

Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keberhasilan Pengobatan Metotreksat Pada Pasien Arthritis Reumatoid

Fara Fauzia,* Nurhayati Adnan Prihartono,*
Rudy Hidayat**

**Program Studi Pasca Sarjana, Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia*

***Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo*

Abstrak

Arthritis reumatoid (AR) adalah suatu penyakit autoimun yang bersifat sistemik dan kronik yang manifestasi utamanya melibatkan persendian. Keterlambatan dalam terapi AR akan menimbulkan risiko terjadinya kerusakan dan gangguan fungsi sendi secara permanen, hingga meningkatnya risiko mortalitas. Diagnosis sedini mungkin yang diikuti dengan terapi yang tepat, akan mencegah berbagai komplikasi akibat AR ini, dengan target untuk mencapai kondisi remisi atau minimal aktifitas penyakit rendah. Terapi utama AR saat ini adalah kelompok obat disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), dengan metotreksat (MTX) sebagai pilihan pertama. Berbagai studi telah melaporkan berbagai faktor yang berperan terhadap keberhasilan terapi MTX, antara lain faktor usia yang lebih muda, jenis kelamin laki-laki, indeks massa tubuh yang normal, tidak merokok, onset mulai terapi yang cepat, faktor peradangan (LED/CRP) dan faktor serologi (RF/anti-CCP) negatif.

Kata Kunci: *Arthritis Reumatoid, Metotreksat, Terapi*

Factors Influencing Good Response of Methotrexate Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients

Fara Fauzia,* Nurhayati Adnan Prihartono,* Rudy Hidayat**

*Post graduate program, Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Universitas Indonesia
**Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia /Cipto Mangunkusumo Hospital

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic autoimmune disease with joint manifestations. Delays in RA treatment will pose a risk of permanent joint damage and increased mortality risk. Diagnosis as early as possible, followed by appropriate therapy, will prevent various complications due to RA, aiming to achieve a condition of remission or minimal low disease activity. The treatment choice for RA is currently a group of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), with methotrexate (MTX) as the first choice. Various studies have reported various factors that play a role in the success of MTX treatment, including younger age, male sex, normal body mass index, not smoking, early treatment, number of joints involved, inflammatory factors (LED/CRP) and negative serological factors (RF/anti-CCP).

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Therapy

Pendahuluan

Arthritis reumatoid (AR) adalah suatu penyakit autoimun yang bersifat sistemik dan kronik yang manifestasi utamanya melibatkan persendian. Penyakit AR yang tidak diterapi dengan adekuat akan mengakibatkan kerusakan sendi secara permanen dan ketidakmampuan atau keterbatasan fungsi sendi tersebut, serta berimbas secara ekonomi dan sosial karena keterbatasan dalam aktifitas sehari-hari. AR juga diketahui berperan pada peningkatan risiko mortalitas, terutama berkaitan dengan kejadian kardiovaskular.^{1,2}

Prevalensi AR secara global yang dilaporkan bervariasi di tiap negara, yaitu di kisaran 0,5-1% dari total populasi. Sedangkan di Cina, Filipina dan Indonesia kurang dari 0,4%. (Suarjana I Nyoman 2014). Jumlah pasien AR di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita AR di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi AR di dunia antara 0,5-1%, dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020. Data yang ada dari studi di beberapa daerah seperti di daerah Bendungan Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR yaitu

0,34%. Data di Malang menunjukkan pada penduduk berusia diatas 40 tahun didapatkan prevalensi AR 0,5% di daerah kotamadya dan 0,6% di daerah kabupaten.³

Data nasional tentang AR hingga saat ini belum tersedia, tapi berdasarkan Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018, prevalensi penyakit sendi di Indonesia pada penduduk usia >15 tahun rata-rata sebesar 7,3%, yang berarti di dalamnya penyakit sendi inflamasi termasuk AR. Prevalensi tertinggi penyakit sendi ini di temukan di Aceh sebesar 13,3% diikuti oleh Bengkulu pada peringkat kedua dan Bali pada peringkat ketiga. Sedangkan berdasarkan jenis kelamin, prevalensi pada perempuan lebih tinggi yaitu 8,5% dibandingkan pada laki-laki yang sebesar 6,1%. Prevalensi ini meningkat sesuai dengan meningkatnya usia, dengan prevalensi tertinggi terjadi pada usia di atas 75 tahun yaitu 18,9%. Perbandingan angka prevalensi penyakit sendi di pedesaan lebih tinggi yaitu 7,8% dibandingkan dengan perkotaan yaitu 6,9%. Sedangkan berdasarkan jenis pekerjaan, angka prevalensi tertinggi didapatkan pada pekerjaan sebagai petani/buruh yaitu 9,9%.⁴

Arthritis reumatoid adalah penyakit poliartikular dengan distribusi yang simetris den-

gan ciri khas adanya nyeri dan pembengkakan pada sendi tangan dan kaki, yaitu di daerah sendi pergelangan tangan, metacarpophalangeal, metatarsophalangeal, dan proximal interphalangeal, yang disertai adanya kekakuan sendi di pagi hari paling tidak dalam waktu 30 menit atau hingga beberapa jam.⁵ Distribusi sendi yang terlibat berdasarkan keseringannya yaitu sendi pergelangan dan jari tangan (75-95%), sternoklavikular dan manubriosternal (70%), siku (40-61%), bahu (55%), pinggul (40%), krikoaritenoid (26-86%), vertebra (17-88%), kaki dan pergelangan kaki (13-90%) dan temporomandibular (4.7-84%).⁶ Penegakan diagnosis AR dilakukan dengan pendekatan secara klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisik) serta pemeriksaan penunjang baik laboratorium maupun radiologi. Kriteria klasifikasi AR tahun 2010 dari ACR/EULAR dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis dalam praktek sehari-hari.³

(DMARD). DMARD ini terdiri dari kelompok obat konvensional (pada umumnya diminum, seperti metotreksat, sulfasalazin, leflunomid) dan kelompok obat biologik (pada umumnya diinjeksikan, seperti anti-TNF- α dan anti-IL6). Terapi DMARD diberikan jangka panjang dengan target bisa mengontrol aktifitas penyakitnya (yaitu tercapainya kondisi remisi atau minimal aktifitas penyakit rendah) selama mungkin, sehingga mencegah kerusakan permanen dari sendi.³

Saat ini metotreksat (MTX) adalah salah satu DMARD yang masih menjadi pilihan pertama dan *anchor drugs* untuk AR karena beberapa alasan. Pertama, sejumlah besar pasien (25-40%) secara signifikan perbaikan dengan MTX monoterapi. Kedua, efek samping yang terjadi seperti mual, rambut rontok, sariawan dapat diatasi dengan pemberian suplementasi asam folat. Ketiga, bahwa modalitas obat AR lain juga mempunyai an-

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010.³

Kriteria Klasifikasi	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
- 1 sendi besar	0
- 2 – 10 sendi besar	1
- 1 – 3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	2
- 4 – 10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
- >10 sendi kecil (minimal 1 sendi besar)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
- RF negative atau ACPA negatif	0
- RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
- RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
- CRP normal dan LED normal	0
- CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
- < 6 minggu	0
- \geq 6 minggu	1

Keterangan: RF = Rheumatoid Factor; ACPA = Anti-Citrullinated Peptide Antibody; CRP= C-Reactive Protein; LED = laju endap darah. Pasien diklasifikasikan sebagai AR jika skor \geq 6/10

Tata laksana pada AR meliputi tata laksana non farmakologis dan farmakologis. Tata laksana non-farmakologis meliputi edukasi, fisioterapi, latihan dan perubahan gaya hidup (seperti berhenti merokok, kurangi berat badan yang berlebih). Sedang terapi farmakologis meliputi terapi anti-inflamasi yang jangka pendek dan terapi dengan kelompok *disease modifying anti-rheumatic drug*

gka keberhasilan terapi yang lebih baik jika dikombinasi dengan MTX.⁵

Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dari penyakit AR adalah *overweight* atau obesitas, jenis kelamin perempuan, perokok, onset dimulainya timbul keluhan hingga mendapatkan terapi, aktifitas penyakit, jumlah sendi yang terlibat, penanda serologi yang positif yaitu *rheumatoid factor* (RF) dan

anti-citrullinated protein antitibody (ACPA), penanda inflamasi yaitu LED atau CRP, kerusakan sendi (erosi) yang dinilai secara radiologi, dan juga faktor genetik. Terdapat pula faktor latar belakang sosial dan kepatuhan pasien dalam melakukan terapi yang akan mempengaruhi keberhasilan pengobatan.⁷⁻⁹ Namun apakah faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dari penyakit AR juga sama dengan faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan target terapi, yaitu tercapainya *low disease activity* atau tercapainya target remisi, hal ini perlu dianalisis lebih lanjut dengan menjabarkan dari berbagai studi yang telah dipublikasikan, berhubungan dengan masalah ini.

Diskusi

Berbagai studi yang telah dipublikasikan mencoba menilai berbagai faktor yang diduga berperan terhadap keberhasilan terapi MTX. Hal ini tentu penting untuk bisa memprediksi keberhasilan terapi MTX pada setiap pasien yang ditemui dalam praktik sehari-hari, dan akan lebih baik jika faktor-faktor tersebut dapat dimodifikasi sejak awal terapi.

Usia

Suatu studi potong lintang dilakukan Manara, dkk pada pasien AR yang mendapat monoterapi MTX, dan dilakukan penilaian respon terapi dengan DAS 28 dan indeks disabilitas. Pada akhir studi, kelompok pasien dengan luaran yang lebih buruk, mempunyai rata-rata usia yang lebih tua dibandingkan kelompok sebaliknya.¹⁰ Studi lain juga melaporkan bahwa onset penyakit saat usia tua dapat meningkatkan risiko perburukan penyakit bahkan angka mortalitas yang lebih tinggi, antara lain karena berhubungan juga dengan adanya komorbiditas.¹¹

Jenis Kelamin

Suatu studi observasional yang dilakukan terhadap pasien AR, mendapatkan hasil yang menarik berkaitan dengan jenis kelamin pasien. Pada saat laki-laki dan perempuan terdiagnosis AR dan dimulai terapi, maka terdapat perbedaan pencapaian target terapi, yaitu pada saat laki-laki sudah mencapai *low disease activity* atau malah tercapai target remisi, pada perempuan malah didapatkan nyeri dan gangguan fungsi yang mengalami perburukan.¹² Hal ini juga ditemukan pada penelitian yang lain, yang diduga berhubungan dengan

adanya keluhan seperti fibromialgia, osteoporosis, atau munculnya gangguan depresi karena berhubungan dengan ketidakmampuan melakukan kegiatan dan produktifitas sehari-hari.¹³⁻¹⁵

Dari studi-studi tersebut ada juga diuraikan beberapa kemungkinan faktor yang berkontribusi meliputi faktor keterlambatan pemberian terapi pilihan, dimana umumnya pada perempuan sering terapi awal dimulai dengan pemberian hidrosiklorokuin (HCQ) sebagai monoterapi atau HCQ dikombinasi dengan MTX atau HCQ dikombinasikan dengan glukokortikoid, sedangkan pada pria sejak awal sudah diberikan metotreksat sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan sulfasalazin.¹² Studi tersebut juga melaporkan bahwa pada pasien perempuan, terdapat faktor-faktor lain yang dipertimbangkan dalam menentukan modalitas pengobatan seperti keinginan untuk mempunyai anak, kehamilan dan juga fase menyusui. Beberapa obat termasuk MTX memang telah diketahui mempunyai efek teratogenik dan mempunyai potensi membahayakan bagi kandungan air susu ibu, sehingga seringkali membuat pasien perempuan menghindari untuk mendapatkannya.¹³

Di sisi lain juga terdapat studi lain yang memaparkan bahwa, aktifitas penyakit ini secara spontan mengalami perbaikan pada 75% perempuan yang sedang hamil, namun beberapa saat setelah melahirkan mengalami kekambuhan kembali hampir pada 90% penderita. Terdapat beberapa mekanisme yang diduga berperan, antara lain adanya peran hormon estrogen, kortisol, maupun *alpha-2-pregnancy associated globulin* (PAG) yang mengalami peningkatan selama kehamilan.¹³

Indeks Massa tubuh (IMT)

Berbagai studi melaporkan bahwa hampir 60% pasien AR mengalami peningkatan berat badan yang dalam hal ini termasuk *overweight* maupun obesitas,¹⁶ dan dengan kondisi tersebut akan berhubungan dengan rendahnya pencapaian *low disease activity* atau remisi, meningkatnya penanda peradangan dan akan meningkatkan pula ketidakmampuan melakukan aktivitas sehari-hari.¹⁷ Pada pasien AR, *overweight* atau obesitas juga telah didapatkan berhubungan dengan luaran atau prognosis yang buruk termasuk di dalamnya perburukan reaksi peradangan dan nyeri yang tidak dapat dikontrol.¹⁸ Terdapat laporan dari suatu penelitian kohort yang menyatakan bahwa IMT>25 juga mempengaruhi tidak ter-

capainya keberhasilan terapi metotreksat.¹⁹ Bahkan terdapat pendapat yang menyatakan bahwa obesitas juga mempengaruhi terjadinya kekambuhan atau relaps pada pasien AR.²⁰ Penelitian lain yang dilakukan di Kanada pada pasien yang mempunyai berat badan normal, *overweight* dan obesitas, mendapatkan respon terapi di awal tidak berbeda jauh dalam keberhasilan pencapaian remisi, namun setelah 3 tahun terapi pencapaian keberhasilan remisi hanya didapatkan pada 25% pasien *overweight* dan 47% pada pasien yang mengalami obesitas.²¹

Merokok

Hubungan kebiasaan merokok dengan AR telah banyak diketahui sebagai interaksi lingkungan dan genetik yang kuat yang mempengaruhi sistem imun, meskipun patogenesis secara pasti masih belum diketahui.²² Selain itu juga ditemukan bahwa pasien AR yang perokok mempunyai gejala nyeri yang lebih berat dibanding yang tidak merokok, mempunyai gangguan disabilitas yang lebih berat, mempunyai komplikasi yang lebih besar terhadap penyakit kardiovaskular, penyakit paru, infeksi bahkan penyakit stroke. Terdapat juga laporan dari suatu penelitian kohort yang menyatakan bahwa kebiasaan merokok juga mempengaruhi tidak tercapainya keberhasilan terapi metotreksat.¹⁹ Laporan yang lain juga mendapatkan data bahwa hanya 20-40% pasien AR yang merokok yang respon terhadap terapi dengan metotreksat atau *tumor necrosis factor inhibitors* (TNFi) dalam pengobatan 12 bulan.²³

Onset Mulai Terapi

Studi potong lintang yang dilakukan Manara, dkk mendapatkan data bahwa kecepatan memulai terapi MTX setelah terdiagnosis AR, akan mempengaruhi respon terapi MTX baik terhadap aktifitas penyakit maupun disabilitas pada pasien.¹⁰ Studi lain juga menyatakan hal yang hampir sama, bahwa pasien dengan faktor prognosis yang buruk sekalipun pun jika segera mendapatkan terapi DMARD, akan memberikan respon terapi yang baik dan akan mengalami perbaikan yang signifikan.²⁴

Keterlibatan Sendi

Terjadinya limitasi dari persendian tidak selalu dilaporkan sebagai prognosis buruk dalam perjalanan penyakit AR, namun dalam rekomendasi AR salah satu syarat penggu-

naan DMARD konvensional atau DMARD biologik adalah faktor limitasi ini (Albrecht K & Zink 2017). Terdapat laporan dari suatu penelitian yang menyatakan bahwa keterlibatan sendi lebih dari tiga baik itu dalam hal pembengkakan ataupun nyeri tidak mempengaruhi tercapainya keberhasilan terapi metotreksat.¹⁹

Faktor Peradangan (CRP atau LED)

Aktifitas penyakit AR juga dapat dinilai dari kadar CRP atau LED yang mengalami peningkatan sesuai dengan peradangan sendi yang terjadi, sebagai *acute phase reactant*.²⁵ Dalam suatu studi yang dilakukan di Swedia didapatkan hasil bahwa CRP yang rendah mempunyai hubungan yang bermakna terhadap respon terapi dalam pengobatan MTX.²⁶ Namun terdapat laporan yang berbeda dari suatu penelitian kohort yang menyatakan bahwa faktor peradangan tidak mempengaruhi tercapainya keberhasilan terapi metotreksat.¹⁹

Faktor Serologi (RF atau ACPA)

Autoantibodi terhadap AR bisa didektesi melalui pemeriksaan *Rheumatoid Factor* (RF) atau *Anti Citrullinated Protein Antibody* (ACPA). Prognosis buruk biasanya dapat dinilai dari kadar ACPA yang meningkat lebih dari 3 kali batas normal atau RF > 200 U/l.²⁵ RF dan ACPA saat ini dianggap sebagai penanda yang mengindikasikan prognosis yang buruk pada penyakit AR, sehingga digunakan sebagai justifikasi dalam pengobatan yang intensif terhadap pasien AR yang seropositif. Pasien AR seronegatif memang mempunyai respon yang lebih baik dalam pengobatan, namun jika ditatalaksana dengan memadai hasil akhir akan sama dengan pasien AR yang seropositif.²⁷

Kesimpulan

Berbagai faktor telah dilaporkan mempengaruhi keberhasilan terapi MTX pada pasien AR. Faktor-faktor tersebut antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, merokok, onset memulai terapi, faktor peradangan dan faktor serologi. Faktor berat badan berlebih, kebiasaan merokok dan kecepatan memulai terapi adalah faktor yang bisa dimodifikasi, sehingga harus menjadi perhatian para klinisi sebagai bahan edukasi ke pasien, untuk mendapatkan respon terapi MTX yang lebih baik dari sejak awal terapi.

Daftar Pustaka

1. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. Published 2018 Apr 27. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
2. Suarjana IN. Arthritis reumatoid. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 6.* Jakarta: Interna Publishing; 2014. p.3130-3150
3. Hidayat R, Suryana BPP, Wijaya LK, Arianne A, Hellmi RY, Adnan E, et al. *Diagnosis dan pengelolaan arthritis reumatoid.* Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2021
4. Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2018
5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
6. Giavasopoulos EK. Rehabilitation in patients with rheumatoid arthritis. *Health Sci J* 2008;2:61-74
7. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):147. Published 2018 Jul 13. doi:10.1186/s13075-018-1645-5
8. Krause ML, Crowson CS, Bongartz T, Matteson EL, Michet CJ, Mason TG, et al. Determinants of Disability in Rheumatoid Arthritis: A Community-Based Cohort Study. *Open Rheumatol J.* 2015;9:88-93. Published 2015 Nov 20. doi:10.2174/1874312901409010088
9. Muñoz-Fernández S, Otón-Sánchez T, Carmona L, Calvo-Alén J, Escudero A, Narváez J, et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2289-2296. doi:10.1007/s00296-018-4152-8
10. Manara M, Arcarese L, Bianchi G, Corbelli V, Epis O, Laurenti R, et al. The impact on disability of initial treatment with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the MARI study. *Reumatismo.* 2016;68(4):188-194. Published 2016 Dec 31. doi:10.4081/reumatismo.2016.903
11. Ke Y, Dai X, Xu D, Liang J, Yu Y, Cao H, et al. Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: Does the Age of Onset Matter? A Comparative Study From a Single Center in China. *Rheumatol Ther.* 2021 Mar;8(1):243-254. doi:10.1007/s40744-020-00267-8.
12. Bergstra SA, Allaart CF, Ramiro S, Chopra A, Govind N, Silva C, et al. Sex-associated Treatment Differences and Their Outcomes in Rheumatoid Arthritis: Results from the METEOR Register. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1361-1366. doi:10.3899/jrheum.171176
13. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):333-345. doi:10.1007/s12016-018-8672-5
14. Shin S, Park EH, Kang EH, Lee YJ, Song YW, Ha YJ. Sex differences in clinical characteristics and their influence on clinical outcomes in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105124. doi:10.1016/j.jbspin.2020.105124
15. Intriago M, Maldonado G, Cárdenas JL, Ríos C. Clinical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Differences between Genders. *The Scientific World Journal* 2019;2019:8103812. <https://doi.org/10.1155/2019/8103812>
16. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50(3):450-462. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq266>
17. Sandberg ME, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):2029-2033. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205094
18. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambarzumyan K, Lourduoss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD open* 2017;3(2):e000458. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000458>
19. de Rotte MCFJ, Pluijijm SMF, de Jong

- PHP, Bulatović Čalasan M, Wulffraat NM, Weel AEAM, et al. Development and validation of a prognostic multivariable model to predict insufficient clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208534. Published 2018 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0208534
20. George MD, Østergaard M, Conaghan PG, Emery P, Baker DG, Baker JF. Obesity and rates of clinical remission and low MRI inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1743-1746. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211569
21. Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Kathleen MA, Boire G, Pope JE, et al. Overweight and Obesity Reduce the Likelihood of Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort Study. *Arthritis Care and Research* 2017;70(8),1-23. <https://doi.org/10.1002/acr.23457>
22. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells*. 2020;9(2):475. Published 2020 Feb 19. doi:10.3390/cells9020475
23. Gwinnutt JM, Verstappen SM, Humphreys JH. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(2):101562. doi:10.1016/j.berh.2020.101562
24. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, et al. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):346-352. doi:10.1007/s10165-011-0522-8
25. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):68. Published 2017 Mar 23. doi:10.1186/s13075-017-1266-4.
26. Hambardzumyan K, Bolce RJ, Wallman JK, van Vollenhoven RF, Saevarsdottir S. Serum Biomarkers for Prediction of Response to Methotrexate Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the SWEFOT Trial. *J Rheumatol*. 2019;46(6):555-563. doi:10.3899/jrheum.180537.
27. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study [published correction appears in *PLoS One*. 2018 Jun 18;13(6):e0199468]. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. Published 2018 Apr 6. doi:10.1371/journal.pone.0195550.

