

류마티스 관절염 환자에서 장기간의 DMARD 치료 효과에 영향을 미치는 인자에 관한 연구

홍관표

고신대학교 의학부 내과학 교실

Factors affecting the Long-term Effects of Disease-Modifying-Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis

Kwan Pyo Hong

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Background Rheumatoid arthritis(RA) is a chronic long-standing disease with substantial morbidity and mortality. The effects of disease-modifying antirheumatic drug(DMARD) are not enough to induce complete remission, combination therapy is mandatory. It is unknown why some patients respond to treatment better than others. I studied factors affecting long-term effects of DMARDs in patients with RA. **Methods** Thirty-two patients with rheumatoid arthritis were enrolled. Disease activity was assessed by the duration of morning stiffness, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein, swollen joint counts, Ritchie index, and modified Sharp score. Patients were treated with various DMARD combinations. The treatment goal was 50 percent improvement in symptoms and signs. **Result** The most frequently used DMARDs were Methotrexate + Hydroxychloroquine combination. Fifty percent improvement in disease activities was observed in 34 % of patients. Duration of morning stiffness was decreased from 2.38 ± 2.86 hour to 0.28 ± 1.03 hour($p=0.001$) in 6 months, 0.56 ± 2.35 hour($p=0.009$) in 12 months, and 0 in 24 months. The swollen joint count was reduced from 4.07 ± 3.21 to 1.22 ± 1.31 ($p=0.000$) in 6 month, 1.26 ± 1.40 ($p=0.000$) in 12 month, 1.14 ± 1.59 ($p=0.001$) in 24 months respectively. Ritchie index was also decreased from 5.77 ± 5.69 to 1.42 ± 1.79 ($p=0.000$) in 6 month, 1.70 ± 2.11 ($p=0.000$) in 12 months, 1.48 ± 2.02 ($p=0.013$) in 24 months respectively. Erythrocyte sedimentation rate was decreased from 37.66 ± 13.55 mm/hour to 25.86 ± 18.62 mm/hour($p=0.002$), 27.83 ± 16.20 mm/hour($p=0.011$), 24.35 ± 16.60 mm/hour($p=0.004$) respectively. There is no significant difference in clinical parameters and disease activity between responders and non-responders. **Conclusion** The combination treatment of DMARDs had moderate effect in RA patients. No significant difference in disease activity parameters in responders and non-responders. Further investigations with the larger patient groups are needed to establish the predictors of the treatment effects

Key Words: Rheumatoid arthritis, Disease-modifying antirheumatic drug, Disease activity marker

서론

류마티스 관절염은 많은 환자에게서 상당한 불구를 초래하며, 수명을 단축시킬 수도 있는 비교적 흔한 질환이다.

¹⁾ 류마티스 관절염의 전통적인 치료는 먼저 항염증성 약물을 사용하며, 계속해서 methotrexate(MTX), hydroxychloroquine, sulfasalazine, gold 등과 같은 disease-modifying antirheumatic drug(DMARD)을 사용한다.²⁾ 이중 MTX는 현재 가장 많이 사용되며, 계속해서 가장 장기간 사용할 수 있는 약물로 알려져 있다. 현재로서는 한가지 DMARD 만으로는 충분한 치료 효과를 얻

고신저자 : 홍관표
TEL: 051-240-6171 · FAX: 051-248-5686
E-mail: kpyohong@ns.kosinmed.or.kr

을 수 없기 때문에 여러 가지 DMARD를 복합하여서 사용한다.^{3,4)} 현재까지 국내에 보고된 치료 성적들은 1년 미만의 단기적인 치료결과였으며, 2년 이상 장기간 DMARD 복합치료에 대한 보고가 없다.^{5,6)} 따라서 본 연구는 류마티스 관절염에서 여러 가지 DMARD를 복합하여 2년 이상 사용하여 그 효과를 관찰하였으며 치료에 영향을 줄 수 있는 임상적 변수들을 조사하였다.

연구 대상 및 방법

대상

대상 환자는 1997년부터 1999년까지 고신의대 복음병원 류마티스내과를 방문한 환자중 1987년 개정된 미국 류마티스학회의 분류기준⁷⁾에 합당한 류마티스 관절염 환자로서 2년 이상 외래 추적이 가능한 환자이었다. 이들 환자중 20세 이하이거나 75세이상의 고령 환자, 심혈관 질환, 간, 신장, 혈액 질환 및 중양 질환을 가진 환자, 임신의 가능성이 있거나 임신, 수유중인 여자와 소화성 궤양을 가진 환자는 제외 하였다.

방법

대상환자의 의무기록을 조사하여 후향적인 조사를 하였다. 대상 환자에서 사용된 DMARD의 종류와 개수를 조사하였고, 치료 전에 질병의 활성도를 측정하기 위하여 변형된 Paulus 등의 방법⁸⁾으로 조조강직 시간, 적혈구 침강 속도, C-반응단백, 중창 관절수, Ritchie index⁹⁾, 혈색소치를 조사하였다. 그 외에 류마티스 인자, modified Sharp score,¹⁰⁾ 항핵항체 및 antineutrophil antibody(ANCA)를 조사하였다. 치료 시작 후 3~6개월, 6~12개월, 12~24개월 사이에 각각 질병의 활성도를 측정하였다. 변형된 Paulus의 방법에 따라 1) 조조강직이 30분이하이거나 50%이하로 감소 시 2) Ritchie index가 50% 이상 감소 시 3) 중창 관절수가 50%이상 감소 시 4) 적혈구 침강속도가 여자인 경우 30 mm/hour 이하, 남자인 경우 20mm/hour 이하의 4가지 중 3가지 이상일 때를 치료반응군으로 그 외는 치료불응군으로 각각 분류하였다.

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며 통계 처리는 SPSS-10.0 for Windows를 이용하여 paired 혹은

unpaired t-test 또는 χ^2 test를 시행하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정의하였다.

결과

연구에 참가한 환자는 모두 32명이었으며, 이들의 평균 연령은 45.28 ± 12.56 세 이었고 여성 환자가 69%이었다. 평균 질병 유병기간은 70.66 ± 90.79 개월이었다. 대상환자들에게 저용량의 부신피질 호르몬제는 허용하였으며 평균 용량은 3.40 ± 1.98 mg/day이었다. 비스테로이드성 소염제도 허용하였으며 이들의 평균 사용기간은 29.41 ± 9.16 개월이었다(Table 1). 관절의 증상을 보인 경우가 8례에서 있었으며 류마티스 결절(n=4), 수근관 증후군(n=2), 레이노 현상(n=1), 하시모토 갑상선염(n=1) 등이었다. 초기 치료에 사용된 항류마티스제는 hydroxychloroquine + methotrexate가 가장 많았으며(n=20), bucillamine + methotrexate(n=6),

Table 1. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis

Characteristics	Value
Demographic	
Age(years)	45.28 ± 12.56
Female gender(%)	69
Disease duration(months)	70.66 ± 90.79
Clinical activity parameters	
Morning stiffness(hour)	2.38 ± 2.86
Swollen joint counts	4.07 ± 3.14
Ritchie index	6.45 ± 6.24
Laboratory and radiological findings	
RF * (IU/ml)	229.79 ± 253.75
ESR † (mm/hr)	37.66 ± 13.55
Hemoglobin(g/dl)	11.87 ± 1.53
ANA ‡ positive(%)	50
ANCA § positive(%)	48
CRP ¶ (mg/dl)	1.68 ± 3.23
Modified Sharp score	17.83 ± 20.56
Therapeutic	
prednisolone dosage(mg/d)	3.40 ± 1.98
Duration of NSAID ¶ (months)	29.41 ± 9.16
Number of articular injection	3.72 ± 3.09
Duration of follow-up(months)	35.32 ± 6.37

Values are mean $\pm$ SD

* : rheumatoid factor † : erythrocyte sedimentation rate

‡ : antinuclear antibody § : antineutrophil cytoplasmic antibody

¶ : C-reactive protein ¶ : non-steroidal antiinflammatory drug

Table 2. Changes of clinical parameters and laboratory findings.

	Baseline	6 months later	12 months later	24months later
ESR(mm/Hr)	37.66±13.55	25.86±18.62(p=0.002)	27.83±16.20(p=0.011)	24.35±16.60(p=0.004)
Hemoglobin(g/dl)	11.84±1.48	11.90±1.80(p=0.740)	11.93±1.36(p=0.641)	11.74±1.79(p=0.759)
CRP(mg/dl)	1.66±3.22	0.96±1.60(p=0.218)	0.69±1.23(p=0.048)	0.47±0.73(p=0.037)
swollen joint counts	4.07±3.21	1.22±1.31(p=0.000)	1.26±1.40(p=0.000)	1.14±1.59(p=0.001)
Ritchie index	5.77±5.69	1.42±1.79(p=0.000)	1.70±2.11(p=0.000)	1.48±2.02(p=0.013)

Values are mean±SD(p-values)

sulfasalazine + methotrexate(n=2), methotrexate 단독(n=2), hydroxychloroquine 단독(n=2) 순이었다. 치료에 반응하지 않아 항류마티스제를 변경하거나 추가한 경우가 14명이었다. 또한 3례에서 방사선 활막제거술(radiation synovectomy)을 시행하였다. Paulus 등의 50% 반응 기준으로 조사한 치료 반응군은 11명(34%) 이었고 추적기간 중 한번이라도 이 기준에 합당한 경우는 27명(93%)이었다. 치료 반응군과 치료에 반응하지 않은 군에서 항류마티스 치료제의 차이가 없었다.

임상적 지표의 변화

조조강직 시간은 치료 시작시 2.38±2.86 시간에서 6개월 후 0.28±1.03 시간(p=0.001)이었고, 12개월 후 0.56±2.35시간(p=0.009), 24개월 후에는 조조강직을 관찰할 수 없었다. 종창 관절수는 치료 시작시 4.07±3.21 이었으며 6, 12, 24 개월 후에 각각 1.22±1.31(p=0.000), 1.26±1.40(p=0.000), 1.14±1.59(p=0.001)로서 각각 유의하게 감소하였다. Ritchie index는 치료 시작시에 5.77±5.69 이었으며 치료 시작 후 6, 12, 24 개월에 각각 1.42±1.79(p=0.000), 1.70±2.11(p=0.000), 1.48±2.02(p=0.013)으로 모두 유의하게 감소하였다(Table 2).

검사실 소견의 변화

ESR은 치료 시작시에 37.66±13.55mm/hr 이었으며 치료 시작 후 6, 12, 24 개월에 각각 25.86±18.62mm/hr(p=0.002), 27.83±16.20mm/hr(p=0.011), 24.35±16.60mm/hr(p=0.004)로서 각각 유의하게 감소하였다.

C-반응단백은 치료 시작시에 1.66±3.22mg/dl 이었으며 치료 시작 6, 12, 24 개월 후에 각각 0.96±1.60mg/dl(p=0.218), 0.69±1.23mg/dl(p=0.048), 0.47±

0.73mg/dl(p=0.037)로서 점차 감소하였으나, 6개월 후에는 통계적인 유의성이 없었고 12개월과 24개월에서 통계적인 유의한 차이를 보였다.

혈색소치는 치료 시작시에 11.84±1.48g/dl이었으며 치료 시작 후 6, 12, 24개월에 각각 11.90±1.80 g/dl(p=0.731), 11.93±1.36 g/dl(p=0.641), 11.74±1.79 g/dl(p=0.759)로서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

치료에 대한 반응과 임상지표와의 관계

치료에 반응한 군과 반응하지 않은 군에서 나이(48±15세 대 44±11세), 유병기간(81.10±101.24개월 대 65.16±87.21개월), 조조강직 시간(3.30±2.63시간 대 1.89±2.92시간), 류마티스 인자 역가(140.70±161.19 IU/ml 대 276.68±183.62 IU/ml), 혈색소(11.90±1.66g/dl 대 11.85±1.50g/dl), 혈침속도 (34.30±14.21mm/hour 대 39.42±13.23mm/hr), C-반응단백(0.80±1.94mg/dl 대 2.10±3.66mg/dl), modified Sharp score(21.40±20.60 대 15.95±20.85), 종창 관절수(4.40±3.72 대 3.89±2.88), Ritchie index(6.70±8.07 대 6.32±5.29) 등은 양군간에 모두 유의한 차이가 없었다. 양군간에 성별, 학행향제 양성, antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) 양성에도 모두 유의한 차이가 없었다(Table 3 및 Table 4).

고찰

류마티스 관절염의 치료는 최근 그 패러다임의 변화를 맞고 있다. 과거에는 전통적인 치료 방법으로 초기에는 항염증성 약물을 사용하다 반응이 없으면 여러 가지 DMARD를 사용하였다. 그러나 류마티스 관절염에 있어서 관절 파괴는 비가역적이므로 적극적인 치료

Table 3. Non-parametric variables in responders and in non-responders

	Responders(n=11)	Non-responders(n=21)	p
Sex			0.930
Male(n=10)	4	6	
Female(n=22)	7	15	
ANA*			0.483
Positive(n=11)	3	8	
Negative(n=20)	8	12	
ANCA†			0.337
Positive(n=9)	4	5	
Negative(n=19)	5	14	

*ANA total 31 cases

† ANCA total 28 cases

Table 4. Comparison of clinical parameters in responders with non-responders

	Responders(n=11)	Non-responders(n=21)
age(years)	48.10±14.63	43.79±11.48
disease duration(months)	81.10±101.24	65.16±87.21
RF titer(IU/ml)	140.70±161.19	276.68±283.62
ESR(mm/Hr)	34.30±14.21	39.42±13.23
Hemoglobin(g/dl)	11.90±1.66	11.85±1.50
CRP(mg/dl)	0.80±1.94	2.10±3.66
modified Sharp score	21.40±20.60	15.95±20.85
swollen joint counts	4.40±3.72	3.89±2.88
Ritchie index	6.70±8.07	6.32±5.29
Morning stiffness(hours)	3.30±2.63	1.89±2.92

Values are mean±SD

의 시기를 선택하는 것이 매우 중요하다. 대개 발병 시작 2년 이내에 관절의 비가역적 변화가 발생하기 시작한다고 알려져 있다.¹¹⁾ 이들 DMARD제는 단독으로 사용 시에 만족할 만한 효과를 얻기 어려우므로 두 가지 이상의 약물을 병행하여 사용한다. 그러므로 최근에는 초기부터 강력한 DMARD 복합요법으로 치료하는 추세가 확장되고 있다.^{12,13)} 이런 시도는 Fries 등¹⁴⁾이 보고한 것과 같이 초기에 DMARD를 복합요법으로 사용함으로써 질병으로 인한 불구를 감소시킬 수 있기 때문이다. O'Dell 등¹⁵⁾은 Methotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine 삼자 병합요법을 사용하여 상당한 치료 효과를 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 Methotrexate를 기본으로 Bucillamine, Hydroxychloroquine, Sulfasalazine, 경구용 gold제 등을 2~3가지 병합하여 사용하였다. 이들을 2년 이상 평균 35개월을 추적 관찰하였다. 2년간 추적관찰 기간 계속해서

Paulus 등의 50% 반응 환자의 빈도는 34%로서 기존의 보고들과 유사하였다. 각 DMARD의 사용에 의한 차이는 대상 환자수가 적어서 비교하지 못하였지만 가장 많은 Methotrexate + Hydroxychloroquine을 사용한 환자 와 그 외 다른 DMARD 사용환자에서 치료 반응을 비교한 결과 유의한 차이가 없었다. Methotrexate는 치료 효과를 달성할 수 있을 때까지 최고 주당 15mg까지 사용하였다. 본 연구는 2년 이상 치료 경과를 관찰한 것으로 DMARD의 장기간의 치료 효과를 보고하였다. 본 연구에서는 대부분의 실제적인 임상 경과와 마찬가지로 소량의 부신피질 호르몬제와 비스테로이드성 소염진통제를 DMARD와 함께 투여하였다. Methotrexate는 DMARD 중에서 가장 널리 사용되며 이는 가장 우수한 효과와 비교적 적은 부작용으로 인해 또한 가장 오랜기간 동안 투여되는 약제이기도 하다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 또한 치료에 영향을 줄 수 있는 가능성이 있는 인자를 찾기 위하여 질병의 활성도 및 환자의 특성, 여러 가지 자가항체의 유무등을 조사하였다. 환자의 나이, 성별, 유병기간 등은 치료 결과에 영향을 주지 못하였다. 질병의 활성도¹⁷⁾로 사용되는 류마티스 인자 역가, 적혈구 침강 속도, 종창 관절수, 관절의 압통을 나타내는 지표인 Ritchie index도 치료에 영향을 주지 못하였다. Anderson 등¹⁸⁾은 질병 유병기간이 길수록 치료에 반응이 감소한다고 보고하여 본 연구와 상반되는 보고를 하였다. 유병기간 뿐 아니라 과거 DMARD의 사용 경력이 있는 경우, 질병으로 인한 기능장애 등급이 높을수록, 질병 활성도가 낮을수록, 여성인 경우에 치료에 대한 반응이 낮다고 보고하였다. 이것은 본 연구에서보다 Anderson 등이 더 많은 종류의 DMARD와 치료제를 사용하였으며, 환자의 수(총 1,435명)가 훨씬 많았으므로 다른 결과가 나왔을 것으로 생각된다. 항핵항체와 ANCA와 같은 자가항체 양성인 환자와 음성인 환자에서도 치료효과의 차이점을 발견하지 못하였다. 그러나 Mustila 등¹⁹⁾은 ANCA가 초기 류마티스 관절염 환자에서 점진적인 관절의 파괴를 예측할 수 있는 표지자라고 보고하였다. 류마티스 관절염에서 발견되는 ANCA는 대부분 perinuclear-ANCA(p-ANCA)인데 신장염을 동반한 심한 류마티스 관절염의 한 표지자라고 보고하였다.²⁰⁾ 방사선학적인 소견인 modified Sharp score도 치료결과를 예측하는데 도움이 되지 못하였다. Jevtic 등²¹⁾은 contrast enhanced MRI를 이용하여 활막염의 정도를 측정하여 치료효과

를 예측하고자 하였으나 고가의 장비를 이용한 검사이므로 쉽게 사용할 수 없다는 한계점을 가지고 있다. 최근에 Cyclosporine,²²⁾ Leflunomide²³⁾ 같은 치료제가 개발되어 치료에 잘 반응하지 않는 환자를 대상으로 치료 효과를 높이고 있다. 본 연구에서도 66%라는 많은 환자가 충분한 치료 효과를 보이지 못하였으므로 향후 이러한 약제를 포함한 보다 다각도의 치료 방법이 연구되어야 할 것이다.

결론

류마티스 관절염 환자를 대상으로 2년 이상 비교적 장기간의 다양한 DMARD 복합요법을 시행하여 34%의 환자에서 50% 이상의 질병활성도의 감소를 보고하였다. 치료 반응군과 불응군에서 치료 효과를 예측할 수 있는 임상 표지자를 조사하였으나 나이, 성별, 유병기간, 자가항체 양성, 질병활성도 등에서 유의한 차이를 발견하지 못하였다. 새로운 DMARD를 사용한 병합요법의 개발이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Harris Jr ED : Clinical features of rheumatoid arthritis, In textbook of rheumatology, 5th ed, Philadelphia, Saunders, 898-932, 1997
- Conaghan PG, Lehmann T, Brooks P : Disease-modifying antirheumatic drugs. Curr Opin Rheumatol 9:183-90, 1997
- Calguneri M, Pay S, Calikaner Z, Apra S, Kiraz S, Ertenli I, Cobankara V : Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis Clin Exp Rheumatol 17:699-704, 1999
- Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, Laasonen L, Julkunen H, Luukkainen R, Vuori K, Paimela L, Blafeld H, Hakala M, Ilva K, Yli-Kerttula U, Puolakka K, Jarvinen P, Hakola M, Piirainen H, Ahonen J, Palvimaki I, Forsberg S, Koota K, Friman C : Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 353:1568-1573, 1999
- 김현아, 송영옥 : 류마티스 관절염 환자에서의 d-penicillamine 과 Bucillamine 효과에 관한 비교 연구. 대한류마티스학회지 2:164-173, 1995
- 송창호, 이지수, 이찬희, 이충원, 서창희, 송정식, 이수곤 : 류마티스 관절염의 초치료와 불응성 류마티스 관절염의 치료에 있어 Bucillamine의 효과. 대한류마티스학회지 5:83-88, 1998
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr., Mitchell DM, neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, sharp JT, Wilder RL, Hunder GG : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31:315-324, 1988
- Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ : Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. Arthritis Rheum 33:477-484, 1990
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieson P, Buchanan WW : Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Q J Med 37:393-406, 1968
- Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, Larsen A, Lidsky MD, Pussila P, Weinstein AS, Weissman BN : How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 28:1326-1335, 1985
- Fuchs HA, Pincus T : Radiographic damage in rheumatoid arthritis: Description by nonlinear models. J Rheumatol 19:1655-1658, 1992
- Emery P : Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? Br J Rheumatol 34 Suppl 2:87-90, 1995
- Cash JM, Klippel JH : Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 330:1368-1375, 1994
- Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley : Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. Arthritis Rheum 39:616-622, 1996
- O'Dell JR, Haire CE, Erickson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, Garwood V, Maloley P, Klassen LW, Wees S, Klein H, Moore G : Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 334:1287-1291, 1996
- Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R : Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43:14-21, 2000
- Coste J, Spira A, Clerc D, Paolaggi J-B : Prediction of articular destruction in rheumatoid arthritis: Disease activity markers revisited. J Rheumatol 24:28-34, 1997
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT : Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. Arthritis Rheum

- 43:22-29, 2000
19. Mustila A, Paimela L, Leinsalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum* 43:1371-1377, 2000
20. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, Pasternack A, Miettinen A : Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 40:710-717, 1997
21. Jevtic V, Rozman B, Watt I, Presetnik M : Use of contrast enhanced MRI in the assessment of therapeutic response to a disease-modifying antirheumatic drug. Case study of a patient with rheumatoid arthritis 6 and 24-month follow up. *Br J Rheumatol* 34:956-959, 1995
22. Johns K, Littlejohn G : Clinical experience with combination disease-modifying antirheumatic drug therapy with cyclosporine. *Clin Exp Rheumatol* 17: Suppl 18, S91-94, 1999
23. Schiff MH : Leflunomide versus methotrexate: a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol* 112: Suppl 31-35, 1999