

Концепция мультиморбидности в ревматологической практике

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Андреевна Галушко; orgcom@irramn.ru

Contact: Elena Galushko; orgcom@irramn.ru

Поступила 01.07.14

Несомненный и оправданный интерес исследователей к коморбидным состояниям при ревматических заболеваниях не угасает в последнее десятилетие, однако концепция мультиморбидности еще не интегрирована ни в клиническую практику, ни в научные исследования в области ревматологии.

Термины «коморбидность» и «мультиморбидность» часто (и не всегда осознанно) используются как взаимозаменяемые, что приводит к определенной путанице в терминологии и, соответственно, в разработке стратегий дальнейших научных исследований. Понятия «сопутствующая патология» и «мультиморбидность» не являются взаимоисключающими или противоречащими друг другу, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность». Для клиницистов, занимающихся лечением в первую очередь «типовых» ревматологических пациентов, проблема «мультиморбидной болезни» является скорее правилом, чем исключением. Проведенные за последние годы научные исследования позволили очертить несколько ключевых направлений для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности в ревматологической практике, которая позволит развернуть мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к больному как единому целому.

Ключевые слова: мультиморбидность; коморбидность; ревматические заболевания.

Для ссылки: Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–365.

THE CONCEPT OF MULTIMORBIDITY IN RHEUMATOLOGIC PRACTICE

Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L.

The undoubted and legitimate interest of investigators in comorbidities in rheumatic diseases has not faded in the past decade; however, the concept of multimorbidity has not yet been integrated into either clinical practice or rheumatology researches.

The terms comorbidity and multimorbidity are frequently and not always consciously used as interchangeable, which leads to some confusion in their terminology and accordingly in the development of further research strategies. The concepts of concurrent pathology and multimorbidity are not mutually exclusive or contradictory to each other, but they should be considered from another point of view than comorbidity. The problem of multimorbidity disease is a rule rather than an exception to clinicians who are engaged in the treatment of mainly typical patients with rheumatic diseases. Recent researches could outline few key areas to further study the conception of multimorbidity in rheumatology practice, which would be able to turn international rheumatology research community from rheumatic disease to the patient as a whole.

Key words: multimorbidity; comorbidity; rheumatic diseases.

Reference: Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):362–365.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>

Анализ значимости основных групп хронических болезней (сердечно-сосудистые, аллергические, неврологические, онкологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет – СД – и др.) показывает, что именно ревматические заболевания (РЗ) вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и увеличение числа обращений к врачу общей практики в течение последнего года [1, 2]. РЗ встречаются у людей любого возраста, начиная с детского, но имеется четкая тенденция к значительному, практически универсальному, накоплению их по мере увеличения возраста заболевших. Расходы на здравоохранение, связанные с РЗ, продолжают неуклонно расти во всем мире [3].

Воспалительные РЗ обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска (ФР) развития тяжелых сопутствующих (коморбидных) хронических состояний [4]. Наиболее частыми для РЗ коморбидными состояниями являются сердечно-сосудистые заболевания [5], интерстициальные поражения легких [6], остеопороз (ОП),

хронические заболевания почек [7], злокачественные новообразования [8], депрессия [9]. Несомненный и оправданный интерес исследователей к коморбидным состояниям при РЗ не угасает в последнее десятилетие и обусловлен их влиянием на течение и прогноз конкретного РЗ, выбор тактики его лечения и на качество жизни больных [10].

Вместе с тем достижения ревматологии в XXI в. – новые методы ранней диагностики РЗ, современные научно обоснованные стратегии лечения конкретных болезней, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, широкое внедрение их в ежедневную клиническую практику – не всегда позволяют достичь ярко выраженного улучшения состояния больного в целом, сохранить его функциональную активность и тем самым существенно улучшить прогноз в долгосрочной перспективе.

Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучать РЗ через призму «мультиморбидной болезни», в которую интегрированы все без исключения приобретенные хронические заболевания, «накапливаемые» пациентами в течение жизни.

В отличие от широко изучаемой проблемы коморбидности при РЗ, концепция мультиморбидности еще не интегрирована ни в клиническую практику, ни в научные исследования в области ревматологии, хотя для клиницистов, занимающихся лечением в первую очередь «типовых» ревматологических пациентов, проблема «мультиморбидной болезни» как раз и является скорее правилом, чем исключением. В настоящее время становится очевидной настоятельная необходимость развернуть мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к больному как единому целому. Это и понятно, поскольку уже сейчас видна сопряженность концепции мультиморбидности и РЗ. Прежде всего это касается таких составляющих обоих состояний, как возраст дебюта, доминирование женского пола, социально-экономический статус пациентов, полипрагмазия, полиорганный патология, частота и длительность госпитализаций, диспансерное наблюдение, инвалидизация, сложность реабилитации и, конечно же, стоимость лечения.

В последние годы отмечается значительный рост числа публикаций и научных исследований по проблемам коморбидности и мультиморбидности. Однако термины «коморбидность» и «мультиморбидность» часто (и не всегда осознанно) используются как взаимозаменяемые, что приводит к определенной путанице в терминологии и, соответственно, в разработке стратегий дальнейших научных исследований [11, 12].

Впервые термин «мультиморбидность» был введен в 1970 г. [13], и определяется он, согласно критериям ВОЗ, как состояние, включающее наличие *двух и более хронических заболеваний*, этиопатогенетически не связанных между собой (в среднем 5,8 заболеваний на человека) [14]. Общепринятым определением коморбидности является «существование или возникновение любого *сопутствующего* заболевания во время клинического течения конкретной изучаемой болезни» [15].

Понятия «сопутствующей патологии» и «мультиморбидности» не являются взаимоисключающими или противоречащими друг другу, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность».

Проблема коморбидности фокусируется на изучении определенной болезни («индексная болезнь») совместно с появлением любых дополнительных сопутствующих заболеваний. Эти дополнительные сопутствующие состояния классифицируются как имеющие *единые патогенетические механизмы* (например, кардиоваскулярная патология при РЗ), либо как *осложнения* на фоне лечения основного заболевания (глюкокортикоидный ОП или СД, индуцированное нестероидными противовоспалительными препаратами поражение желудочно-кишечного тракта), либо как «случайное» заболевание. Таким образом, в основе концепции коморбидности центральное место занимает конкретная **индексная болезнь**, а сопутствующим заболеваниям, возникшим «рядом с ней», отводится лишь подчиненная роль [11, 15]. Напротив, при изучении **мультиморбидности** не выделяют основную «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, как **равнозначные**, вне зависимости от этиопатогенетических факторов и времени возникновения: до дебюта изучаемой нозологии либо во время клинического течения этой болезни. Таким образом, в основе мультиморбидности, в отличие от коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный **пациент** с множеством приобретенных хронических состояний, равнозначных между собой. Уже очевидно,

что увеличение количества заболеваний, составляющих мультиморбидность, достоверно связано с ухудшением качества жизни и увеличением числа принимаемых лекарств, госпитализаций, медицинских манипуляций и др. Эта тенденция не зависит от возраста. Однако нельзя исключить, что число сопутствующих болезней только частично объясняет все проблемы мультиморбидности [16]. Высказывается гипотеза, что именно тяжесть и продолжительность конкретных болезней, а также взаимодействие между хроническими болезнями и острыми (рецидивами) или сохраняющимися активными (например, воспаление) хроническими состояниями более значимы в увеличении риска смертельного исхода, нежели простая арифметическая сумма болезней [17, 18]. Несмотря на каноническое определение мультиморбидности — «два и более *хронических* заболевания...», — рассматривается концепция мультиморбидности и острого заболевания/состояния, которое может расшатать имеющееся равновесие и/или трансформироваться в хроническое с потенциальной возможностью также изменить организменное равновесие [19]. Поэтому необходимы исследования, направленные на изучение межнозологических взаимоотношений и определение «вклада» каждой болезни/состояния в общий потенциал мультиморбидности.

Проведенные за последние годы в разных странах мира популяционные исследования (амбулаторная практика, частная практика, дома престарелых, интенсивные отделения больниц) позволили расширить взгляд на данную проблему и очертить несколько ключевых направлений для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности.

Внимание должно быть уделено генетическим и биологическим факторам, образу жизни, социальным детерминантам и их взаимодействию. Лежащие в основе патологические механизмы, например *хроническое воспаление*, окислительный стресс и метаболические нарушения, должны быть исследованы в отношении кластеризации возможных вариантов мультиморбидности. В последние годы обращено внимание на наличие, казалось бы, не имеющих сколь угодно схожих/перекрещивающихся механизмов развития и поддержания, стереотипных агрегаций/ассоциаций между различными заболеваниями [20]. Доминирующие позиции, позволяющие формировать вокруг себя феномен мультиморбидности, занимают состояния, определяющие *организменный дисметаболизм*, — хроническая болезнь почек (выведение, самодостаточный ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ренокардиальный синдром), гепатопатии (организменный и лекарственный метаболизм), ожирение (инсулинорезистентность), гиперурикемия (как самодостаточный ФР опосредованного развития кардиоваскулярной и почечной патологии) и анемия (гипоксемия). Однако такие хорошо изученные коморбидные состояния в ревматологии — потенциальные «убийцы», — как артериальная гипертензия и рак, обладают невысоким потенциалом в отношении мультиморбидности, хотя первая является, по результатам исследований, самым частым компонентом в различных нозологических комбинациях, определяющих мультиморбидность [21]. Введено и активно применяется понятие «мультиморбидные соматические ФР»: почечная недостаточность, текущее воспаление, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия.

Лежащие в основе патологические механизмы должны быть исследованы в отношении кластеризации возможных вариантов мультиморбидности. Это может привести к выявлению стратегий профилактики, включая раннее вы-

явление вторичных заболеваний, так называемой ассоциативной (неслучайной) мультиморбидности [22]. Исследования в данной области позволили выделить три очерченных кластера/ассоциации болезней, формирующих мультиморбидность, а именно: сердечно-сосудистые и метаболические заболевания; проблемы, связанные с ментальным здоровьем, и скелетно-мышечные расстройства.

Другими направлениями для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности могут быть оценка влияния контекстуальных факторов на естественное течение мультиморбидности, социальная поддержка, социально-экономический статус и экологический контекст в отношении неблагоприятных исходов; развитие регистров пациентов и клинические исследования с включением лиц с мультиморбидностью с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций и стандартов лечения данной категории больных, представляющих стареющее население земного шара.

С позиции государственных приоритетов повышается значение определения бремени мультиморбидности в долгосрочной перспективе, связанное с выявлением ФР, в том числе ятрогенных, которые могут как уменьшить, так и увеличить нагрузку на пациентов с декомпенсацией состояния на фоне лечения основного заболевания. Лечение этой категории больных не основано на принципах доказательной медицины, поскольку отсутствуют соответствующие рандомизированные клинические исследования (РКИ) и, как следствие, больные получают менее качественную терапию по сравнению с пациентами, страдающими «одной» болезнью.

В контексте лекарственной терапии выделяют «конкордантную» комбинацию хронических болезней, имеющих синергизм в лечении, и *дискордантную* мультиморбидность — комбинацию хронических болезней, требующих взаимоисключающих подходов к лечению или возможность антагонистического взаимодействия лекарственных средств [23].

Однако большинство РКИ и клиническая практика до сих пор базируются на парадигме лечения одной болезни [4, 24, 25]. Подобный подход в настоящее время не может быть признан адекватным для больных со сложными и перекрывающимися для здоровья проблемами. По сути, если РЗ дебютирует во второй половине жизни, то приходится искать место в «прокрустовом ложе» мультиморбидности, где, с одной стороны, для него открыт широкий простор среди органов и систем, находящихся на грани декомпенсации, а с другой — наблюдается узость для лекарственного маневра. В данном контексте дебют/обострение любого РЗ может рассматриваться не только как весомый компонент мультиморбидности, но и как постоянно действующий катализатор (воспаление, коморбидность, тяжелые нежелательные реакции лекарственной терапии) для других элементов, составляющих мультиморбидность. С другой стороны, не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию «Лечение до достижения цели» (Treat to target — T2T) как для организма в целом, так и для РЗ в частности. К примеру, скрыто (с нормальным уровнем креатинина в сыворотке) протекающая хроническая болезнь почек III стадии у 66-летней пациентки с дебютом РА никогда не позволит избавиться от так называемой анемии хронического воспаления и ОП, поскольку эта стадия нефропатии уже подразумевает очевидный дефицит эндогенного эритропоэтина и развитие вторичного (нефрогенного) гиперпаратиреоза. В данном случае (а это и есть реальная клиническая практика) реализация стратегии T2T

будет направлена исключительно на болезнь (и ее коморбидность), а не на больного в целом.

Особый (прикладной) интерес может представлять изучение мультиморбидности у специфически обособленной категории больных. В ревматологии научных исследований по этому направлению очень мало, несмотря на большое количество проведенных когортных и популяционных исследований, в том числе по изучению качества жизни при РЗ. Основными недостатками данных исследований, которые ограничивают их использование для научного и практического изучения феномена «мультиморбидности», являются отсутствие единого определения мультиморбидности, отсутствие оценки тяжести мультиморбидности и плохая доказательная база: поскольку нередко не учитываются «психические» факторы, вмешивающиеся переменные — лечение, факторы декомпенсации и взаимодействия всех систем организма.

Таким образом, как показывают анализ научной литературы и накопленные за последние годы разработки по диагностике и лечению основных РЗ на ранних стадиях (концепция T2T), развитие регистров, изучение проблемы коморбидности в ревматологии, более углубленное понимание патогенеза отдельных ревматологических нозологий с созданием современных классификационных и диагностических критериев, в целом в ревматологии XXI в. созданы все предпосылки для изучения различных ФР формирования и течения «мультиморбидной болезни» в интересах реальной ревматологической практики и для выявления клинических и лекарственных взаимодействий внутри нее, а также определения их вклада в декомпенсацию состояния конкретного или, как может оказаться в процессе изучения, «типичного» ревматологического пациента.

Научный и прикладной междисциплинарный потенциал изучения мультиморбидности в ревматологии предполагает использовать не только опыт, накопленный клиницистами-ревматологами за последние 20 лет, но и достижения и методы лечения, предназначенные для улучшения исходов терапии в других специальностях и многих отраслях медицины: микробиологии, иммунологии, биохимии, генетике, социальной гигиене, реабилитации и организации здравоохранения, социологии, демографии, статистике и др.

Изучение мультиморбидности в ревматологии с точки зрения междисциплинарного взаимодействия также позволит оптимизировать расходы на ревматологическую службу в краткосрочной и долгосрочной перспективе и улучшить качество оказания медицинской помощи населению, как с позиции больного, так и с позиции государства. Разработка *комплексных междисциплинарных программ* с включением *стандартов лечения и клинических рекомендаций* для продолжения наблюдения за больными с «мультиморбидной болезнью» в системе реальной клинической практики и амбулаторной помощи позволит оптимизировать и расширить взаимодействие между специалистами ревматологами и врачами первичного звена. Такой подход обеспечит хронического ревматологического больного возможностью в полном объеме пользоваться всеми доказательными достижениями научной и практической ревматологии.

Вот почему мультиморбидность в настоящее время рассматривается не только как нерешенная медицинская, но и как социально-экономическая проблема, которая в будущем сможет определять стратегию развития практически всех компонентов системы здравоохранения как государственной политики в сфере народосбережения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Perruccio AV, Power JD, Badley EM The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(12):1056–61.
- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–40. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):133–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/rsp20142>.
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Solomon DH, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dixon W. Motion for debate: the data support evidence-based management recommendations for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;66(7):1675–83. DOI: 10.1002/art.37975.
- Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev.* 2013;12(11):1076–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.001>.
- Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):222–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3256>.
- Tureson EL, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):5–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes189>.
- Панафилина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–9. [Panafidina TA, Kondrat'eva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>.
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98–103. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):98–103. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-634>.
- Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Apr;10(4):252–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14.
- Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
- Feinstein A. The pretherapeutic classification of co/morbidity in chronic disease. *J Chron Dis.* 1970;(23):455–69. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8).
- Van den Bussche H, Schön G, Kolonko T. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity – results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr.* 2011;11:54. DOI: 10.1186/1471-2318-11-54.
- Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? *Eur J Gen Pract.* 1996;20:65–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13814789609162146>.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):255–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255>.
- Marengoni A, Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: rationale and need for investigation. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2395–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x.
- Marengoni A, Rizzuto D, Wang H-X, et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):225–30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x.
- Le Reste JV, Nabbe MDP, Manceau B, et al. The European general practice research network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(5):319–25. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.001. Epub 2013 Feb 12.
- Wong A, Boshuizen HC, Schellevis FG, et al. Longitudinal administrative data can be used to examine multimorbidity, provided false discoveries are controlled for. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(10):1109–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.12.011>.
- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011;(11):101. DOI: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/101>.
- Prados-Torres A. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):254–66. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
- Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L; EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(4):312–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004. Epub 2008 Mar 12.
- Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med.* 2010;15(6):165–6. DOI: 10.1136/ebm1154.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.