

Tedaviye Uyumun Önemi Gözler Önüne Seren Bir Olgu: Evsiz Bir Romatoid Artrit Hastasında Gelişen Servikal Subluksasyon

A Case That Reveals the Importance of Adherence to Treatment: Development of Cervical Subluxation in a Homeless Rheumatoid Arthritis Patient

Ali ORHAN^a,
Şule ŞAHİN ONAT^a,
Sibel DEMİR ÖZBUDAK^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 15.01.2018
Accepted: 12.03.2018
Available online: 23.11.2018

Correspondence:
Ali ORHAN
Ankara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
aorhan10@gmail.com

ÖZET Romatoid artrit; toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen sistemik, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tuttuğu eklemlerde destrüksiyonla seyretmektedir. En sık el, ayak ve servikal bölgedeki eklemleri etkilemektedir. Klinik olarak nörolojik defisit, ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açan servikal omurga tutulumu için bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Yüksek hastalık aktivitesi de bunlardan biridir. Metotreksat başta olmak üzere, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar romatoid artrit aktivitesini baskılamakta, eklem destrüksiyonlarını azaltmakta ve servikal omurga tutulumu gibi ciddi komplikasyonları önleyebilmektedir. Ancak, bu tedavinin başarıya ulaşabilmesi için hastanın tedaviye uyumu ve sıkı takip gerekmektedir. Tedaviye uyumu olumlu ve olumsuz etkileyen birçok faktör saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzey bu olumsuz faktörlerin başında gelmektedir. Bu çalışmada, 16 yıl önce romatoid artrit tanısı almış ama tedaviye devam edememiş evsiz bir olguda gelişen atlanto-aksiyel subluksasyon ve tetraparezi kliniği ile rehabilitasyonunun anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit; servikal instabilite; tetrapleji, tedaviye uyum; rehabilitasyon

ABSTRACT Rheumatoid arthritis; is a systemic, chronic, inflammatory disease affecting approximately 1% of the population. It affects destruction in joints. Most commonly affect joints in the hands, feet and cervical region. Cervical spine involvement leads to clinically serious consequences such as neurological deficit, death. There are some risk factors for cervical spine involvement. High disease activity is one of them. Disease-modifying anti-rheumatic drugs, especially methotrexate, suppress rheumatoid arthritis activity, reduce joint destruction, and prevent serious complications such as cervical spine involvement. However, compliance with the treatment of the patient and strict follow-up is essential for this treatment to be successful. A number of factors have been identified that affect treatment compliance in a positive and negative way. Low socioeconomic level is one of these negative factors. In this case; atlanto-axial subluxation, post-operative tetraparesis clinic and rehabilitation was described in a homeless patient who had been diagnosed with rheumatoid arthritis 16 years ago.

Keywords: Rheumatoid arthritis; cervical instability; tetraplegia; adherence to treatment; rehabilitation

Romatoid artrit (RA); ağırlıklı olarak kemik, eklem ve ligamanları etkileyen, sistemik, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Dünya nüfusunun %1-2'sini etkilediği düşünülen bu hastalık, otoimmün mekanizma sonrası oluşmakta ve sinoviyal eklemlerde destrüksiyona yol açmaktadır.² Sıklıkla el ve ayak bölgelerindeki eklemleri tutmakla birlikte, servikal omurga tutulumu (SOT) da olabilmektedir. Bazı çalışmalarda SOT oranı %16-70 olarak bildirilmiştir.¹ Hatta servikal omurgayı tutan en sık romatolojik hastalık olarak RA gösterilmektedir.^{2,3} Servikal omurgada atlanto-aksiyel eklem, atlanto-aksiyel eklem ve faset eklemler gibi birçok

sinoviyal eklemin olması, atlas ve aksisin boyun bölgesinin en hareketli yapıları olmasıyla birlikte atlantookspital ve atlanto-aksiyel eklemlerde intervertebral disk gibi koruyucu bir yapının olmaması, burayı RA için hedef hâline getirmektedir. RA'da inflamatuvar hücreler, sitokinler, metalloproteinazlar gibi yapılar bu hareketli ve korunmasız bölgeyi hedef almaktadır. Tekrarlayıcı destrüksiyonlar sonucu kemik erozyonu, artiküler kırık yıkımı ve ligamentöz laksite gelişmekte ve o bölgenin instabilitesiyle sonuçlanmaktadır.³ C1-C2 eklem subluksasyonu, C3-C7 arasındaki herhangi bir eklemin subluksasyonu ve baziller invajinasyon denilen odontoid sürecin beyin sapına yer değiştirmesi RA'lı hastalardaki SOT tiplerini oluşturmaktadır ve her biri çok ciddi komplikasyonlarla seyredilmektedir.⁴

Servikal omurga tutulumu olan hastalar kliniğe genellikle baş, boyun, ense ağrısıyla veya boyun hareketlerinde kısıtlılık şikâyetleri ile başvururlar. Ancak; nadiren nörolojik, kardiyolojik ve respiratuvar sistemler etkilenmekte, yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir klinik ortaya çıkmaktadır.^{4,5} Görüntüleme yöntemi olarak, ilk basamakta direkt radyografi tercih edilmeli, olası bir şüphede manyetik rezonans görüntülemeye başvurulmalıdır. Bilgisayarlı tomografi de cerrahi planlamada ve tanı sürecinde önemli bir yer tutmaktadır.^{1,3,4,6}

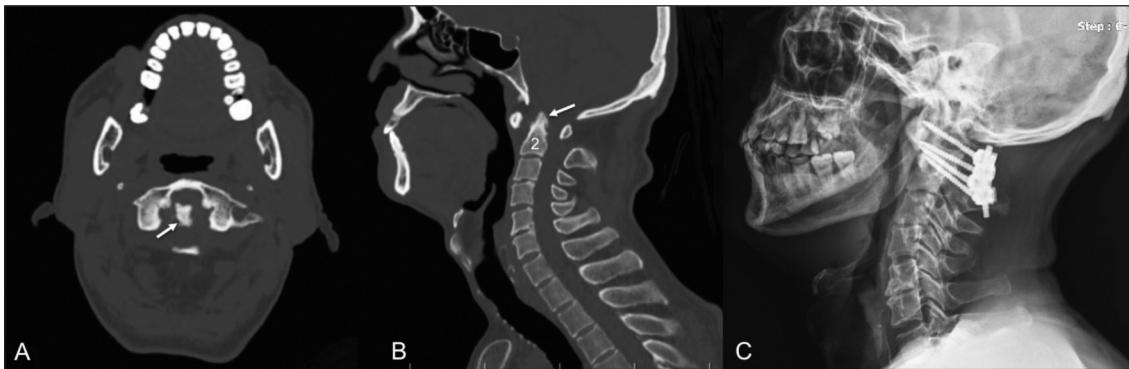
Ölümlerle sonuçlanabilecek kadar ciddi komplikasyonlarla seyredilen bu klinik tutulum açısından, RA'lı hastaların erken saptanması, tedaviye bir

an önce başlanması eklem destrüksiyonlarının gelişmesinin önlenmesi çok önemlidir. Bu sürecin başarıya ulaşabilmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından da birçok çalışma göstermiştir ki hastanın tedaviye uyumu en önemli bileşenlerden biridir.⁷⁻⁹

Bu çalışmada, 16 yıl önce RA tanısı almış, fakat sosyal problemlerden dolayı tedaviye devam edememiş olguda, SOT gelişimi ile ortaya çıkan tetraparezi tablosunun gelişimine ve bu durumun önlenirliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

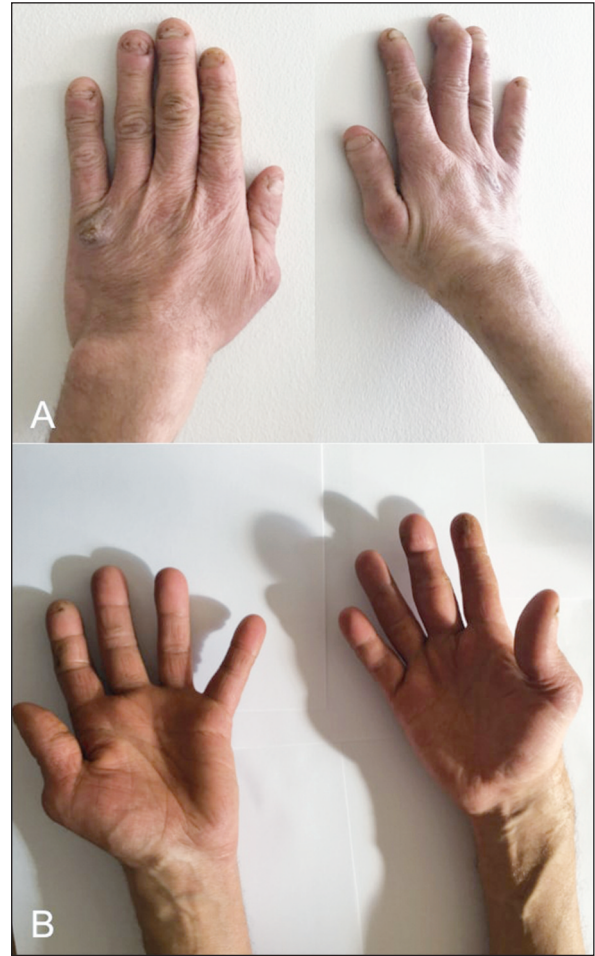
Kırk sekiz yaşındaki erkek olguda; iki ay öncesinde iki taraf kol ve bacaklarda güçsüzlük şikâyetleri ile başvurduğu merkezde, C1-C2 subluksasyonu saptanmış ve buna yönelik posterior stabilizasyon operasyonu yapılmıştı (Resim 1). Öz geçmişinde, 16 yıldır RA tanısı aldığı ve tüm bu süreçte sadece 10 aylık oral steroid ve metotreksat kullanım dönemi olduğu öğrenildi. Olgu evsiz, kimsesiz ve yaklaşık 10 yıldır sokakta yaşamakta idi. Eklem hareket açıklığı muayenesinde baş-boyun bölgesinde ekstansiyon, sola rotasyon ve sola lateral fleksiyon hareketlerinde 10 derecede, sağa lateral fleksiyon ve sağa rotasyon hareketlerinde de 40 derecede ağırlı limitasyonu bulunmaktaydı. Her iki el bileği fleksiyonunda 50 derecede, sağ el bileği ekstansiyonunda 20 derecede, sol el bileği ekstansiyonunda da 40 derecede ağırlı limitasyon belirlendi. Sağ diz fleksiyonunda 90 derecede ağırlı limitasyon saptandı. Manuel kas tes-



RESİM 1: A) Aksiyal; **B)** Sagittal preoperatif dens aksisteki erezyonun (ok) ve subluksasyonun görüldüğü bilgisayarlı tomografi kesitleri; **C)** Postoperatif atlantoaksiyel subluksasyona yönelik yapılan stabilizasyon uygulaması görülmektedir.

tinde; bilateral omuz abdüksiyonu, dirsek ekstansiyonu, el parmak abdüksiyonu ve sağ kalça fleksiyonu 4/5, diz ekstansiyonu ve ayak bileği dorsifleksiyonu 3/5, sağ ayak plantar fleksiyonu 4/5 olarak bulundu. Duyu muayenesinde, yüzeysel duyu sağda C2 dermatomundan itibaren hemihipoestezik idi. Üst ve alt ekstremitelerde bilateral derin tendon refleksleri hiperaktif, sağda Hoffman refleksi saptandı. Bilateral Babinski yanıtları ekstansör yöndeydi. Yüzeysel anal duyusu, derin anal basıncı ve istemli anal kontraksiyonu mevcuttu. Her iki başparmakta Z deformitesi, sağ iki ve üçüncü parmaklarda kuğu boynu deformitesi bulunmaktaydı (Resim 2). Bilateral el bileği, 1, 2 ve 3. metakarpofalangeal eklemler ve sağ dizde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hassasiyeti mevcuttu. Olgunun serebellar testlerinden dismetri sağda pozitif bulundu. Romberg testi pozitif bulundu. Denge problemi de olan olgu, fonksiyonel ambulasyon sınıflaması (FAS) 2 düzeyinde ambuleydi. Olgunun laboratuvar tetkikleri normal bulundu. Hastalık aktivitesine yönelik yapılan değerlendirmelerde hastalık aktivite skoru-28 [disease activity score-28 (DAS 28)]: 5,42, DAS 28-C-reaktif protein (CRP): 4,9, klinik hastalık aktivite indeksi [clinical disease activating index (CDAI): 27, basitleştirilmiş hastalık aktivitesi skoru [simplified disease activity index (SDAI)]: 35,4 idi. Yapılan solunum fonksiyon testinde, solunum kas dayanıklılığında azalma saptandı. Kemik mineral dansitometrisinde Z skorları yaşa göre beklenen skorla uyumlu bulundu.

Olgunun tetraparezi tablosuna yönelik rehabilitasyon planlamasında, eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, denge-kordinasyon eğitimi, postür eğitimi verildi. RA'ya yönelik 10 mg/hafta oral metotreksat, 5 mg/hafta oral folik asit, 400 mg/gün hidroklorokin, 7,5 mg/gün prednizolon, 100 mg/gün diklofenak sodyum başlandı. Hassas eklemlere 20 dk/gün soğuk uygulama ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu verildi. Olgunun taburculuğundaki DAS 28 3,32, DAS 28-CRP 2,67, CDAI 8, SDAI 8,9 oldu. Olgu, sağda yaprak AFO ve solda kanedyen desteği ile bağımsız olarak FAS 4 ambule şekilde taburcu edildi. Birinci ay kontrolünde olgu stabil idi.



RESİM 2: Her iki baş parmakta Z deformitesi, sağ ikinci ve üçüncü parmaklarda kuğu boynu deformitesi mevcuttu.

TARTIŞMA

RA; kronik, otoimmün, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Uzun süre tedavi almamış bir hastada RA yüksek hastalık aktivitesiyle seyretmekte ve şiddetli, progresif eklem hasarına yol açmaktadır. Bu da uzun vadede fonksiyonel yetersizliklere yol açıp, toplumdaki morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır.⁷ El ve ayak eklemlerinin dışında servikal omurgadaki eklemler de RA'dan etkilenen eklem grubunu oluşturmaktadır.¹⁰ Atlantoaksiyel eklem subluksasyonu en yaygın (%65) görülen SOT formudur. C3-C7 vertebraların etkilendiği subaksiyal subluksasyon (SAS) ikinci en yaygın (%20) SOT formudur. Odontoid ve beyin sapı arasındaki vertikal mesafenin azaldığı ve en tehlikeli SOT formu olan baziller invajinasyon da daha nadir olarak görülmektedir (%15).⁴ Bu klinik tabloların or-

taya çıktığı servikal tutulumu kadar giden süreç iyi analiz edilmeli, risk faktörleri iyi ortaya konulmalıdır.

Yurube ve ark.nın yaptığı; RA hastalarında servikal instabilite gelişimini inceleyen beş yıllık kohort çalışmasında; servikal instabilite klinik ve radyolojik olarak iki gruba (orta ve şiddetli) ayrılmıştır. Başlangıçta servikal instabilitesi olmayan veya orta grupta olan 228 RA hastasının beşinci yıl sonunda %43,6'sında servikal instabilite geliştiği gösterilmiştir. Başlangıçta orta grupta olan hastalarda şiddetli servikal instabilite gelişim oranı %33-75 olarak bulunmuştur. Kortikosteroid kullanımı, ilerlemiş periferik eklem erozyonu olması, geçirilmiş periferik eklem cerrahi öyküsü olması şiddetli servikal instabilite için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.¹¹

Zhu ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde; genç yaş, uzun hastalık süresi, kadın cinsiyet, romatoid faktör pozitifliği, uzun süre kortikosteroid kullanım öyküsü, periferik eklem erozyonları olması, yüksek hastalık aktivitesi belirteçleri (sedimentasyon, CRP, DAS-28) RA'lı hastalarda yüksek SOT insidansı ile korele bulunmuştur.¹⁰ Şendur ve ark.nın yaptığı bir derlemede; ileri yaş, hastalık süresinin 10 yıldan fazla olması, erkek cinsiyet, romatoid faktör pozitifliği, uzun dönem kortikosteroid kullanımı, şiddetli poliartrit olması RA'lı hastalarda SOT için risk faktörleri olarak gösterilmiştir.¹² Joaquim ve ark.nın yaptığı sistematik derlemede; 45 yaştan küçük olmak, periferik erozyon varlığı, destrüktif eklem değişiklikleri varlığı, kortikosteroid kullanımı, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanım yetersizliği RA'lı hastalarda SOT gelişim riskini artıran faktörler olarak belirtilmiştir.¹

Görüldüğü gibi, yüksek insidansla birlikte bu konuda çelişkili veriler olsa da SOT gelişimi riskinde uzun hastalık süresi ve yüksek hastalık aktivitesi tüm çalışmalarda ortak olarak yer almaktadır. Olgumuzun da hastalık süresinin 16 yıl olması bununla uyumlu bulunmuştur. Olgumuz sadece takipsiz değil, tedavisiz de kaldığı için uzun süreli kortikosteroid kullanımı öyküsü SOT için risk faktörü olarak yer almamakta idi. Ama bu özellik takip altındaki hastalarda, özellikle hastalık aktivitesinin zor kontrol al-

tına alındığının bir göstergesidir. Hatta erken hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç başlanması ve biyolojik tedavilerin gündeme oturmasıyla daha iyi hastalık kontrolü ve steroid kullanımının azalmasının radyolojik progresyonu önlediği ve dolayısıyla SOT'yi azalttığı söylenmektedir.¹ Onun için bu madde, SOT gelişimi için risk faktörü olan uzun süreli ve yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Olgumuzun takipleri düzenli olmadığından hastalık aktivitesinin seyriyle ilgili eklemelerde oluşan deformitelerden anladığımız kadarıyla ve tedaviye başladıktan sonra alınan yanıtı göre, hastalık aktivitesinin çok yüksek seyretmediği düşünülmektedir. Yine hasta kabulündeki yüksek aktiviteye rağmen; sedimentasyon, CRP ve romatoid faktör seviyesinin normal olması da SOT için gerekli risk faktörlerinin sayısının az olmasına neden olmuştur. Tüm bunlara rağmen, olgumuzda olduğu gibi, bizce SOT gelişiminde en önemli faktör olgunun bu kadar uzun tanı süresine sahip iken tedavisiz kalması idi. Çünkü hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanımına erken dönemde başlanmasının, RA hastalarında görülen eklem hasarlarını ve komplikasyonları önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Metotreksat hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç grubunun en önemli, en başarılı ve en sık kullanılan ilacıdır. Hastanın özellikle metotreksat tedavisine uyumu olmaması demek; hastalığın kontrol altına alınamaması, eklemelerde yaygın destrüksiyon oluşması ve yüksek hastalık aktivitesi demektir.⁷ Bu da SOT oluşum riskini önemli ölçüde artıran bir faktör olmaktadır. Kaito ve ark.nın yaptığı çalışmada; güncel farmakolojik tedaviler altında servikal tutulum insidansı incelenmiştir. Medikal tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesiyle seyreden ve bu sebeple biyolojik ajan tedavisine başlanan 151 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların takibinde, %32'sinde en az bir servikal tutulum şekli gözlenmiştir. 2000'li yıllardan önceki çalışmalara göre, insidanda bir miktar düşme olduğu, ancak hâlâ %30 civarı bir insidans olmasının dikkate değer olduğundan bahsedilmiştir. RA'nın erken dönemde servikal omurgayı tutmasının (hastalık başlangıcından itibaren iki yıl içerisinde) ve çalışmaya alınan hastaların servikal omurgasındaki eklem ve ligamentöz yapıların destrüksiyonunun farmakolojik tedavi başlamadan önce başlamasının bu

insidans yüksekliğinde payı olduğu hipotezi öne sürülmüştür.¹³ Başka bir çalışmada, Kappi ve ark., tek hastalık modifiye edici ilaç kullanımı ile üçlü kullanımın RA hastalarında servikal tutulumun kontrolünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, monoterapi alan hastalara göre üçlü kombinasyonun daha nadir SOT'ye yol açtığını göstermişlerdir.¹⁴ Yine başka çalışmalarda da biyolojik ajanların RA hastalarında yeni SOT'yi önlediği, fakat oluşmuş lezyonun ilerlemesini durdurmadığı gösterilmiştir.^{15,16}

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi RA tedavisinin başarılı olabilmesinde de ana faktör, hastanın tedaviye uyumudur.⁷ Çalışmalarda, tedaviye uyum sağlayan RA'lı hasta oranları %30-80 arasında değişmektedir.^{9,17,18} Arshad ve ark.nın yaptığı çalışmada; düşük sosyoekonomik sınıf, yetersiz gelir, aile desteği eksikliği tedaviye uyumu olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, eş zamanlı başka ilaçların kullanımı, metotreksat dozu gibi faktörlerin tedaviye uyumu etkilemediği görülmüştür.⁷ Olgumuzda da düşük sosyoekonomik sınıf, aile desteği olmaması, yetersiz gelir tedaviye

uyumu engellemiştir. On altı yıllık tedavisiz bu uzun süre, SOT gelişimine yol açmıştır.

Biz fizik tedavi hekimleri olarak, her ne kadar rehabilitasyon sürecinin başarılı olduğunu hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlaşmayı başarı olarak düşünsek de asıl başarı, hastaların bu seviyeye gelmeden önlenabilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla olacaktır. Bunun için de bu hastaların tedaviye takiplerinin izlendiği programlar oluşturulmalıdır. Sağlık politikalarının koruyucu hekimlik üzerine kurulduğunu düşünürsek, RA'lı hastaların tedaviye uyumlarının kontrol altında tutulduğu yeni sağlık stratejilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak; RA, morbidite ve mortaliteyi önemli derecede artıran önemli bir hastalıktır. Uygun tedaviyle kontrol altına alınabilen bu hastalık için tedavi başarısında en önemli faktör, hastanın tedaviye uyumu ve sıkı takiptir. Bunun sağlanması için böyle hastaların takiplerinin kontrol altında tutulduğu yeni programların geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1195-202. [Crossref] [PubMed]
- Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J.* 2004;4:329-34. [Crossref] [PubMed]
- Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine--clinical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69:136-48. [PubMed]
- Mańczak M, Gasik R. Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis-imaging methods. *Reumatologia.* 2017;55:201-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Na MK, Chun HJ, Bak KH, et al. Risk factors for the development and progression of atlantoaxial subluxation in surgically treated rheumatoid arthritis patients, considering the time interval between rheumatoid arthritis diagnosis and surgery. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59:590-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Vanek P, Bradac O, de Lacy P, et al. Treatment of atlanto-axial subluxation secondary to rheumatoid arthritis by short segment stabilization with polyaxial screws. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159:1791-801. [Crossref] [PubMed]
- Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, et al. Adherence to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci.* 2016;32:413-7. [PubMed]
- Cannon GW, Mikuls TR, Hayden CL, et al. Merging Veterans Affairs rheumatoid arthritis registry and pharmacy data to assess methotrexate adherence and disease activity in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1680-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ahluwalia V, Rampakakis E, Movahedi M, et al. Predictors of patient decision to discontinue anti-rheumatic medication in patients with rheumatoid arthritis: results from the Ontario best practices research initiative. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2421-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhu S, Xu W, Luo Y, et al. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:541-9. [Crossref] [PubMed]
- Yurube T, Sumi M, Nishida K ve ark. Accelerated development of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: a prospective minimum 5-year cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e88970. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Şendur Ö, Turan Y. Romatoid artrit omurga tutulumu. *Türk Fiz Tip Rehab Derg.* 2008;54:15-9.
- Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, et al. Incidence and risk factors for cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis under the current pharmacologic treatment paradigm. *Mod Rheumatol.* 2017;27:593-7. [Crossref] [PubMed]
- Kauppi MJ, Neva MH, Laiho K, et al. Rheumatoid atlantoaxial subluxation can be prevented by intensive use of traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2009;36:273-8. [Crossref] [PubMed]
- Kaito T, Hosono N, Ohshima S, et al. Effect of biological agents on cervical spine lesions in rheumatoid arthritis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:1742-6. [Crossref] [PubMed]
- Kaito T, Ohshima S, Fujiwara H, et al. Predictors for the progression of cervical lesion in rheumatoid arthritis under the treatment of biological agents. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38:2258-63. [Crossref] [PubMed]
- Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Yunquera-Romero L, et al. Adherence of rheumatoid arthritis patients to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2017;37:1709-18. [Crossref] [PubMed]
- Marras C, Monteagudo I, Salvador G, et al. Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int.* 2017;37:1195-202. [Crossref] [PubMed]