

류마티스관절염의 질환억제 약물치료

Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis

서창희

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

Chang-Hee Suh, M.D., Ph.D.

Department of Allergy-Rheumatology, Ajou University
School of Medicine

주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산5 번지 아주대학병원

알레르기-류마티스 내과

Tel: 031-219-5118, Fax: 031-219-5154

Email: chsuh@ajou.ac.kr

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive disease, affecting an estimated 1% of the population worldwide. Although the optimal care of RA patients requires various modalities, pharmacotherapy remains the cornerstone of treatment for RA. Clinical studies in patients with RA have broadened understanding of its pathogenesis and have fundamentally changed the therapeutic approach to this disease in the last 10 years. It has become clear that early suppression of RA disease activity is important in preventing progressive joint destruction and functional decline. There has been a complete remodeling of the traditional “therapeutic pyramid” by rheumatologists, who now treat RA earlier and more aggressively than ever before, using combinations of classic disease-modifying antirheumatic drugs or new drugs. Although a cure remains elusive, remission is an approachable goal.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, disease-modifying antirheumatic drug, combination

1. 서론

류마티스관절염은 진행성 만성 염증성 관절질환으로 전 세계적으로 지역에 상관없이 전 인구의 1%에서 발생을 한다.^{1,2} 여자에서 남자에 비해 2-2.5배 흔히 발생하며, 40세에서 70세 사이에 호발하고 나이가 증가할수록 발생이 증가한다. 일부의 환자에서는 저절로 호전이 되기도 하나, 대부분의 환자는 만성적으로 진행하여 관절의 불구를 유발한다.^{3,6} 또한 방사선상의 관절의 손상도 질환의 초기에 나타나서 수십 년 동안 지속적으로 진행된다.^{7,10} 뿐만 아니라 관절증상이 지속적으로 진행되는 경우에 사망률도 증가시켜 사회 경제적인 부담이 큰 질환이다.^{6,7}

하지만 최근 10년 동안에 이러한 류마티스관절염에 대한 이해의 증가와 새로운 치료제의 등장으로, 류마티스관절염 환자의 치료에 있어서 획기적인 변화가 있었다.¹¹⁻¹⁵ 우선 류마티스관절염의 치료 개념의 변화에 대해 먼저 설명하고, 이어서 각각의 항류마티스제제(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)에 대해서 기술을 하겠다.

2. 류마티스관절염의 치료 전략의 변화 (Table 1)

20세기 초에 류마티스관절염은 대부분은 저절로 좋아지는 질환으로 인식되었다. 이것은 아마도 초기의 연구들에서 류마티스관절염의 진단이 보다 포괄적이어서 다른 저절로 좋아지는 염증성 관절염을 포함하였기 때문일 것이다.¹⁶ 그래서 10 여 년 전까지도 전통적으로 류마티스관절염의 치료는 “치료의 피라미드(therapeutic pyramid)”로 알려진 모델을 따라 이루어 졌다.^{17,18} 류마티스관절염의 초기에는 비약물 치료와 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 이용하여 통증의 조절을 우선적으로 하였다. 보다 효과적인 약물인 DMARD는 전통적으로 부작용이 많은 것으로 인식되어 류마티스관절염이 상당히 진행된 시기에 추가하였다.

이러한 치료법은 세 가지 가정에 기초하고 있는 데, 첫째는 류마티스관절염은 심각하지 않고, 생명을 위협하지 않는 질환이라는 것이며, 둘째는 NSAID는 부작용이 적은 치료법이라는 것이며, 셋째는 DMARD는 일반적으로 사용하기에는 너무 독성이 심한 약제라는 것이다.¹⁴

하지만 최근의 연구에 의하면 류마티스관절염은 매우 짧은 시간동안에도 불구를 일으킬 수 있으며, 사망률도 증가시키는

Table 1. Change in the treatment of rheumatoid arthritis

과거의 치료	현재의 치료
<ul style="list-style-type: none"> • 증상 치료를 강조 • 항류마티스제는 나중에 사용 • 소염진통제는 부작용이 적다고 인식 • 항류마티스제제는 부작용이 심하다고 인식 • 병합요법의 개념이 없었음 	<ul style="list-style-type: none"> • 관절 손상의 억제를 강조 • 항류마티스제를 조기에 사용 • 소염진통제도 안전하지 않다고 인식 • 항류마티스제도 부작용을 감시하며 사용 가능 • 병합요법을 흔히 사용함

것으로 알려지게 되었다.^{3,10} 대부분의 환자에서 질병의 이환기간이 증가할수록 관절의 미란, 관절강의 감소, 관절의 변형이 증가하는 것이 밝혀졌다.⁹ 또한 류마티스관절염으로 진단받을 때 직업을 가지고 있던 65세 이하의 환자를 9년간 관찰했을 때 85%가 직업을 잃었다는 것이 보고되어 류마티스관절염이 단시간에도 불구를 유발할 수 있다는 것이 확인되었다.⁶

부작용이 적은 것으로 생각되었던 NSAID 치료에 의한 소화기 부작용이 매우 심각하게 대두하게 되어 안전한 치료가 아님이 알게 되었다. 최근 연구에 의하면, 관절염으로 NSAID를 1년 이내 사용한 환자에서 위십이지장 궤양이 13.8% 발생하였으며, 1년에서 15년간을 사용한 환자에서는 25.9% 발생하였다.¹⁹ NSAID는 위장관 출혈이나 궤양의 천공 등과 같은 생명을 위협할 수 있는 합병증을 유발할 수 있다는 것도 알려졌다.^{20,21} 미국의 경우, NSAID의 합병증에 의한 사망이 류마티스관절염 환자의 경우 매년 4400-7700 명이고 골관절염과 류마티스관절염 환자를 합친 경우 16,500명으로 추정되었다.²⁰ 이러한 NSAID의 합병증에 의한 사망자 수가 AIDS에 의한 사망자 수와 같다.

DMARD 사용에 의한 부작용의 임상 증상, 검사실소견, 입원 등을 이용하여 계산한 독성 지수(toxicity index)를 측정했을 때, hydroxychloroquine (HCQ)의 경우 NSAID보다 부작용이 적었으며, methotrexate (MTX)도 NSAID와 유사한 정도의 부작용을 보였다.²²

“치료의 피라미드”의 가정의 옳지 않은 것이 밝혀지면서, 류마티스관절염 치료에서 DMARD의 역할이 재평가 되었다. DMARD가 관절 파괴의 속도를 지연시키며, 관절염의 통증을 조절하는 데 보다 효과가 있다 것이 밝혀졌다. 최근의 무작위, 이중맹검, 위약대조군 연구(randomized, double-blind, placebo-controlled trial)에서, MTX, sulphasalazine (SSZ), cyclosporine A (CSA), leflunomide, etanercept 등이 류마티스관절염의 방사선적 진행을 억제하는 것이 증명되었다.²³⁻²⁷ 전향적, 병행군, 기술연구(prospective, parallel, descriptive study)에서, NSAID를 이용한 염증을 조절하는 것보다 DMARD를 사

용하여 염증을 조절하는 것이 통증 조절에 보다 효과적이라는 것이 명백해졌다.²⁸ 또한 DMARD가 류마티스관절염의 기능 소실의 진행을 억제하여 삶의 질을 증가시키는 데 NSAID보다 효과적이었다. DMARD를 계속해서 사용하는 경우에 관절 기능의 소실을 30%정도 감소시킬 수 있었다.²⁹

이상으로 류마티스관절염은 저절로 좋아지는 질환이 아니며 만성적으로 진행하여 관절을 파괴시키고 불구를 유발할 수 있는 질환이고, NSAID도 부작용이 적어서 안전하게 사용할 수 있는 약이 아니고, DMARD도 부작용이 심해서 사용하기에 곤란한 약이 아니라는 것과 DMARD가 류마티스관절염에 의한 통증의 감소와 관절의 기능 소실 억제에 NSAID보다 효과적이며, 관절의 파괴를 지연시킬 수 있음이 확인이 되어 “치료적 피라미드”의 모든 가정이 잘못 되었음이 밝혀졌다.

실제로 치료적 피라미드에 따라 치료를 했을 때, 치료 결과가 만족스럽지 않았으며 심한 환자에서는 사망률이 증가하였다. 이런 결과를 바탕으로 초기에 보다 적극적으로 치료하여 질병의 관해(remission)를 목표로 치료해야 한다는 주장이 제기되었다.¹⁸ 최근의 치료경향은 류마티스관절염의 진단 초기부터 (약 3개월 이내) DMARD를 사용하는 것이며, 기존 약제가 충분한 효과가 없을 때 3개월 이내에 다른 약제를 추가하는 것(step-up approach)이다.¹² 이러한 초기에 병합요법을 포함한 강력한 치료는 여러 무작위 임상연구에서 효과가 있음이 입증되었다.^{30,31}

다른 방법으로는 초기에 여러 DMARD를 병합하여 강력하게 염증을 조절하여 단계적으로 줄여나가는 것(step-down approach)이다. 대표적인 예로 COBRA 연구에서는 초기의 류마티스관절염 환자를 대상으로 고용량의 스테로이드와 MTX, SSZ를 사용하였으며, 이 병합요법을 사용한 환자에서 SSZ만 사용한 환자에 비해 임상증상의 호전이 빨랐으며 방사선적 관절 손상의 진행이 유의하게 감소되었다.³² 하지만 이 방법은 고용량의 스테로이드를 사용하여 장기적인 부작용에 대한 두려움으로 보편적으로 사용되고 있지는 않다. 최근에 관절의 염증반응에서 활성 T 세포를 억제하는 leflunomide와 사이토카인을 억제

Table 2. Dosages, side-effects and approximate time to benefit of disease-modifying antirheumatic drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis

DMARD	효과가 나타나는 치료기간	치료 용량	부작용
Methotrexate	1-2 개월	7.5-20 mg/w	오심, 탈모, 구강궤양, 간독성, 혈구수치 감소, 폐섬유증, 최기형 유발
Sulphasalazine	1-3 개월	1g bid 또는 tid	오심, 발진, 간독성, 두통, 무과립구증, 혈소판 감소, Steven-Johnson 반응
Hydroxychloroquine	2-6 개월	200 mg bid	오심, 복통, 발진, 두통, 망막병증, 근육병증
Leflunomide	1-3 개월 (주로 1개월)	10-20 mg/d	설사, 탈모, 오심, 간독성, 발진, 혈구감소

하는 etanercept와 infliximab 등의 신약이 개발이 되어 사용되게 되었다.^{23,24,27,33} 이러한 류마티스관절염의 치료전략의 변화와 새로운 신약들이 류마티스관절염의 단기 및 장기 치료 성과를 매우 향상시켰다.

3. 항류마티스제제(DMARD)

DMARD에는 다양한 약제가 있으나, 이들 약제의 공통점이 있다. 첫째는 DMARD의 효과가 NSAID나 스테로이드에 비해서 늦게 나타난다는 것이다. 약제에 따라 1개월에서 6개월 정도 사용해야 효과가 나타난다(Table 2). 둘째는 정확한 기전은 모르나 면역 및 염증 반응을 조절하여 치료효과를 나타낸다는 것이다. 치료 반응으로 임상 증상이 호전되고 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C 반응 단백(C-reactive protein, CRP) 같은 급성 염증 반응 물질(acute-phase reactants)이 정상화된다. 하지만 완전한 임상 증상의 관해는 매우 드물다. 셋째는 관절염에 의한 관절의 손상 및 관절의 기능 소실을 지연시킬 수 있다는 것이다. 넷째는 DMARD는 충분한 효과가 나타나지 않거나 부작용이 생겨서 장기간 사용하는 것이 쉽지 않다는 것이다.

4. Methotrexate (MTX)

류마티스관절염 환자에서 저 용량 매주 MTX 단독 치료는 많은 환자에서 큰 부작용 없이 치료 효과를 증가시켰다.³³ 비록 관절염의 완전 관해는 보고된 바가 없지만, MTX의 장기간의 임상 연구에서 50-80%의 환자가 임상 증상의 호전을 보였으며 관절의 기능의 소실을 억제할 수 있었다.^{34,35} 뿐만 아니라 방사선적 관절의 손상을 억제하였으며 삶의 질을 증가시켰다. 저 용량 매주 MTX 단독 치료는 그 오랜 기간 동안 안전성과 효과가 증명

이 되어 가장 많이 사용되는 DMARD가 되었다.

MTX의 가장 흔한 부작용으로는 간수치의 상승이 있으며, 그 외에 흔한 부작용으로는 구내염(stomatitis), 오심, 설사, 그리고 가끔 탈모증 등이 생길 수 있다. 드물지만 심각한 부작용으로는 폐 독성이 언제든지 나타날 수 있는 데 이 경우는 생명이 위협할 수도 있다. 하지만 혈구 수치, creatinine, 간 효소 수치, 그리고 호흡기 증상을 잘 관찰함으로써 심각한 부작용은 막을 수 있다.³⁶

경구로 엽산(folic acid)을 매일 1mg씩 또는 folinic acid를 매주 5mg씩 복용하면 효과는 감소하지 않으면서, 탈모, 구내염, 위장부작용, 조혈세포 독성을 줄일 수 있다.³⁷ 아주 드물게 림프종이 생길 수 있으며, 일부에서는 MTX를 중단하면 없어지는 경우도 있다. MTX는 태아에 기형을 유발할 수 있으므로(teratogenic), MTX를 사용하는 가임 여성은 적절하게 피임을 하여야 한다. MTX는 간질환이 있는 경우, 신장 기능이 좋지 않은 경우, 폐질환이 있는 경우, 그리고 술을 많이 마시는 경우에는 사용하지 않는다.

MTX는 충분한 효과가 나타나려면 최소한 매주 10mg이상 사용하여야 하며, 충분한 효과가 나타나지 않는 경우 15-20mg까지 증량할 수 있다. 4주에서 8주 정도는 사용하여야 충분한 효과가 나타난다. 최근에 영국의 류마티스 전문의를 대상으로 한 DMARD의 선호도 조사에서 가장 흔히 처방되는 약물이었다.³⁸ MTX는 그 효과와 안전성이 입증되어 DMARD 병합 요법에서 고정(anchor) 약물로 가장 흔히 사용되고 있다.

5. Sulphasalazine (SSZ)

Sulphasalazine은 sulphapyridine (SP) 과 5-aminosalicylic acid (5-ASA)를 복합(combination)하여 류마티스관절염을 치료하기 위해 개발된 약이다. 여러 연구에 의하면, 5-ASA는 장에서 거의 흡수가 되지 않아서 류마티스관절염에 효과가 있는 것

은 SP라는 것이 알려졌다. 하지만 초기에는 비무작위 비맹검 연구에서 효과가 없는 것으로 나타나 케양성 대장염의 치료에 사용이 되었다.³⁹ 30여년이 지난 후, 여러 개방 표지(open-labelled) 및 위약대조군 연구에서 효과가 입증되어 류마티스관절염의 치료에 사용이 되었다.^{40,41} 무작위 연구에서 MTX와 유사하고 HCQ보다 우수한 임상적 및 방사선적 효과를 보였다.⁴² SSZ는 일반적으로 부작용은 심하지 않으며, 대부분은 오심, 복부 불편감 등이 치료 초기에 생긴다. 이러한 부작용은 초기에 저용량을 사용하여 서서히 증량하는 경우에 줄일 수 있다. 백혈구 감소증은 가끔 생길 수 있는 심각한 부작용으로, 치료기간 중 언제든지 생길 수 있으므로 주기적인 혈액검사가 필요하다. 초기 용량은 하루에 500mg-1g을 사용하고 서서히 증량하여 하루에 2-3g을 사용한다. 8주 정도 사용하여야 충분한 효과가 나타난다. 4개월 이후에도 효과가 없는 경우 치료를 변경할 필요가 있다. 비교적 부작용이 적고 관절염 치료에 효과가 있어서 MTX다음으로 많이 사용되고 있으며,³⁸ MTX를 사용할 수 없는 환자에서 흔히 사용되는 약물이다.

6. Hydroxychloroquine (HCQ)

항말라리아제제인 HCQ은 처음에는 루푸스의 치료에 사용이 되었으며, 이후에 위약대조군 연구에서 류마티스관절염에서 특히 질환의 초기에 효과가 있음이 증명되었다.⁴³ 하지만 MTX나 SSZ에 비해 치료 효과가 약하고 방사선적 관절 손상을 억제하지 못하였다.^{44,45} 그럼에도 불구하고 비교적 우수한 안정성과 혈중 지질을 감소시키는 효과 때문에 초기의 정도가 심하지 않은 류마티스관절염에 흔히 사용되고 있다. 부작용으로는 발진, 복통, 설사 등이 매우 드물게 나타난다. HCQ는 매우 안전한 약으로 부작용을 감시하기 위한 혈액검사는 요하지 않는다. HCQ에 의한 가장 심각한 부작용인 망막병증(retinopathy)은 1967년에 최초로 보고된 후 매우 드물게 보고되고 있다. 지금까지 보고된 대부분의 환자의 용량이 7 mg/kg/day 이상의 HCQ를 사용하였다. 이러한 망막병증은 초기에 발견을 하여 HCQ를 중단하면 회복이 될 수 있다. 그래서 HCQ 치료를 시작하기 전에 안과적 검사를 시행하는 것이 추천되고 있다.⁴⁶ 또한 60세 이상의 환자나 6.5 mg/kg/day 이상의 용량을 사용하거나 5년 이상 HCQ를 사용하고 있는 환자의 경우는 매년 안과적 검사를 시행해야 한다. HCQ는 효과가 매우 늦게 나타나 3-6개월 이상 사용하여야 효과가 나타난다.

7. Leflunomide

Leflunomide는 최근에 류마티스관절염의 치료제로 승인이 되었으며, 피리미딘(pyrimidine) 합성에 필요한 효소인

dihydroorotate dehydrogenase의 억제제이다. Leflunomide는 복용 후 즉시 활성 대사산물(metabolite)인 A771726을 변환된다. 약의 배출은 대변이나 소변으로 매우 느리게 배출이 되며 반감기는 14일이다. Leflunomide는 여러 이중맹검, 위약대조군 연구에서 MTX와 SSZ와 동등한 효과를 보였으며, 관절의 손상의 진행을 억제하고 삶의 질을 향상시켰다.^{23,24,35,46} Leflunomide의 효과는 MTX나 SSZ에 비해 조금 빨리 나타나며, 평균 7-8주면 지속적인 효과를 보인다. 임상 연구에서, Leflunomide의 안전성은 MTX와 SSZ과 유사하였다.^{23,24} 설사가 33%의 환자에서 생겨 가장 흔한 부작용이었으며, 다음으로는 간수치의 증가, 피부 발진, 가역적인 탈모 등이 발생하였다. Leflunomide는 동물에서 기형을 유발하므로, 임신의 가능성이 있는 환자에서는 적절한 피임을 하여야 하며, 임신을 원하는 경우 cholestyramine을 이용하여 체외로 배출시켜야 한다. 최근에 영국의 류마티스 전문의를 대상으로 한 DMARD의 선호도 조사에서 MTX, SSZ에 이어 세 번째로 흔히 처방되는 약물이었다.³⁸

8. 항류마티스제제 병합요법

전통적인 천천히 약물을 추가하는 “치료의 피라미드”는 류마티스관절염의 치료에 도움이 되지 않는다는 것이 최근에 알려졌다. 그리고 류마티스관절염은 만성적으로 전신적인 염증을 일으켜 매우 빨리 관절의 영구적인 손상을 일으킨다. 그래서 1990년대에는 1980년대에 비해 질병의 초기에 DMARD 단독요법으로 치료를 받는 환자의 수가 많이 증가하였다.⁴⁷ 불행하게도, DMARD 단독 요법을 질병의 초기에 시작하더라도 부분적인 효과만을 보이는 경우가 많았다. 뿐만 아니라 많은 환자에서 DMARD의 부작용이나 효과가 없어서 치료를 중단하였다. 그래서 관절의 영구적인 손상이 오기 전에 관절의 염증을 빠르게 완전히 조절하기 위해서 병합요법이 시도되었다.⁴⁸ 이론적으로, 상보적인(complementary) 작용 기전을 가진 약제를 병합하므로 보다 큰 효과를 얻을 수 있다. 더구나 보다 적은 용량을 사용할 수 있어 약제의 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대되었다.

비록 초기의 연구에서는 추가적인 효과가 있음을 입증하지 못하였지만, 최근의 무작위 임상 연구에서 병합요법이 명확한 효과가 입증되었으며, 부작용도 감소시킨다는 것이 확인되었다. 이 들은 MTX을 고정 약물로 하고 cyclosporine,⁴⁹ SSZ과 HCQ,⁵⁰ SSZ과 prednisolone,³² SSZ과 HCQ와 prednisolone,⁵¹ leflunomide,⁵² etanercept,⁵³ 그리고 infliximab과^{54,55} 병합한 연구 들이었다. 새로 증상이 생긴 환자, 관절염을 수년간 앓아온 환자, 그리고 이전에 DMARD의 치료에 실패했던 환자 모두에서 병합요법이 효과가 있었다. 또한 관절의 손상의 진행을 억제하는 것도 확인이 되었다.^{51,52,55} 류마티스관절염 치료의 목표는

관절염의 완전한 관해를 통한 관절의 손상을 막는 것이다. 이러한 목표를 이루기 위해서는 DMARD 병합요법을 포함한 보다 적극적인 치료가 필요하다.

9. 결론

류마티스관절염은 만성 진행성 관절염으로 질환의 초기부터 관절의 영구적인 손상을 일으켜 불구를 유발하여 삶의 질을 감소시키고 경제적인 손실을 야기한다. 그러므로 류마티스관절염은 가능하면 빨리 그리고 완전하게 염증을 조절해야 하고, 이러한 염증의 조절이 가능하면 오래 유지하는 것이 중요하다. 또한 다양한 DMARD 병합요법의 사용과 염증을 조절하는 보다 부작용이 적은 신약 들이 개발이 되어 류마티스관절염 치료의 합병증에 대한 두려움도 감소하게 되었다. 이러한 류마티스관절염 치료의 개선된 안전성과 류마티스관절염의 관절손상은 초기부터 지속적으로 진행한다는 사실은 류마티스관절염의 진단 초기에 DMARD를 빨리 사용하고, 보다 적극적으로 DMARD를 첨가해가는 치료를 정당화시켰으며, 이런 step-up approach가 치료의 표준이 되었다. 최근에 류마티스관절염의 병인 기전과 임상 경과에 대해 보다 많이 알게 되면서 치료에 있어서 획기적인 변화가 생겼고 이로 인해 과거에는 불치의 병으로 생각되었던 류마티스관절염이 치료가 가능한 질환으로 변하게 되었다.

참고문헌

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
2. Pisetsky DS, St. Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286: 2787-90.
3. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072-82.
4. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1681-5.
5. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980; 93: 551-6.
6. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.
7. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 585-91.
8. Pincus T, Fuchs HA, Callahan LF, Nance EP Jr, Kaye JJ. Early radiographic joint space narrowing and erosion and later malalignment in rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *J Rheumatol* 1998; 25: 636-40.
9. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571-82.
10. Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. *J Rheumatol* 2001; 28: 2409-15.
11. Goldbach-Mansky R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2003; 54: 197-216.
12. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
13. Kremer JL. Rational Use of New and Existing Disease-Modifying Agents in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 695-706.
14. Fries JF. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2000; 39(suppl. 1): 30-5.
15. Moreland LW, Russel AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *J Rheumatol* 2001; 28: 1431-52.
16. Lee SJ, Kavanaugh A. Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 811-29.
17. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 494-500.
18. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid- a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989; 16: 565-7.

19. Cheatum DE, Arvanitakin C, Gumpel M, Stead H, Geis GS. An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Ther* 1999; 21: 992-1003.
20. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26(suppl. 26): 18-24.
21. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-6.
22. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 297-306.
23. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
24. Strand V, Cohen S, Schiff M, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and MTX. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
25. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1501-9.
26. Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1506-12.
27. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, *et al.* A comparison of etanercept and MTX in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
28. Fries JF, Spitz PW, Mitchell DM, Roth SH, Wolfe F, Bloch DA. Impact of specific therapy upon rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 620-7.
29. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-22.
30. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, *et al.* The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.
31. Egsmose C, Lund B, Borg G, *et al.* Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2208-13.
32. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, *et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolone, MTX and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-318.
33. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant MTX: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
33. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, *et al.* Efficacy of low-dose MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818-22.
34. Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking MTX: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 984-85.
35. Tugwell P, Wells G, Strand V, *et al.* Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with MTX in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 506-14.
36. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis.

- Arthritis Rheum 1996; 39: 723-31.
37. Morgan SL, Baggot JE, Vaughn WH *et al.* Supplementation with folic acid during MTX therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 833-841.
 38. Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls L. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2004; 43: 206-210
 39. Sinclair RJG, Duthie JJR. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1948; 8: 226-231.
 40. McConkey B, Amos RS, Durham S, Forster PJ, Hubball S, Walsh L. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1980; 280: 442-4.
 41. Pinals RS, Kaplan SB, Lawson JG, Hepburn B. Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1427-1434.
 42. Box SA, Pullar T. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 382-386.
 43. Clark P, Casas E, Tugwell P, *et al.* Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1067-1071.
 44. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1: 1036-1038.
 45. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-1461.
 46. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.
 47. Irvine S, Munro R, Porter D: Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 510-513.
 48. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 768-74.
 49. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41.
 50. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287-91.
 51. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, *et al.* Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
 52. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-28.
 53. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-59.
 54. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, *et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
 55. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.