



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Pilihan Pengobatan Arthritis Rematoid

Nugroho Nitiyoso

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Arthritis rematoid (*rheumatoid arthritis*, RA) adalah salah satu penyakit autoimun yang prevalensinya tinggi, di Indonesia, yaitu diperkirakan 0,3%. Pengobatan RA dapat menjadi tantangan mengingat derajat gejala bisa sangat berbeda antar pasien, serta respons terhadap pengobatan juga tidak sama. Selain itu, juga berisiko efek samping. Artikel ini akan membahas pilihan-pilihan pengobatan RA.

Kata kunci: Antibodi monoklonal, arthritis rematoid, DMARD.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with a high prevalence, the estimated prevalence in Indonesia is 0.3%. Treatment of rheumatoid arthritis can be challenging due to the variability of symptoms and severity, difference of response to treatment; in addition to side effects risks. This literature review will discuss some rheumatoid arthritis treatment options. **Nugroho Nitiyoso. Choices of Rheumatoid Arthritis Treatment**

Keywords: DMARD, monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Arthritis rematoid (*rheumatoid arthritis*, RA) adalah penyakit autoimun dengan gejala utama nyeri dan peradangan sendi. Etiologi penyakit ini belum sepenuhnya diketahui.¹ Nyeri sendi pada RA secara bermakna dapat menurunkan kualitas hidup, serta dapat mengganggu aktivitas pekerjaan dan sosial.¹ Pada pasien RA juga didapatkan peningkatan angka mortalitas yang bermakna.¹

Prevalensi RA bervariasi antar negara; di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 0,5%, di Inggris sekitar 0,67%, dan di Jepang sekitar 0,6%.²⁻⁴ Survei prevalensi di Indonesia mendapatkan angka sekitar 0,3%.⁵

PATOFISIOLOGI

Patogenesis RA belum sepenuhnya dipahami. Rangsangan eksternal (misalnya merokok, infeksi, atau trauma) dapat memicu reaksi autoimun, yang mengarah ke hipertrofi sinovial dan peradangan sendi kronik (intraartikular). Selain itu, rangsangan ini juga berpotensi untuk bermanifestasi ekstraartikular, diduga terutama pada individu

yang memiliki faktor genetik.⁶ Faktor genetik dan kelainan sistem kekebalan berkontribusi terhadap penyebaran penyakit.⁶

Hiperplasia sinovial dan aktivasi endotel adalah proses patologis awal yang berkembang menjadi peradangan kronik dan mengakibatkan kerusakan tulang dan tulang rawan.⁶ Sel-sel yang terlibat pada peradangan seluler pada patofisiologi RA antara lain: sel limfosit T CD4, sel fagosit mononuklear, sel fibroblas, sel osteoklas, dan sel neutrofil. Sedangkan sel yang terlibat pada peradangan humoral adalah sel limfosit B yang menghasilkan autoantibodi (faktor reumatoid).⁶

Pada RA, diketahui terjadi peningkatan berbagai sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi sebagai berikut: *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-8* (IL-8), *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF).⁶

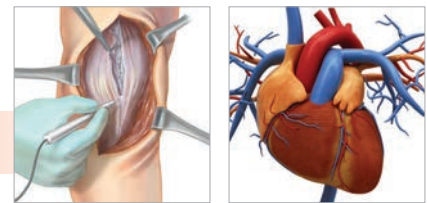
Pada akhirnya, proses peradangan dan

proliferasi sinovium (pannus) yang berlebihan menyebabkan kerusakan berbagai jaringan, termasuk tulang rawan, tulang, tendon, ligamen, dan pembuluh darah. Meskipun struktur artikular adalah organ utama yang terlibat, jaringan lain juga terpengaruh.⁶

GEJALA DAN TANDA

Gejala utama RA adalah nyeri dan peradangan sendi poliartikular, biasanya mengenai jari-jari tangan dan kaki. Gejala nyeri dan peradangan sendi bisa hilang timbul, umumnya bersifat kronik dan progresif. Progresivitas gejala sendi tidak hanya pada nyeri, melainkan juga kerusakan, deformitas, dan fungsi sendi yang makin buruk. Selain gejala sendi, juga dapat timbul gejala ekstraartikuler antara lain mengenai kulit, jantung, paru, dan mata.⁶ Selain kerusakan artikular, mungkin disertai gejala konstitusional (misalnya kelelahan, malaise, kekakuan di pagi hari, penurunan berat badan, dan demam ringan).⁶ Pasien RA dapat melaporkan kesulitan melakukan aktivitas hidup sehari-hari, seperti berpakaian, berdiri, berjalan, kebersihan pribadi, atau penggunaan tangan.

Alamat Korespondensi email: nugroho.nitiyoso@kalbe.co.id



Pada pemeriksaan fisik, pada sendi-sendi yang terkena akan muncul tanda-tanda berikut: bengkak, nyeri tekan, hangat, dan penurunan *range of motion*. Sendi-sendi yang sering terkena antara lain: *metacarpophalangeal* (MCP), pergelangan, *proximal interphalangeal* (PIP), lutut, *metatarsophalangeal* (MTP), sendi, pergelangan kaki, vertebra servikal, panggul, siku, dan temporomandibular.⁶

Penegakan diagnosis RA menggunakan kriteria ACR/ EULAR 2010 (Tabel 1):⁵

SASARAN PENGOBATAN

Sasaran pengobatan RA adalah untuk mencapai kondisi remisi. Definisi remisi berbeda-beda, beberapa uji klinik menggunakan kriteria berikut:⁷

1. ACR/EULAR **Boolean-based** (memenuhi semua kriteria berikut):⁷
 - Jumlah sendi yang nyeri < 1
 - Jumlah sendi yang bengkak < 1
 - Kadar CRP (*C-Reactive Protein*) < 1 mg/dL
 - PGA (*Patient Global Assessment*) < 1 (skor 1 – 10)

2. Nilai SDAI (**Simplified Disease Activity Index** ≤ 3,3), komponen SDAI adalah tampak pada tabel 2.

Akan tetapi, pasien jarang yang berhasil mencapai remisi. Karena itu, uji klinik sering menggunakan kriteria ACR20, ACR50, atau ACR70, artinya terdapat perbaikan skor ACR sebesar 20%, 50%, atau 70%.⁹

PILIHAN PENGOBATAN

Untuk mencapai sasaran pengobatan, ada beberapa pilihan pengobatan, antara lain: DMARD, Agen Biologik, Janus Kinase *Inhibitor*, *Corticosteroid*, dan NSAID.^{1,5}

DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD) adalah kelompok obat yang memiliki potensi mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi.^{1,5} Yang termasuk dalam obat-obat DMARD adalah *methotrexate*, *leflunomide*, *sulfasalazine*, *hydroxychloroquine*, *cyclosporine*, *azathioprine*.^{1,5} Obat-obat DMARD memiliki mula kerja panjang dan baru akan memberikan

efek setelah 1-6 bulan pengobatan, serta biasanya memiliki potensi efek samping relatif berat, oleh karena itu membutuhkan evaluasi dan pemantauan.^{1,5}

DMARD dapat digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi. Untuk pengobatan awal, apabila digunakan secara tunggal, yang memiliki efikasi lebih baik adalah *methotrexate* atau *leflunomide* (efikasi *methotrexate*

sebanding dengan *leflunomide*).¹⁰ Apabila pengobatan awal *methotrexate* tidak memberikan respons perbaikan yang diharapkan setelah titrasi dosis, DMARD kombinasi dapat memberikan efikasi lebih baik dibandingkan DMARD tunggal.¹¹

Kombinasi *methotrexate* + *leflunomide* dapat bermanfaat bagi pasien RA yang sebelumnya kurang berespons terhadap

Tabel 1. Kriteria diagnosis menurut kriteria ACR / EULAR 2010⁵

Kategori		Skor
Keterlibatan Sendi	1 sendi besar	0
	2— 10 sendi besar	1
	1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2
	4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3
	Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	RF dan ACPA negatif	0
	RF atau ACPA positif rendah	2
	RF atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan Fase Akut (minimal 1 hasil laboratorium diperlukan untuk klasifikasi)	LED dan CRP normal	0
	LED atau CRP abnormal	1
Lamanya Sakit	Kurang dari 6 minggu	0
	6 minggu atau lebih	1

Catatan: Skor maksimal adalah 10. Untuk diagnosis RA diperlukan skor 6 atau lebih. Jika skor kurang dari 6, sebaiknya dipantau untuk dinilai lebih lanjut.

(RF: *Rheumatoid Factor*, ACPA: *Anti-citrullinated Protein Antibody*, LED: Laju Endap Darah, CRP: *C-Reactive Protein*)

Tabel 2.1. Skor nyeri tekan dan bengkak di sendi,⁸

Sendi	Kiri		Kanan	
	Nyeri	Bengkak	Nyeri Tekan	Bengkak
Bahu				
Siku				
Pergelangan				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Lutut				
Total	Nyeri tekan:		Bengkak:	

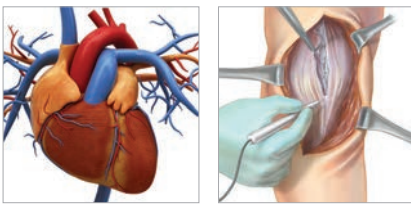
Tabel 2.2 *Patient Global Score* (dinilai oleh pasien):⁸

Sangat Baik										Sangat Buruk
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Tabel 2.3 *Provider Global Score* (dinilai oleh dokter):⁸

Sangat Baik										Sangat Buruk
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Kadar CRP (*C-Reactive Protein*) dalam mg/dL.⁸



pengobatan DMARD tunggal.¹¹ Penelitian lain yang mengevaluasi manfaat kombinasi *methotrexate* + *sulfasalazine* + *hydroxychloroquine* menyimpulkan bahwa kombinasi 3 obat ini dapat bermanfaat bagi pasien yang sebelumnya kurang berespons terhadap pengobatan *methotrexate* tunggal.¹²

Agen Biologi

Agen biologi secara umum terbagi menjadi 2 golongan obat, yaitu *TNF-α inhibitor* (*Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor*) dan agen biologi non-TNF.¹

***TNF-α Inhibitor* (*Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor*)**

Agen-agen biologi golongan *TNF-α inhibitor* adalah antibodi monoklonal yang memiliki mekanisme kerja serupa, yaitu menghambat kerja mediator inflamasi *TNF-α*. Beberapa agen biologi yang termasuk *TNF-α inhibitor* antara lain: *adalimumab*, *golimumab*, *infliximab*, *certolizumab*, dan *etanercept*.¹

Penggunaan agen biologi golongan *TNF-α inhibitor* dapat bermanfaat bagi pasien RA yang kurang berespons pada pengobatan DMARD.¹³ Obat-obat golongan *TNF-α inhibitor* dapat digunakan secara tunggal, atau dalam kombinasi dengan DMARD, misalnya *TNF-α inhibitor* + *methotrexate*. Sebuah penelitian menyimpulkan bahwa kombinasi *TNF-α*

inhibitor + *methotrexate* dapat bermanfaat bagi pasien RA yang kurang respons terhadap pengobatan DMARD tunggal.¹⁴

Agen Biologi Non-TNF

Berbeda dengan agen biologi *TNF-α inhibitor*, agen biologi non-TNF berasal dari kelompok mekanisme kerja yang berbeda-beda (Tabel 3).

Agen biologi non-TNF dapat digunakan secara tunggal, atau dalam kombinasi dengan *methotrexate*. Efikasi dan keamanan beberapa agen biologi pernah dievaluasi pada sebuah metaanalisis tahun 2019, termasuk beberapa agen biologi non-TNF (*abatacept* dan *tocilizumab*).¹⁶ Efikasi dan efek samping dibandingkan secara relatif, hasilnya tampak pada tabel 4.

Skor yang digunakan adalah *surface under the cumulative ranking curve/ SUCRA* (angka SUCRA lebih tinggi menunjukkan obat tersebut relatif lebih efektif atau relatif lebih aman).¹⁶ Dari hasil penelitian ini, kombinasi *tocilizumab* + *methotrexate* mendapatkan angka SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*) yang relatif tinggi, dibandingkan dengan pilihan-pilihan pengobatan lain, termasuk *abatacept*, menunjukkan bahwa *tocilizumab* lebih efektif dari *rituximab*.¹⁶ Tetapi penelitian ini tidak mengevaluasi efektivitas *rituximab*, sehingga belum diketahui perbandingan efikasi *tocilizumab* dengan *rituximab*.

Efikasi dan keamanan *tocilizumab* dan *rituximab* pernah dievaluasi dalam sebuah penelitian tahun 2014.¹⁷ Pada penelitian ini, disebutkan bahwa pada kelompok pasien yang tidak berespons terhadap pengobatan anti-TNF, *tocilizumab* menghasilkan proporsi ACR20 yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan *rituximab* pada 6 bulan (RR 1,79; 95%CI, 1,01 – 2,18).¹⁷

Janus Kinase Inhibitor

Saat ini ada 3 obat golongan *Janus Kinase Inhibitor* yang telah teregistrasi untuk indikasi RA, yaitu *tofacitinib* (FDA & EMA), *baricitinib* (FDA & EMA) dan *upadacitinib* (FDA).^{18,19} *Tofacitinib* dan *upadacitinib* bekerja dengan cara menghambat kerja enzim *Janus Kinase 1* (JAK1), sedangkan *baricitinib* bekerja dengan cara menghambat kerja enzim *Janus Kinase 2* (JAK2), pada jalur sinyal JAK-STAT.^{18,19} *Janus Kinase Inhibitor* dapat digunakan secara

Tabel 2.4 Total skor SDAI⁸

Kategori	Rentang Skor	Skor
Skor Nyeri Sendi	0 - 28	
Skor Bengkak Sendi	0 - 28	
Patient Global Score	0 - 10	
Provider Global Score	0 - 10	
Kadar C-Reactive Protein (mg/dL)	0 - 10	
Total	0 - 86	

Tabel 2.5 Interpretasi skor SDAI⁸

0 – 3,3	Remisi
3,4 – 11	Low activity
11,1 – 26	Moderate activity
26 – 86	High activity

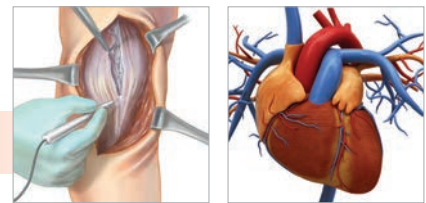
Tabel 3. Beberapa agen biologi non-TNF^{5,15}

Agen Biologi Non-TNF	Mekanisme Kerja	Dosis
<i>Abatacept</i>	<i>Selective co-stimulation inhibitor</i>	IV 500 – 1000 mg tiap 4 minggu
<i>Rituximab</i>	<i>Anti-CD20</i>	IV 1000 mg setiap 2 minggu
<i>Tocilizumab</i>	<i>Anti-interleukin-6</i>	IV 8 mg/kg tiap 4 minggu

Tabel 4. *Ranking* relatif beberapa pilihan pengobatan RA¹⁶

Pengobatan	ACR20	ACR50	ACR70	Remisi	Efek Samping	Efek Samping Serius
ABT	0,108	0,239	0,200	-	0,148	0,172
ABT + MTX	0,510	0,564	0,605	0,402	0,549	0,852
ADA	0,392	0,375	0,326	0,617	0,077	0,551
ADA + MTX	0,554	0,722	0,620	0,428	0,606	0,693
cDMARD	0,108	0,084	0,089	0,050	0,862	0,727
CZP	0,818	0,796	0,882	-	0,099	0,051
CZP + MTX	0,833	0,842	0,751	-	0,602	0,365
ETN	0,359	0,307	0,358	0,220	0,295	0,356
ETN + MTX	0,634	0,611	0,597	0,364	0,556	0,506
GOL	0,303	0,332	0,332	0,360	0,747	0,567
GOL + MTX	0,594	0,660	0,561	0,501	0,555	0,186
IFX + MTX	0,547	0,546	0,511	0,385	0,466	0,637
PBO	0,023	0,004	0,005	-	0,613	0,545
TCZ	0,532	0,609	0,470	0,890	0,352	0,346
TCZ + MTX	0,685	0,809	0,693	0,784	0,407	0,445

PBO – plasebo, MTX – methotrexate, IFX – infliximab, ETN – etanercept, ADA – adalimumab, GOL – golimumab, TCZ – tocilizumab, ABT – abatacept, CZP – *certolizumab* pegol, cDMARDs – conventional DMARD.



tunggal, atau sebagai kombinasi bersama DMARD/ *methotrexate*.²⁰

Efikasi dan keamanan kombinasi *tofacitinib* + *methotrexate* pernah dievaluasi pada pasien yang tidak berespons dengan pengobatan *TNF- α inhibitor* melalui metaanalisis. Hasilnya, secara umum efikasi dan keamanan kombinasi *tofacitinib* + *methotrexate* sebanding dengan kombinasi beberapa agen biologi (*abatacept*, *golimumab*, *rituximab*, *tocilizumab*) + *methotrexate*.²¹

Efikasi *baricitinib* pernah dievaluasi dalam sebuah metaanalisis tahun 2018. Metaanalisis ini mengevaluasi respons pasien RA yang sebelumnya gagal dengan pengobatan DMARD atau agen biologi, yang kemudian mendapatkan pengobatan *baricitinib*. Hasilnya, disimpulkan bahwa pada pasien RA yang sebelumnya gagal dengan pengobatan DMARD, *baricitinib* dapat bermanfaat untuk memperbaiki skor ACR20 secara bermakna pada minggu ke-12 dan ke-24.²²

Efikasi *upadacitinib*, *tofacitinib*, dan *adalimumab* pernah dievaluasi melalui sebuah metaanalisis tahun 2019 pada pasien RA yang sebelumnya telah gagal pada pengobatan DMARD, kemudian mendapat *upadacitinib* + *methotrexate*, atau *tofacitinib* + *methotrexate*,

atau *adalimumab* + *methotrexate*. Hasilnya, dari segi efektivitas (diukur menggunakan *surface under the cumulative ranking curve/ SUCRA*), yang paling efektif adalah *upadacitinib* + *methotrexate*, setelah itu *tofacitinib* + *methotrexate*, lalu *adalimumab* + *methotrexate*.²³

Keunikan utama *Janus Kinase Inhibitor* (*tofacitinib*, *baricitinib*, dan *upadacitinib*) dibandingkan agen biologi adalah cara penggunaan obat-obat golongan *Janus Kinase Inhibitor* secara oral, sedangkan sebagian besar agen biologi digunakan secara intravena atau subkutan.^{22,23}

CORTICOSTEROID

Corticosteroid dapat bermanfaat memperbaiki peradangan dan gejala RA, sayangnya penggunaan *corticosteroid* jangka panjang berkaitan dengan berbagai efek samping yang merugikan.⁵ Oleh karena itu, sebaiknya penggunaannya dibatasi dalam jangka pendek.⁵

NSAID

NSAID dapat bermanfaat memperbaiki gejala nyeri, akan tetapi tidak bermanfaat untuk memperbaiki perjalanan penyakit.⁵ Selain itu, penggunaan NSAID juga berkaitan dengan efek samping, oleh karena itu sedapat

mungkin dibatasi hanya untuk meredakan gejala dalam jangka pendek.⁵

KEJADIAN KARDIOVASKULAR PADA RHEUMATOID ARTHRITIS

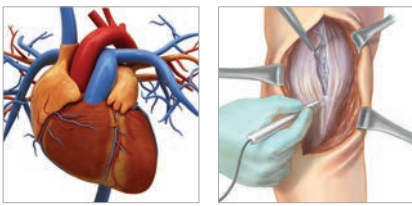
Sebuah penelitian metaanalisis tahun 2015 mengevaluasi pengaruh obat-obat golongan DMARD, *TNF- α inhibitor*, *corticosteroid*, dan NSAID terhadap risiko kejadian kardiovaskular pada pasien RA.²⁴ Hasilnya, disimpulkan bahwa DMARD atau *TNF- α inhibitor* bermanfaat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien RA, sedangkan *corticosteroid* dan NSAID berdampak buruk meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien RA.²⁴

SIMPULAN

1. Sasaran pengobatan RA tidak hanya untuk meredakan gejala, melainkan untuk mencapai kondisi remisi yang ditandai oleh membaiknya gejala, berkurangnya peradangan, dan membaiknya kualitas hidup pasien.
2. Untuk mencapai sasaran pengobatan, beberapa modalitas pengobatan dapat digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi, antara lain: DMARD, agen biologi *TNF- α inhibitor*, agen biologi non-TNF, *Janus Kinase Inhibitor*, *corticosteroid*, dan NSAID.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis: ACR RA treatment recommendations. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1–26.
2. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551–7.
3. Abhishek A, Doherty M, Kuo CF, Mallen CD, Zhang W, Grainge MJ. Rheumatoid arthritis is getting less frequent—results of a nationwide population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017 01;56(5):736–44.
4. Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):33–40.
5. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. [Internet]. [cited 2019 Sep 20]. Available from: <https://reumatologi.or.id/reurek/ira>
6. Rheumatoid arthritis: Practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/331715-overview>
7. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(0 2):i86–8.
8. Disease Activity & Functional Status Assessments [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Quality-Measurement/Disease-Activity-Functional-Status-Assessments>
9. ACR score: What does an ACR score measure? RheumatoidArthritis.org [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.rheumatoidarthritis.org/treatment/acr-score/>
10. 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(6):1004–9.
11. Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(6):837–45.
12. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010227.
13. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):508–16.

14. Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, Tang DH, Chung J, Collier D, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor–methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2019 Oct 7];3(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237767/>
15. Orencia (Abatacept): Side effects, interactions, warning, dosage & uses [Internet]. RxList. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.rxlist.com/orencia-drug.htm>
16. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arch Med Sci AMS.* 2019;15(1):33–54.
17. González-Vacarezza N, Alemán A, González G, Pérez A. Rituximab and tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014;30(3):282–8.
18. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2019;58(Suppl._1):17–26.
19. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183.
20. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6009092/>
21. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: Systematic literature review and network meta-analysis. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:8417249.
22. Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, Liang Y, He JS, Wang JC. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2018;16(3):2449–59.
23. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1563–71.
24. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events. *PubMed - NCBI* [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561362>