8. Mevcut uygulamada ilk tercih edilebilecek biyolojik DMARD'lar, TNF-alfa inhibitörleridir (adalimumab, etanercept, infliximab) ve MTX ile kombine kullanılmalıdır. Tümör nekroz faktör alfa (α) orijinal olarak 1970'li yıllarda tanımlanan ve RA'nın patogeneğinde merkezi bir rol üstlenen pro-inflamatuvar bir sitokindir.^[74] RA'da klasik DMARD'lardan sonra kullanılan ilk biyolojik ajan olma özelliğini taşır. 1998 yılında Maini ve ark.^[75] yaptıkları Faz II çalışmada anti-TNF tedaviyi MTX ile ve MTX vermeden çalışmışlardır. Bu çalışma infliximab için tedavi protokolü oluşmasını sağlamıştır.^[75] Akabinde, Moreland ve ark.^[76] etanercept kullanımı ile ilgili Faz II çalışmaları yayınlanmış ve etanerceptin RA'lı hastalarda hızlı belirgin ve devam eden etkinliğe sahip güvenli bir ilaç olduğunu bildirilmiştir. ASPIRE çalışması MTX'e göre infliximabın üstünlüğünü göstermiştir.^[69] Etanercept ile hastalıkları aktif seyreden ve MTX kullanan RA'lı hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ACR 20 yanıtına ulaşma oranının etanercept ve metotreksat grubunda %70, plasebo grubunda ise %27 olduğu saptanmıştır.^[77] Tempo (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) çalışmasında ise MTX ile kombinasyon tedavisi alan hastaların hem klinik yanıt hem de radyolojik yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir.^[78] Adalimumab insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. RA'da etkinliği ARMADA (Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate) ve PREMIER çalışmaları ile araştırılmış ve monoterapi olarak MTX'den daha etkin ve MTX ile kombinasyonu ise monoterapiden daha üstün bulunmuştur.^[70,79] Bu üç anti-TNF ajanın özelliği RA'da etkinliği ve üstünlüğü ispatlanmış ve RA tedavisinde FDA tarafından onay almış ve piyasaya sürülmüş ilk ilaçlar olmasından kaynaklanmaktadır. Etkinlikleri bu güne kadar yapılan pek çok çalışmada ispatlanmıştır.^[35] Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödemesine giren ilaçlar olmaları da kullanımlarını kolaylaştırmaktadır. Henüz RA tedavisinde kullanılan diğer biyolojik ilaçların anti-TNF ile karşılaştırdıkları ve üstün-

lüklerinin gösterildiği bir çalışma yoktur. Bu nedenle danışmanlar kurulu sentetik DMARD'lardan sonra kullanılacak ilk biyolojik DMARD'ın anti-TNF ilaçlar olması gerektiğine karar vermiştir.

9. İlk TNF inhibitörünün başarısız olduğu hastalarda, başka bir TNF inhibitörü, abatacept, rituximab veya tocilizumab kullanılmalıdır. TNF bloke edici ilaçlar birbirlerinden farklı yapılarıyla, aynı hedef molekül üzerine değişik yollardan benzer etkiyi göstermektedirler.^[80] Ayrıca, molekül yapıları dışında hastaya ait genetik özellikler, ilaca karşı oluşan antikorlar, kullanım dozları ve farklı farmakokinetik özellikleri de bu ilaçların hasta üzerindeki etkinliklerinin birbirinden ayrı olmasına neden olmaktadır.^[81] TNF inhibitörlerinin başarısız olduğu durumları etki kaybı, yan etki ve diğer nedenler olarak sıralamak mümkündür. Biyolojik tedavide Fin Kayıt Sistemi'nden yapılan ROB-FIN çalışmasında 1688 kayıtlı hastada 28 aylık ortalama takipte bir biyolojiktan diğerine geçiş oranı %37 ve en etkin olduğu durumun da birinci TNF ilaca etki kaybı olduğu belirtilmiştir.^[82] Scrivo ve ark.^[83] önceden anti TNF- α kullanmamış RA'lı toplam 692 kayıtlı hastanın 37'sinde ikinci anti-TNF ilaca geçildiğini ve üç ay sonra, remisyon, düşük hastalık aktivitesi ve iyi ve orta/iyi EULAR yanıt oranlarının yükseldiğini tespit etmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalar hiç anti-TNF kullanmamış hastalarda ilacın ikinci seçenek anti-TNF kullanımına göre daha etkili olduğunu, etkisizlik veya yan etki nedeniyle başka bir anti-TNF ilaca geçildiğinde yine aynı nedenlerle ilacın kesilme riskinin arttığını göstermektedir.^[84-86] DANBIO (A nationwide registry of biological therapies in Denmark) veri bankası analizleri ise RA'lı hastaların anti-TNF ilaçlarının değiştirilmesinden fayda gördüklerini ortaya koymuştur.^[87] Rituximab ile yapılan bir meta analiz çalışmasına DMARD veya TNF blokörlere dirençli olan aktif RA hastaları dahil edilmiş ve ACR 20-50-70 yanıtları değerlendirilmiştir. MTX ile kombine verilen rituximab tedavisi sonucunda yan etki oranı düşük ve dirençli olgularda klinik olarak etkin bulunmuştur.^[88] Rituximab ile ilişkili konsensus raporunda bu ilacın MTX ile birlikte diğer biyolojilere dirençli olgularda özellikle seropozitif RA'da etkin olduğu ve optimal doz için yeterli veri olmadığı bildirilmiştir.^[89] Schiff ve Bessette^[90] da MTX'e yetersiz yanıt veren biyolojik DMARD naif aktif RA hastalarında bir başka ajan olan abatacept ile birlikte MTX kombinasyonu kullanmış ve radyolojik progresyonla birlikte klinik yanıttada önemli düzeltilmeler olduğunu göstermişlerdir.^[91] Benzer şekilde TNF blokörlere dirençli olgularda tocilizumab

(TCZ) tedavisi ile DAS28 skorunun ve klinik yanıtın düzeldiği gösterilmiştir.^[92] Tocilizumab, DAS28 takibi, EULAR remisyon kriterleri gözönüne alınarak değerlendirildiğinde diğer TNF blokörlerine dirençli olgularda tek başına ya da MTX ile kombine kullanıldığında klinik olarak etkin ve güvenilir bulunmuştur. 96. Romatoid artrit tedavisinde TCZ kullanımının yapıldığı Cochrane çalışmasında radyolojik progresyonu geciktirdiği, özellikle MTX gibi DMARD ve bazı olgularda da anti-TNF biyolojiklere yanıt alınamayan aktif RA'lı olgularda kullanılabileceği ancak yan etki açısından çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir.^[93] RA tedavisinde anti-TNF ilaçlarla başlayan biyolojik tedaviler yeni ilaçların bu hastalıktaki tedavi başarılarıyla yıllar içinde yelpazesini genişletmiştir. Bugün için rituximab, abatacept ve tocilizumab da RA tedavisinde etkinliğini ispatlamıştır.

**10. Biyolojik ajan ve sentetik DMARD'lara ref-
rakter, şiddetli RA olgularında azatiopürin, siklosporin A (veya istisnai durumlarda siklofosfamid)
gibi sentetik DMARD'ların da kullanılması düşün-
ülebilir. Ancak ciddi toksisite profilleri göz önünde
bulundurulmalıdır.** Romatoid artrit tedavisinde ilk tercih olan sentetik DMARD'lara karşı intolerans ya da etkisizlik söz konusudur. Bu durumda biyolojik ajanlar tercih edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TNF blokörü kullanan olgularda da tedavi ile etkisizlik olduğu, direnç gelişebileceği gösterilmiştir.^[94,95] Bu koşullarda tercih edilebilecek sentetik ilaçlar arasında siklosporin-A (CsA) yer alabilmektedir. Siklosporin esas olarak T hücreler üzerine etkili olmaktadır. Siklosporin-A, IL-2 salınımını ve dolayısı ile T hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir.^[96,97] Daha önce yapılan çalışmalarda düşük dozlarda CsA'nın, RA'lı hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir. Özellikle MTX tedavisine dirençli olan şiddetli RA'da MTX kombinasyonu ile olumlu sonuçlar alınmıştır.^[98,99] Newsome^[100] tarafından 2002 yılında CsA kullanım rehberi güncellenmiş ve dirençli RA olgularında monoterapi olarak kullanımının etkin olduğu bildirilmiştir. Siklosporin-A ile plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda CsA kullanımını ile radyolojik progresyonda yavaşlama olduğu gösterilmiştir.^[101] CsA monoterapinin CsA ile MTX kombinasyonu ile yapılan çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada kombinasyon tedavisinin klinik olarak monoterapi kadar etkili olduğunu ve radyolojik progresyonu daha fazla yavaşlattığı bildirilmiştir.^[102] Başka bir çalışmada erken RA'lı olgularda CsA monoterapisinin etkinliği ile CsA ve MTX kombinasyonu ve CsA ve hidroksiklorakin kombinasyonları karşı-

laştırılmıştır. Siklosporin-A ve MTX kombinasyonu ACR 50 yanıtında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, radyolojik progresyon üzerinde de olumlu bulunmuştur.^[103] Shah ve ark.^[104] CsA kullanımının RA'lı hastalardaki etkinliği ve güvenilirlik profilini araştırmışlar ve diğer DMARD'lara yanıt vermeyen hastalarda CsA ile klinik düzelme olduğunu saptamışlardır. Klinik iyileşmeye, radyolojik progresyonda yavaşlama da eşlik etmektedir. Toler edileme oranları diğer çalışmalara karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında şiddetli, aktif RA olgularında CsA kullanımının klinik bulgular üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.^[105] Ancak CsA ile yapılan tüm çalışmalardaki ortak yön bu tedavi protokolü ile hipertansiyon ve nefrotoksite başta olmak üzere oluşabilecek diğer yan etkiler açısından dikkatli olunma gerekliliğidir. Dirençli olgularda kullanılabilecek diğer ilaç azotiyopürindir (AZT). Azotiyopürin T-lenfositleri üzerine immünsüpresif etki yapan purin analogudur, DNA sentez inhibisyonu yapar. RA tedavisinde kullanımı ile ilişki çalışmalar mevcut olup özellikle vaskülit tablolarında etkindir.^[106] Bu konuda yapılan çalışmalar daha çok küçük çalışma gruplarını içermekte olup AZT'nin kullanımı; ciddi toksisitesi nedeniyle RA tedavisinde öncelikle yer almamaktadır.^[99,106] Radyolojik progresyon üzerine olan yetkinliği için yeterli veri yoktur. Bu konuda yapılan çalışmalarda toksisite nedeniyle kullanımı daha çok dirençli, şiddetli RA olgularıyla sınırlı kalmaktadır.^[107]

Antineoplastik bir ajan olan siklofosfamidin RA kullanımı ile plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda hassas ve şiş eklem sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak şiddetli toksite nedeniyle kullanımının fayda-zarar ilişkisi göz önüne alınarak kullanılması önerilmektedir.^[108]

11. Yoğun tedavi stratejileri kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda daha fazla fayda sağlasa da, tüm hastalar için düşünülmelidir. Romatoid artritte prognostik faktörler olarak bilinen radyolojik skrolama, şiş eklem sayısı, ESH, CRP ve anti-CCP düzeylerinde başlangıçta yüksek değerlerin bulunması, kadın cinsiyet, fonksiyonel durumun bozukluğu gibi durumlar hastalığın hızlı ilerleyip daha yıkıcı olacağını düşündürülebilir. Bu hastalarda başlangıçtan itibaren yoğun tedavi stratejilerinin uygulanması önerilmektedir.^[1] Yoğun tedavi stratejileri denince, DMARD ilaçların anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılması, akla gelmektedir. Bu kombinasyonlar yüksek hastalık aktivitesi olan veya progresif yapısal hasarı bulunan ve DMARD'lara yanıt vermeyen hastalarda tercih

edilmektedir.^[109] Ancak DMARD ilaçların birbirleri veya düşük-orta doz steroidlerle birlikte kullanımı ya da sıkı kontrol ve hızlı ilaç değişikliği de yoğun tedaviler olarak kabul edilmektedir.^[1] RA tedavisinde ana hedefler erken tanı ve erken agresif tedavi başlanması ile eklem hasarının ve geri dönüşsüz disabilitenin engellenmesidir. Yapılan çalışmalar Anti-TNF ajanların MTX veya leflunamid gibi DMARD'larla beraber kullanımının remisyon oranlarını artırdığı ve eklem yıkımı ile hastalık aktivitesini azalttığını göstermektedir.^[110] Kauppi ve ark.nın^[111] çalışmasında yoğun DMARD tedavilerinin morbidite ve mortalitede önemli olan atlantoaksiyal subluksasyon gibi komplikasyonları da önleyebileceği bildirilmiştir. Yine sentetik DMARD'lar ile GK'lerin kombinasyonunun anti-TNF ve DMARD kombinasyonu kadar etkili olabileceği bildirilmiştir.^[112-115] Kortikosteroidlerin köprü tedavisi olarak DMARD'larla birlikte kullanımının radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (kanıt düzeyi IA).^[116,117] Erken RA'da steroidlerle beraber kombine DMARD tedavilerinin yapısal hasarı ve disabiliteyi artırarak yaşam kalitesini iyileştirdiği vurgulanmaktadır.^[117] İkili veya üçlü DMARD kombinasyonları, kötü prognostik faktörlere sahip orta-yüksek hastalık aktivitesi bulunan hastalarda önerilmektedir. Bunlardan MTX + HCQ ve MTX + LEF uzun süredir hastalığı bulunmayanlarda prognostik faktörlerden bağımsız olarak da önerilmektedir. MTX + SLZ hastalık süresi ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak hastalığı aktif olanlarda önerilmektedir. MTX + SLZ + HCQ gibi üçlü DMARD kombinasyonları ise, hastalık süresini önemsemeden aktif hastalığı olan ve kötü prognostik faktörleri bulunan tüm hastalarda tavsiye edilmektedir.^[3,58,59,118]

Yapılan bazı çalışmalarda remisyonda olan hastalarda bile power Doppler görüntüleme yöntemiyle sinovitin devam ettiği bildirilmiştir.^[119] Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda biyolojiklerin klinik olarak sentetik DMARD'lardan daha etkili olduğunu kesin olarak nitelendirmenin doğru olmayacağı ileri sürülmektedir.^[120] Bu açıdan bakıldığında yoğun tedavi olarak nitelendirebileceğimiz kortikosteroidlerle birlikte ikili veya üçlü DMARD kullanımı ya da DMARD'la beraber anti TNF ajan kullanımının tüm aktif veya fırsat penceresi dönemindeki hastalarda uygulanması önerilmektedir.^[121] Metotreksat ile yapılan çalışmalarda monoterapi olarak MTX'e yanıt vermeyenlerde, sonradan DMARD eklenmesinin hastalık progresyonunu geriletmediği gösterilmiştir.^[122] Finlandiya veritabanına kayıtlı RA hastalarının tedavileri ile ilgili FINRACo ve BeST

çalışmalarında erken dönemde başlanan DMARD kombinasyon tedavilerinin, tek başına DMARD tedavilerine göre, düşük hastalık aktivitesi ve remisyonu sağlamada daha etkili olduğu ve bu etkinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir.^[123,124] Hollanda veritabanında yapılan CAMERA çalışmasında ise ayda bir kontrole çağrılan ve yoğun tedavi verilen RA'lı hastalarda remisyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[24] Ferracioli ve ark.^[125] ile Verschueren ve ark.nın^[126] yaptıkları çalışmalarda yoğun tedavilerin daha etkili ve daha hızlı klinik yanıtlarla birlikte olduğu bildirilmiştir. Yine Donahue ve ark.nın^[127] yaptıkları bir çalışmada kombine DMARD tedavilerinin daha etkili olduğu ancak yan etkilerin iyi takip edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir. ACR 2008 biyolojik ve biyolojik olmayan DMARD kullanım kılavuzuna göre de ikili (MTX + HCQ veya MTX + LEF veya HCQ + SLZ) kombinasyonlar; orta veya yüksek hastalık aktivitesinde prognostik faktörlerden bağımsız olarak RA'lı hastalarda önerilmektedir (kanıt düzeyi B). Yine aynı kılavuzda (MTX + SLZ + HCQ) yüksek hastalık aktivitesinde prognostik faktörler dikkate alınmadan önerilmektedir (kanıt düzeyi C).^[3] Ancak literatürdeki çalışmaları dikkate alarak DMARD ve anti-TNF kombinasyonunun, etkinlik/maliyet açısından daha dirençli hastalara saklanması gerektiği vurgulanmaktadır. Zaten ülkemizdeki geri ödeme sistemi erken dönemde bu kombinasyon tedavisini onaylamamaktadır. Bunun dışında kortikosteroidlerle beraber çoklu DMARD kullanımı gibi yoğun tedaviler, erken agresif tedavi çerçevesinde, hastalık aktivitesi yüksek olan tüm hastalarda hastanın prognostik faktörleri dikkate alınmadan düşünülmelidir.^[1] Uzmanlar kurulumuz da tüm bunları dikkate alarak bu öneriyi 9.5/10 olarak desteklemektedir.

12. Biyolojik DMARD, sentetik DMARD ve GK kullanan bir hasta remisyonda ise önce GK'ler azaltılarak kesilmeli, remisyonun devamı halinde biyolojik DMARD'ların azaltılması ve kesilmesi planlanmalıdır. Ancak sentetik DMARD'lara bu süreçte aynı dozda devam edilmelidir. Güncel literatür bilgilerine göre remisyona giren hastalarda ilaç tedavilerine nasıl devam edileceği, ilaçların kesilmesi ile ilgili kesin görüşler mevcut değildir. RA'da steroid tedavisi ile ilgili kılavuzlarda, osteoporoz, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından oldukça riskli olan steroidlerin yan etkilerin iyi takip edilmesi, hastalık aktivasyonunun gerilemesiyle, en kısa sürede azaltılması ve kesilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.^[66,128] Ancak steroid dozunun azaltılması ve kesilmesinin ne şekilde yapılacağı ile ilgili detaylı çalışma sonuçları literatürde yer

almamaktadır.^[128] Yapılan meta analizlerde DMARD tedavilerinin remisyona giren hastalarda kesilmesi veya dozlarının azaltılmasının, hastalık aktivitesinde artış riski ve hastalık gidişatının bozulması ile birlikte olduğu bildirilmektedir (kanıt düzeyi IA).^[129] Yakın zamanda yayınlanan BeST çalışmasının son verilerine göre ise remisyonda iken DMARD ilaçları azaltılan RA'lı hastaların %46'sında relaps nedeniyle tekrar DMARD başlanması gerektiği, ancak sıkı takip ile ilaçsız dönemde bu hastalarda radyolojik progresyonun tespit edilmediği bildirilmektedir (kanıt düzeyi IB).^[130] İlerlemiş RA'lı hastalarda DMARD kombinasyon tedavileri ile remisyonda elde edilmişse ilaçlara ve dozlarına aynı şekilde devam edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yoğun tedavi ve sıkı kontrol uygulanan hastalarda doz azaltımı ve ilaç kesilmesi gibi modifikasyonların yapılabileceği ancak bu konuda kanıta dayalı veriler olmadığı için, bunun önerilmediği bildirilmektedir.^[131,132] Bu konuda dikkate alınması gereken en önemli nokta remisyonda bulunma süresidir. Persistan remisyonda yani en az 12 ay remisyonda devam etmesi durumunda sentetik veya biyolojik DMARD dozlarında azaltma yapılabilir. Ancak öncelikle yan etkiler açısından daha riskli olan kortikosteroidlerin kesilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.^[1] Altıncı maddede bu durum daha detaylı tartışılmıştır. Daha sonra biyolojik ajanlarda, yavaşça, uygulama sıklıklarını azaltarak doz azaltımının yapılması ve ilaçların kesilmesi düşünülmelidir. BeST çalışmasının beş yıllık sonuçlarına göre erken dönemde biyolojik ajan kullanımıyla hastaların %48'inde remisyona sağlandığı ve %19'unda bu remisyonda halinin biyolojik ajanın kesilmesinden sonra devam ettiği bildirilmektedir.^[133] BeST çalışmasının başka bir kolunda ise, infliximab kullanan hastalarda altı aydır devam eden düşük hastalık aktivitesi nedeniyle biyolojik ajan kesilmiş ve yaklaşık %52 hastada remisyonda devam ettiği gözlenmiştir. Hastalığı aktifleşen hastalarda infliximab tedavisine tekrar başlanması ile %84 hastada düşük hastalık aktivitesine tekrar ulaşılmış ve bu dönemlerde radyolojik progresyonun artmadığı belirlenmiştir.^[132] Remisyona giren hastalarda biyolojik ajan doz aralığının ne şekilde artırılması veya bu ilaçların ne şekilde kesilmesi ile ilgili literatürde kesin bilgiler yoktur. Ancak önemli olan biyolojik ajan uygulamalarında doz sıklığını azaltırken, hastalığın aktifleşmemesi için DMARD tedavilerine aynı dozda devam edilmesi ve hastanın takiplerinin sık olarak yapılmasıdır.^[1,133] Bilim kurulumuz yukarıdaki noktaları dikkate alarak bu öneriyi 8.78/10 olarak desteklemektedir.

13. Kalıcı uzun süreli remisyona sağlanan hastalarda sentetik DMARD dozlarının ayarlanması hasta ve doktorun karşılıklı vereceği karar ile düşünülebilir. Bir önceki öneride tartışıldığı gibi, uzun süreli remisyonda olan ve kombine tedaviler altındaki hastalarda kortikosteroid ve biyolojik ajanların kesilmesinden sonra, DMARD dozları; hasta özellikleri, istekleri, kullanım detayları dikkate alınarak yeniden düzenlenebilir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmanın sonucuna göre remisyona devam eden hastalarda DMARD'ların kesilmesi ile yarıya yakın hastada alevlenme olduğu ve tekrar DMARD ilaçlara başlandığı bildirilmektedir. Ancak sıkı takip ile hastalık alevlenmesi erken tespit edilirse ve DMARD'lara tekrar başlanırsa, radyolojik hasarın bu hastaların ilaçsız dönemlerinde ilerlemediği gösterilmiştir.^[130] Meta-analizlerde ise DMARD dozlarında azaltma yapılması veya ilaçların kesilmesiyle hızlı bir şekilde aktivasyon olduğu ve tekrar DMARD başlanması ile bu hastalarda remisyona daha zor ve geç ulaşıldığı bildirilmektedir.^[129] Bir başka çalışmada ise remisyona giren hastalarda DMARD'ların kesilmesiyle en az bir yıl süre ile %15'e yakın hastada remisyonda devam ettiği ve semptom süresi ile laboratuvar aktivasyon göstergelerinin prognozda önemli olduğu gösterilmiştir.^[133] Yapılan pek çok çalışmada RA'lı hastaların hastalıklarına bakışı ile tedavi veren hekimlerin hastalığa yaklaşımı arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Hastalar yorgunluk ve ağrı yakınmasına önem verirken, hekimler hassas ve şiş eklem sayısına odaklanmaktadır. RA tedavisinde disabilitiyi azaltarak yaşam kalitesini artırmak hedeflerine ulaşmak için tedavi düzenlenirken her iki perspektifi de dikkate almak gerekmektedir.^[134] Tedavi düzenlemesi yapılırken hastayı ve hasta tercihlerini dikkate alarak yapılan uygulamalarda RA'lı hastalarda tedaviye uyumun ve yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[135-137] Bunlar göz önüne alınarak ve hasta ile birlikte hastanın durumuna göre karar verilerek DMARD'larda doz ayarlaması yapılabilir.^[1] Tüm bu veriler doğrultusunda uzmanlar kurulu bu öneriyi güçlü bir şekilde desteklemektedir.

14. Tedavi düzenlenirken; yapısal hasarın ilerlemesi, eşlik eden hastalıklar ve güvenlik konuları gibi farklı faktörler de dikkate alınmalıdır. RA'lı hastalarda disabilite sadece hastalık aktivitesi ile değil, kardiyovasküler hastalık, lenfoma gibi eşlik eden hastalıklar veya ekstraartiküler tutulumlara da bağlı olabilir.^[112,137] Hastalık modifiye edici ilaçlar ve özellikle biyolojik ajanlar, immün sistemi baskılayan, enfeksiyon ve kanserlere yatkınlığı artırabilen

ilaçlardır.^[138] Yan etkiler nadir de olsa hayatı tehdit edecek boyutta ciddi olabilmektedir.^[139,140] RA'lı hastalarda DMARD ve biyolojik ajan kullanımıyla ilgili öneri derlemelerinde etkinlik kadar güvenliğinde de dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır.^[110,141] RA'lı hastalarda yapısal hasarın ilerlemesi ESR, CRP, anti CCP düzeyleri ile kadın cinsiyet gibi faktörlere bağlıdır.^[142] ACR ve EULAR RA tedavisi rehberlerinde, DMARD ve biyolojik ajan kullanımında güvenlik ve maliyet gibi faktörlere dikkat edilerek ilaç düzenlemesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.^[1,3] İlaçlara başlanmadan önce her hastanın detaylı değerlendirilmesi, ilaca göre önerilen başlangıç ölçümlerin ve taramaların yapılması, dikkat edilmesi gereken noktalar ve kontrendike durumların belirlenmesi, toksidite takibinde ise yine algoritmalara göre gerekli incelemelerin gerçekleştirilmesi önemle vurgulanmaktadır.^[1,3,136,143] Örneğin biyolojik ajan kullanımından önce mutlaka tüberküloz ve hepatit taramaları yapılmalı, kontrendike durumlar belirlenmeli ve gerekli hastalara ilaç başlanmadan profilaksi uygulanmalıdır. Yine tüm biyolojik ajan tedavisi adayı hastalar lenfoproliferatif, demyelinizan ve kalp hastalıkları açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir. Takiplerde de özellikle enfeksiyonlar ve malignansiler dikkatli izlenmelidir.^[3,144] Aynı şekilde kortikosteroid ve DMARD'lara başlanmadan önce de detaylı öykü ve fizik muayene sonrası, gerekli incelenmeler tamamlanmalıdır.^[1,3,66] Romatoid artrit tedavisini üstlenen tüm hekimlerin uygulanacak ilaçlar ve takipler konusunda kapsamlı bilgi sahibi olmaları gereklidir. Tüm bunlar dikkate alınarak danışmanlar kurulumuz bu maddeyi yoğun bir şekilde desteklemektedir.

15. Monoartritte eklem içi lokal kortikosteroid uygulamaları yapılabilir. Kortikosteroidler, RA tedavisinde yıllardır hastalık aktivitesini baskılamakta kullanılmaktadır. Steroidler diğer DMARD'lardan farklı olarak intraartiküler olarak da etkili olmaktadır. Özellikle hastalık aktivitesi bir veya birkaç eklemde sınırlı ise eklem içi lokal steroid uygulamaları önerilmektedir.^[145] RA'lı hastalarda persistan monoartritlerde intraartiküler kortikosteroidler başarılı sonuçlarla beraberdir.^[145-147] Sistemik bir derlemede intraartiküler steroidlerin diz eklemine ağrı, hareket kısıtlılığı, yürüme mesafesi ve sabah tutukluğu üzerine bazı olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir.^[146] Yine diz eklemine uygulanan intrartiküler steroidlerin en etkili olanı ve etkinin uzun sürdüğü preparatın triamsinolon heksasetonid olduğu gösterilmiştir.^[147] Ancak intraartiküler enjek-

siyonların yapısal eklem hasarını azalttığına dair kanıtlar mevcut değildir. Uygulanacak intraartiküler kortikosteroid olarak, çözünürlüğü az olan ve eklemde daha uzun süre kalan triamsinolon heksasetonid preparatları önerilmektedir. İntraartiküler enjeksiyon sırasında iğnenin eklemde bulunduğu emin olunmalı gerekirse klavuzluk yapacak görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Güvenlik açısından yılda en fazla 3-4 enjeksiyon önerilmektedir ve özellikle yük binen eklemlere enjeksiyon sonrası en az 24 saat istirahat verilmelidir.^[145] Yapılan çalışmalarda intraartiküler steroid uygulamalarının da sistemik uygulamalar gibi yan etkilere neden olabileceği gösterilmiştir.^[148] Ancak bu yan etkiler daha sınırlı ve daha kısa sürelidir. İntraartiküler enjeksiyon planlanan ve Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi eşlik eden hastalığı bulunanlarda uygulamalar dikkatli yapılmalı ve hastalar kısa süreli de olsa bu yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.^[148] Uzmanlar kurulumuz da tüm bunları dikkate alarak 8.5/10 olarak katılım düzeyiyle bu öneriyi desteklemektedir.

16. Romatoid artrit hastaya özel planlanan egzersizler, yardımcı ve adaptif cihazlar, koruyucu veya düzeltici ortezler, fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa terapisi ve hidroterapi uygulamaları non farmakolojik tedaviler olarak kullanılmalıdır. Egzersiz, fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa terapisi ve hidroterapi uygulamalarını içeren fizyoterapötik yaklaşımlar RA'lı hastaların tedavilerinde önemli yer teşkil eden non-farmakolojik tedaviler arasında yer almaktadır. Son yıllarda bu uygulama ve yaklaşımlarla ilgili kanıta dayalı bilgiler artmıştır ve fizyoterapi uygulamaları pek çok ulusal ve uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir.^[149-151]

Romatoid artritte kişiye göre özel planlanan egzersiz uygulamalarının etkin olduğunu gösteren meta-analiz ve derlemelerde eğitim ve eklem koruma programlarının yanında eklem hareket açıklığı ve güçlendirici egzersizlerin tedavi hedeflerine ulaşmada ve eklem fonksiyonlarını devam ettirmede önemli olduğu vurgulanmaktadır.^[149-152] Romatoid artrit tedavisi ile ilgili pek çok klavuzda egzersiz tedavileri güçlü bir şekilde önerilmektedir.^[143,153,154] Dinamik ve aerobik egzersiz kondisyon programlarında düzenli olarak yer alan RA'lı hastaların, eklem mobilitesi ve kas gücünün arttığı, aerobik kondisyon ve fonksiyonların düzeldiği, yorgunluk ve eklem semptomlarında artış olmadan psikolojik durumlarında iyilik halinin arttığı bildirilmektedir.^[155] Aerobik egzersizlerin romatoid hastalıkla baş etmede, kas gücü

endurans ve aerobik kapasiteyi artırarak etkili olduğu gösterilmiştir.^[150,155-157] Tüm RA'lı hastalarda kardiyovasküler enduransı artırmak amacıyla, hastaların genel sağlık ve eklem durumlarına göre planlanmış yük binme egzersizlerini de içeren orta ve yüksek yoğunluklu aerobik aktiviteler önerilmelidir.^[157-159]

Erken artritli hastalarda da dinamik egzersizler ve hidroterapi farmakolojik tedavilere ek olarak önerilmektedir.^[152,160,161] Eklem koruma programlarıyla beraber kas gücünü artırıcı egzersizlerin ve hastaya uygun sporların erken artritli hastalarda uygulanması teşvik edilmelidir.^[160,161] Bizim ülkemizde de RA'lı hastaların tedavisinde hastanın genel ve romatizmal hastalığının durumuna göre planlanan egzersiz programları farmakolojik tedaviye ek olarak önemli bir yer tutmaktadır.

Romatoid artritte koruyucu veya düzeltici ortezler ile yardımcı ve adaptif cihaz kullanımının ağrı ve fonksiyonlar üzerine kısa ve uzun vadede etkinliğiyle ilgili orta düzeyde kanıtlar mevcuttur.^[150,155,162] İstirahat el, el-bilek splintlerinin RA'lı hastalarda ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt vardır ancak ROM (range of motion), kavrama gücü ve ulnar deviasyonu düzelttiğine dair geçerli kanıtlar mevcut değildir.^[151,163] El-bilek splintleri veya el-bilek destek splintlerinin giyildikleri sürece yani kısa vadede ağrıyı azalttıkları ve kavrama gücünü artırdıklarına dair iyi düzeyde kanıt bulunmaktadır, (kanıt düzeyi IA).^[162] El bilek artritli RA hastalarında çalışırken kullanılan el bilek splintlerinin dört hafta sonunda el bilek ağrısı azaltmada yüksek oranda etkin olduğu bildirilmektedir (kanıt düzeyi IB).^[164] Silva ve ark.nın^[165] randomize kontrollü çalışmasında RA'lı hastalarda gece ve gündüz kullanılan el pozisyonlama splintinin üç ayın sonunda ağrıyı azalttığı, el kavrama ve çimdik gücünü artırdığı ve fonksiyonel durumu iyileştirdiği raporlanmıştır (kanıt düzeyi IB). MCP splintleri ve parmak splintlerinin ise ağrı, beceri, kuvvet ve fonksiyonu düzeltmede az da olsa etkili olduğunu gösteren çalışma sonuçları bildirilmiştir (kanıt düzeyi IB, IIB).^[166,167] Bazı çalışmalarda ise statik el bilek splintlerinin bir yılın sonunda ağrı, fonksiyon, deformite ile günlük yaşam aktiviteleri ve iş performansı üzerine etkili olmadığı ileri sürülmektedir,^[163,168,169] (kanıt düzeyi IIB, IB). Yine bazı derlemelerde yardımcı cihazlar, splintler, el ve ayak ortezleri hastanın fonksiyonel durumu üzerine etkili bulunmamıştır.^[170]

Ayak deformitelerinde ise hastaya uygun yapılan ayakkabı modifikasyonu ve ayak ortezlerinin kısa ve

uzun vadede etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur ancak MTP eklem ağrılarında ayak ortezlerinin etkinliği gösterilememiştir (kanıt düzeyi IA).^[162,171]

Romatoid artritli hastalarda fizik tedavi modalitelerinin etkinliğiyle ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. BSR (British Society for Rheumatology) / BHPR (British Health Professionals in Rheumatology) klavuzlarına göre erken artritte hidroterapi, termoterapi ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulamaları tedaviye yardımcı yöntemler olarak önerilmektedir.^[154] EULAR klavuzunda ise fizik tedavi modaliteleri öneri olarak yer almamıştır.^[143] Termoterapi ve fizik tedavi modalitelerinin etkinliği ile ilgili olarak profesyonel görüş ve öneriler literatürde yer almaktadır.^[151] TENS ve termoterapi farmakolojik tedavilere yardımcı olarak yüksek kaliteli RA tedavi klavuzlarında önerilmektedir.^[143,149,152,154,172] Yine iki önemli klavuzda hastalığın aktif olmadığı dönemlerde uygulanan ultrason (US) ve laser tedavilerinin etkili olduğu ve ilaç tedavilerine ek olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir.^[143,149,172] Ancak bu modalitelerin uygulama şekli, yoğunluğu ve süresi ile ilgili standardize öneriler hiçbir klavuzda yer almamaktadır. Ortak yaklaşımların oluşturulabilmesi için kaliteli dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Balneoterapi ve spa terapilerle ilgili olarak düşük kanıt düzeyli çalışmalar mevcuttur (kanıt düzeyi C).^[149,151,155,172] Güçlü tedavi klavuzlarının birinde balneoterapinin, aktif ve pasif fizyoterapi yaklaşımlarına ek olarak önerildiği ve etkili olduğu bildirilmektedir.^[173]

Ülkemizde RA tedavisi ile uğraşan hekimlerin büyük çoğunluğu FTR kökenli olduğu için hasta yaklaşımları diğer ülke ve klavuzlara göre farklılık göstermektedir. Bu araştırmaya dahil olan hekimler, hastaya global bir bakış açısıyla, sadece medikal tedavi değil, egzersiz, fizik tedavi ve yardımcı cihaz ve ortez uygulamalarını da içeren yaklaşımları da önererek hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasını amaçlamaktadır. Yine şifalı suların bolca bulunduğu bir bölgede yer alan ülkemiz açısından bakarsak, hastalığın dönemlerine uygun olarak planlanan balneoterapi ve spa terapilerin de etkili olduğu RA'lı hastaların tedavisini düzenleyen pek çok hekim tarafından gözlenmiştir. Danışmanlar kurulumuz bu yardımcı tedavilerin etkinliğini vurgulayacak kaliteli ve iyi dizayn edilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamak istemiştir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
- 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.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i2-29.
- Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence; March 2009. Available from: <http://www2.cch.org.tw/ebm/file/CEBM-Levels-of-Evidence.pdf>
- Linstone HA, Turoff M. The Delphi Method: Techniques and Applications. Reading, Massachusetts: Adison-Wesley; 1975.
- Tababet Uzmanlık Tüzüğü. Resmi Gazete 18 Nisan 1973; Sayı: 14511, Tababet Uzmanlık Dalları, Yan Dalları ve Asistanlık Süreleri: Madde 5 - (Değişik: 5 Temmuz 1983 - 83/6834 K.)
- Tıpta Uzmanlık Tüzüğü 2002. Resmi Gazete Tarihi: 19 Haziran 2002, Sayı: 24790, Karar Sayısı: 2002/4198.
- Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003688.
- Hammond A, Freeman K. One-year outcomes of a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1044-51.
- Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 2007;26:2043-50.
- Iversen MD. Arthritis patient education and team approaches to management. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 427-32.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
- Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codrenau C, Damjanov N, Djukic P, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit* 2011;17:SR1-13.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000958.
- Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991;34:961-72.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 1999;42:1870-8.
- Dudler J, Möller B, Michel BA, Villiger PM. Biologics in rheumatoid arthritis-recommendations for Swiss practice. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13189.
- Montag K, Gingold M, Boers A, Littlejohn G. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J* 2011;41:450-5.
- Conaghan PG, Hensor EM, Keenan AM, Morgan AW, Emery P; YEAR Consortium. Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1894-9.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FIN-RACo trial group. Lancet* 1999;353:1568-73.
- 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
- Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA; FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S-77-82.

24. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. 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.
25. McInnes IB, Jacobs JW, Woodburn J, Jacob M van Laar. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Bijlsma JWJ, Burmester GR, Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X, editors. *EULAR Compendium on rheumatic diseases*. London: BMJ Publishing Group; 2009. p. 81-91.
26. Rath T, Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S52-7.
27. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1367-74.
28. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105-12.
29. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008495.
30. Krüger K. Combination therapy using methotrexate with DMARDs or biologics-current status. *Z Rheumatol* 2011;70:114-22. [Abstract]
31. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol* 1998 ;25:1485-92.
32. Oliver AM, St.Clair EW. Rheumatoid arthritis/treatment and assesment. In: Klippel JH, editor. *Primer on rheumatic diseases*. Atlanta: Springer; 2008. p. 133-41.
33. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:91-8.
34. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, xi-xiii, 1-229.
35. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:19-22.
36. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis-strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:282-7.
37. Kunkel G, Cannon G. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:17-31.
38. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
39. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Rau R, Scott DL, Smolen JS, et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 2001;30:135-42.
40. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870-8.
41. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:590-601.
42. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. The Australian Multicentre Clinical Trial Group. *J Rheumatol* 1992;19:1672-7.
43. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-9.
44. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T, et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:702-13.
45. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50:137-56.
46. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26:2123-30.
47. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:6-13.
48. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582-7.

49. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000959.
50. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R122.
51. Tosh JC, Wailoo AJ, Scott DL, Deighton CM. Cost-effectiveness of combination nonbiologic disease-modifying antirheumatic drug strategies in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1593-600.
52. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
53. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-9.
54. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.
55. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single component S. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
56. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
57. Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.
58. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1310-7.
59. Bijlsma JW, van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JW, Buttgeit F, Kirwan J. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:123-6.
60. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.
61. Mouterde G, Dernis E, Ruysen-Witrand A, Claudepierre P, Schaevebeke T, Cantagrel A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010;77:597-603.
62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb:135-141. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
63. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833-8.
64. Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:371-88.
65. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 3:9-13.
66. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114-21.
67. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
68. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
69. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
70. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

71. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1429-41.
72. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1298-304.
73. 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.
74. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666-70.
75. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ;41:1552-63.
76. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
77. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, 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;340:253-9.
78. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
79. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, 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.
80. Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:271-3.
81. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis: strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNFalpha antagonists. *Drugs* 2008;68:591-606.
82. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis-a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol* 2011;30:1447-54.
83. Scrivo R, Conti F, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M, et al. Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo* 2009;61:107-17.
84. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:507-13.
85. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
86. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817-21.
87. Hjardem E, Østergaard M, Pødenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-9.
88. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2011;31:1493-9.
89. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-20.
90. Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:583-91.
91. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, et al. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol* 2010;20:40-5.
92. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010;20:343-52.
93. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2011;38:10-20.
94. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2103-10.

95. Wakabayashi H, Oka H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K. Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:314-7.
96. Yocum D. Immunological actions of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 1:38-41.
97. Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:238-45.
98. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
99. Díaz-Borjón A. Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Drugs Aging* 2009;26:273-93.
100. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
101. Førre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1994;37:1506-12.
102. Gerards AH, Landewé RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei Thé HS, Laan RF, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291-6.
103. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Chérié-Lignière EL, et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:15-22.
104. Shah F, Ali A, Mahmood K. Effectiveness and safety profile of cyclosporine a in rheumatoid arthritis. *JPMI* 2010;24:259-64.
105. Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001083.
106. Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991;151:2249-54.
107. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001461.
108. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001157.
109. Fautrel B, Guillemin F, Meyer O, de Bandt M, Berthelot JM, Flipo RM, et al. Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. *Arthritis Rheum* 2009;61:425-34.
110. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.
111. Kauppi MJ, Neva MH, Laiho K, Kautiainen H, Luukkainen R, Karjalainen A, et al. Rheumatoid atlantoaxial subluxation can be prevented by intensive use of traditional disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009;36:273-8.
112. Smolen JS, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:204.
113. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
114. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80.
115. Möttönen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:S59-65.
116. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006356.
117. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656-63.
118. 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.
119. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Karim Z, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1915-22.

120. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Are biologics more effective than classical disease-modifying antirheumatic drugs? *Arthritis Res Ther* 2008;10:118.
121. Valesini G, Di Franco M, Spinelli FR, Scrivo R. Induction of remission in rheumatoid arthritis: criteria and opportunities. *Rheumatol Int* 2008 ;29:131-9.
122. 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.
123. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:987-94.
124. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, Kautiainen H, Järvenpää S, Leirisalo-Repo M, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:1222-31.
125. Ferraccioli GF, Casatta L, Di Poi E, Damato R, Bartoli E. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis. Full or low DMARD doses? *Ann Rheum Dis* 1997;56:336-7.
126. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:59-64.
127. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-34.
128. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.
129. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1823-6.
130. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, van Groenendaal JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:315-9.
131. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, Han KH, Ronday 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.
132. van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Schaardenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1389-94.
133. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009;60:2262-71.
134. Edworthy SM. How important is patient self-management? *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:705-14.
135. Iversen MD, Hammond A, Betteridge N. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:955-63.
136. Martin RW, Brower ME, Gerald A, Gallagher PJ, Tellinghuisen DJ. An experimental evaluation of patient decision aid design to communicate the effects of medications on the rate of progression of structural joint damage in rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 2011. [Epub ahead of print]
137. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Bijlsma JW, Burmester G, Breedveld FC, et al. Follow-up standards and treatment targets in rheumatoid arthritis: results of a questionnaire at the EULAR 2008. *Ann Rheum Dis* 2010;69:575-8.
138. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.
139. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008794.
140. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1240-6.
141. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-9.
142. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.

143. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
144. Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GK, Li EK; Hong Kong Society of Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 2011;30:303-12.
145. Dernis E, Ruyssen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010;77:451-7.
146. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002824.
147. Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994 ;33:461-3.
148. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009;28:749-56.
149. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vliet Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1879-88.
150. Vliet Vlieland TP, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:103-16.
151. Forestier R, André-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine* 2009;76:691-8.
152. Gossec L, Pavy S, Pham T, Constantin A, Poiraudou S, Combe B, et al. Nonpharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:396-402.
153. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1167-9.
154. Hennell S, Luqmani R. Developing multidisciplinary guidelines for the management of early rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2008;6:97-107.
155. Vliet Vlieland TP. Non-drug care for RA-is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1397-404.
156. Van Den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000322.
157. Stenström CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:428-34.
158. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2415-24.
159. Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, Runday HK, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, et al. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:410-7.
160. Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five-year followup. *Arthritis Rheum* 2004;51:56-62.
161. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006853.
162. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004018.
163. Hammond A. Rehabilitation in musculoskeletal diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:435-49.
164. Veehof MM, Taal E, Heijnsdijk-Rouwenhorst LM, van de Laar MA. Efficacy of wrist working splints in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1698-704.
165. Silva AC, Jones A, Silva PG, Natour J. Effectiveness of a night-time hand positioning splint in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2008;40:749-54.
166. Zijlstra TR, Heijnsdijk-Rouwenhorst L, Rasker JJ. Silver ring splints improve dexterity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:947-51.
167. van der Giesen FJ, van Lankveld WJ, Kremers-Selten C, Peeters AJ, Stern EB, Le Cessie S, et al. Effectiveness of two finger splints for swan neck deformity in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, crossover trial. *Arthritis Rheum* 2009;61:1025-31.
168. Pagnotta A, Baron M, Korner-Bitensky N. The effect of a static wrist orthosis on hand function in individuals with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:879-85.
169. Adams J, Burridge J, Mullee M, Hammond A, Cooper C. The clinical effectiveness of static resting splints in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1548-53.

170. Christie A, Jamtvedt G, Dahm KT, Moe RH, Haavardsholm EA, Hagen KB. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: an overview of systematic reviews. *Phys Ther* 2007;87:1697-715.
171. Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006801.
172. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000518.
173. Ottawa Panel. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. *Phys Ther* 2004;84:1016-43.