

Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis (RA)는 systemic autoimmune disease로 대칭성 erosive polyarthritis가 주로 나타난다. 이 질환은 통증, 강직, 피로뿐만 아니라 관절 파괴로 인한 장애와 조기 사망에 이를 수 있고, 대부분의 내장 장기를 포함한 전신적 양상과 연관될 수 있다. RA 환자는 심혈관계 질환 및 심혈관계 사망률이 증가한다. RA의 발생률은 매년 0.05%이며, 유병률은 성인 인구의 1%이다. 발병은 소아기를 포함하여 언제나 가능하지만 대개 40-50세에 시작되는 경우가 흔하다. 여성에서 남성에 비해 3배 더 호발한다.

방사선영상에서의 erosion은 환자의 20%에서 첫 내원 시 관찰되며, 치료하지 않는 경우에는 1년 후 70%의 환자에서 관찰된다. 류마티스 전문의는 조기에 최상의 치료를 권장한다. 이는 RA로 진단된 후 가능한 조기에 disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD)을 시작하는 것을 포함한다. Rheumatoid arthritis의 진단은 조기에 어려울 수 있다; 새로운 진단기준이 개발되어 조기 진단을 돕는다. RA로 의심되는 환자는 모두 즉시 류마티스 전문의에게 의뢰하여 평가를 받고 치료를 시작하도록 해야 한다.

Goals of Therapy

- 질환의 징후 및 증상을 완전히 조절하며, 방사선학적 진행을 정지시킨다.
- 치료의 목적은 관해^{remission}이며, 이것이 불가능한 경우에는 disease activity를 최소화하는 것이다.

치료는 통증, 강직 및 피로를 줄이고, 추가적인 관절 손상과 파괴를 막고, 기능을 유지하며 삶의 질을 최대화시켜야 한다.

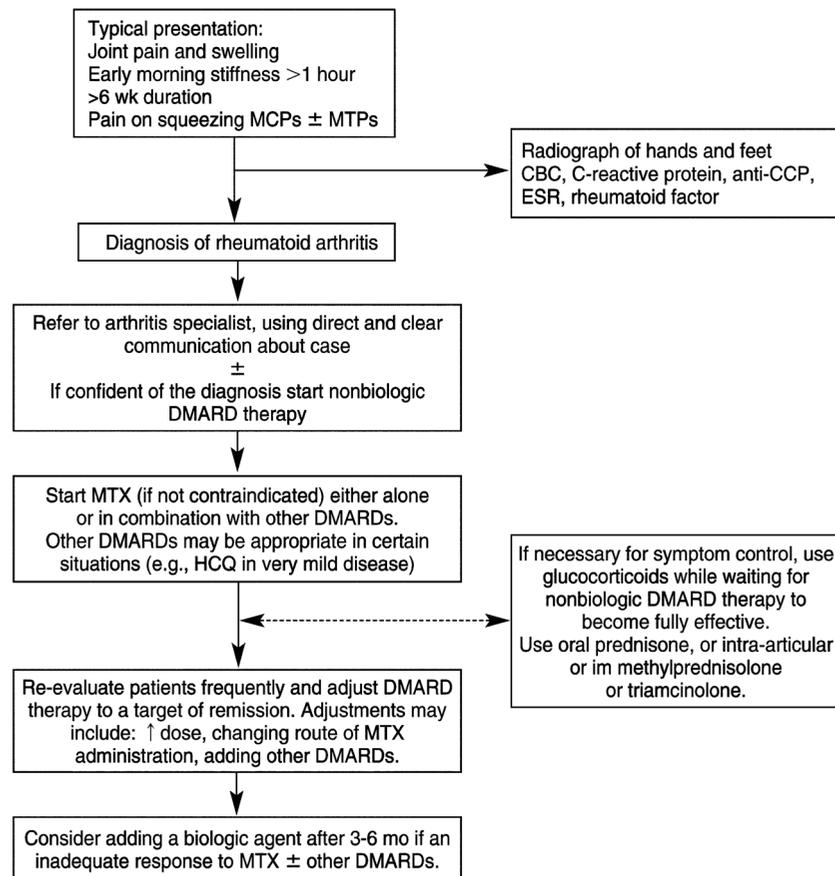
Investigations

Table 1 참조.

Table 1: **Evaluation of Disease Activity and Damage**

Subjective	
Degree of joint pain (scored /10 on ascending pain scale)	
Duration of morning stiffness (in minutes or hours)	
Degree of fatigue (scored /10)	
Physician and patient global assessment of disease activity	
Limitation of function	
Physical examination	
Number of actively inflamed/swollen joints	
Mechanical joint problems: loss of motion, crepitus, instability, malalignment and/or deformity	
Extra-articular manifestations including dry eyes, nodules, pulmonary findings, carpal tunnel syndrome	
Laboratory	
Erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein level: monitor every 1-2 months	
Rheumatoid factor titre/anti-CCP antibody: at baseline	
Complete blood cell count: monitor during most therapies every 1-3 months	
Creatinine level: monitor at least twice per year	
Urinalysis at baseline and during an annual visit	
Synovial fluid analysis if available: at baseline to exclude other conditions or sepsis	
Imaging	
Radiographs of hands and feet and selected involved joints annually and as indicated	
Consider joint ultrasound or, if available, MRI to identify subclinical erosions if radiographs normal in the first year	

Adapted from: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2002. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons Inc.

Figure 1: Management of Rheumatoid Arthritis

Abbreviations: anti-CCP = anti-cyclic citrullinated protein antibodies; CBC = complete blood count; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HCQ = hydroxychloroquine; MCP = metacarpal phalangeal; MTP = metatarsal phalangeal; MTX = methotrexate; TNF α = tumour necrosis factor-alpha

Therapeutic Choices

Nonpharmacologic Choices

RA는 multidisciplinary team approach를 사용하여 환자 교육, 감정 및 정신적 지지, 신체적 재활을 제공하여 치료하는 것이 가장 바람직하다. 환자에게 에너지 보존, 적절한 수준의 활동 및 직무, 운동의 종류, 온열 및 한랭 치료를 통한 통증 조절법, 일상생활 동작의 조정, 관절운동범위 및 근력의 유지에 관해 알려주도록 한다. 연구에 의하면 동적 운동 훈련이 disease activity의 증가 없이 유산소 능력 및 근력을 증가시켜 기능적 향상을 유발하는 것으로 나타났다. 부목, 발 보조기, 적절한 신발 및 수술에 관해 주기적으로 환자를 평가한다.

Pharmacologic Choices

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), Nonbiologic

RA의 진단은 류마티스 전문의가 해야 하며, 진단 후 가능한 한 빨리 nonbiologic DMARD therapy를 시작하게 된다 (Figure 1, Table 2). 초기 치료를 선택하기 전에 질환의 중증도, 예후 인자, 관절의 증상의 존재, 동반 질환, 가능한 부작용, 투약 간격, 투약 경로, monitoring 요구사항, 환자의 선호도 및 가격을 고려해야 한다. 대부분의 nonbiologic DMARD는 3-6개월 후에 최대효과가 나타난다.

환자는 질병이 active한 동안에는 1-3개월마다 내원해야 한다. 잘 조절되거나 remission이 된 경우에는 보다 긴 간

적으로 볼 수 있다. 환자가 목표 (remission 또는 최소의 disease activity)에 도달할 때까지는 자주 치료를 조정하며, 이상적으로 3-6개월 간격으로 한다. 최대용량으로 3개월 치료 후 disease activity가 지속되는 경우에는 DMARD 치료에 많은 변화를 주어야 한다 (약제의 추가 또는 교체). Oral, IM 또는 intraarticular steroid의 적절한 사용과 같은 사소한 조정은 보다 자주 할 수 있다. 반복적으로 flare가 발생하거나 관절 손상이 진행되거나 약물 독성의 증거가 있는 경우에도 치료를 조정한다.

Methotrexate (MTX)는 표준적인 DMARD로 RA 치료의 근간이 되는 약제이다. 이는 RA 치료에 있어 대개 일차선택 약제이다. MTX의 충분한 투약은 주 20-25mg (orally 또는 parenterally)의 용량으로 3개월간 투여하는 것이다. MTX의 경미한 부작용은 folic acid의 투여 (최소 주 5mg)로 감소시킬 수 있다.

Hydroxychloroquine (HCQ) 또는 **sulfasalazine (SSZ)**의 단독요법은 초기에 매우 경도의 질환, 즉 부종을 동반한 관절이 2개 미만이고, rheumatoid factor (RF)가 음성이거나 낮으며, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 및 C-reactive protein (CRP)이 정상이며, 손과 발의 방사선학적 검사상 erosion이 없는 경우에 한해 간혹 사용된다. 중등도에서 중증의 질환 (부종을 동반한 관절이 3개 이상)에서 초기에 MTX를 hydroxychloroquine 및 sulfasalazine과 병용투여하는 것도 권장된다.

Leflunomide는 MTX가 금기인 환자에서 MTX 대신 사용될 수 있다. Leflunomide는 loading dose에서 심한 설사를 유발할 수 있으므로 더 이상 권장되지 않는다. Leflunomide는 MTX에 비해 심각한 부작용의 위험이 높다는 우려가 있다. 중증의 간 손상 (49 case, 14명의 사망 포함) 보고로 인해 2010년 식약청에서는 미국에서 판매되는 leflunomide에 블랙 박스의 경고문을 부착하도록 하였다.

류마티스 전문의들은 RA 치료 시 DMARD의 병용투여를 종종 사용한다. 이들은 대개 불완전한 반응을 보이더라도 MTX를 중단하지 않는 것을 선호한다. MTX, HCQ 및 SSZ ("triple therapy")의 삼제요법이나 MTX를 gold salt, leflunomide, azathioprine 또는 cyclosporine와 병용투여하는 것의 효능에 대해서는 근거가 있다.

Oral 및 parenteral gold, D-penicillamine, azathioprine 및 cyclosporine은 현재 사용이 많이 되지 않으며, 대개 다

른 DMARD와 병용투여된다. 이들 약제들은 MTX가 실패하였거나 biologic response modifier 처방이 어려운 경우에 사용된다.

Biologic Response Modifiers (Biologic DMARDs)

Biologic response modifier (Table 3)는 inflammatory synovitis와 뼈 및 연골 파괴의 key mediator, 예를 들어 tumour necrosis factor-alpha (TNF α) 등을 target으로 한다. 이들 약제들은 active RA의 징후 및 증상을 호전시키고, 질병의 방사선학적 진행을 억제한다. Biologic therapy에 부분적인 반응을 보이는 환자에서는 MTX 사용을 최대화하거나 다른 nonbiologic DMARD를 추가하는 것이 추가적인 이득을 가져올 수 있다.

비록 다른 biologic도 사용이 되긴 하지만 TNF α antagonist가 현재 가장 흔히 사용되는 일차선택 biologic이다. Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab 및 infliximab은 MTX 또는 다른 DMARD와 함께 사용할 때 가장 효과적이다. 모든 anti-TNF α agent는 대개 사용 8-12주 이내에 징후 및 증상의 빠른 호전이나 염증에 대한 lab 수치의 호전에 있어 동등한 효과를 지니는 것으로 보인다. Anti-TNF α agent에 충분한 반응을 보이지 않는 환자에서는 다른 anti-TNF α agent로 교체하거나 다른 작용 기전을 지닌 biologic으로 교체할 수 있다.

Anti-TNF α agent는 모두 드물지만 심각한 bacterial 및 opportunistic infection과 tuberculosis (TB)의 reactivation과 연관이 있다. Latent TB infection 환자 모두에서 biologic therapy를 시작하기 전에 선별검사 (역학적 위험 인자, chest x-ray 및 Mantoux skin test)를 시행한다. 선별검사에서 양성을 보인 환자에서는 active TB를 배제해야 하며, isoniazid로 예방적 치료를 한다. 감염내과 전문의에게 의뢰를 고려한다.

Lymphoproliferative malignancy 및 다른 암에 관한 장기적 안전성에 대해서는 연구가 진행 중이다. TNF α antagonist의 사용으로 인한 암의 위험은 낮다. 사후 시장 조사에 의하면 TNF α antagonist로 치료한 소아 및 청소년에서 lymphoma와 다른 암의 위험이 증가할 가능성이 있다고 보고하였다. 두 개의 biologic response modifier를 병용투여하는 것은 심각한 감염 및 암의 위험 증가로 인해 금기이다.

Infliximab은 TNF α 에 대한 chimeric mouse-human monoclonal antibody로 murine component에 대한 면역 반응을 감소시키기 위해 MTX와의 병용투여만이 승인되었다. Infliximab에 대한 반응이 충분치 않은 경우에는 MTX 용량을 최대화해야 한다. Infliximab의 용량을 늘리거나 투여 간격을 줄이는 것도 고려할 수 있지만, RCT에서는 3 mg/kg에서 5 mg/kg로 증량하는 것이 도움이 되지 않았다고 하였다.

Etanercept 단독요법은 초기 RA에 효과적이다; 이 약제는 MTX와 함께 투여할 때 방사선학적 손상을 막는데 더욱 효과적이다. Subcutaneous etanercept는 대개 매주 50mg로 투여하지만 주 2회 25mg로 투여할 수도 있다.

Adalimumab, certolizumab 및 **golimumab**도 nonbiologic DMARD therapy 단독으로는 반응을 보이지 않는 중등도 및 중증의 RA 환자에서 증상을 호전시킬 수 있다. Golimumab은 다른 TNF α inhibitor 치료에 실패한 환자에서 효과가 있는 것으로 나타났다.

Anakinra는 interleukin-1 (IL-1) receptor를 차단한다. 이 약제는 다른 biologic therapy에 비해 효과가 적은 것으로 보여 더 이상 별로 사용되지 않는다. Anakinra는 주사 부위 반응이 발생할 가능성이 많게는 70%에 달하며 대개 한 달 내에 자연소실된다. 이 약제는 방사선학적 손상을 감소시키는데 효과적이다. Anakinra는 anti-TNF α agent에 비해 심각한 감염이 적은 것으로 보인다.

Abatacept는 fusion protein으로 CTLA4라 불리는 T cell co-stimulation의 natural inhibitor를 포함한다. 이 약제는 T cell의 receptor에 부착하여 T cell과 다른 antigen-presenting cell간의 상호작용을 차단한다. Abatacept는 하나 이상의 nonbiologic DMARD 또는 anti-TNF α agent에 반응이 충분하지 않은 환자에서 효과적이다.

Rituximab은 chimeric monoclonal antibody로 RA 환자의 혈액순환에서 B cell을 효과적으로 제거하지만, plasma cell은 제거하지 않는다. 이는 RF 양성인 환자가 하나 이상의 nonbiologic DMARD에 충분한 반응을 보이지 않는 경우에 MTX와 병용투여할 때 효과적이다. 현재 캐나다에서는 anti-TNF α therapy 후에만 사용하도록 승인되어있다.

Tocilizumab은 interleukin-6 (IL-6) inhibitor로 nonbiologic DMARD 또는 TNF α inhibitor에 반응이 충분

하지 않은 중등도 및 중증 환자에서 사용될 수 있다.

Biologic agent는 급성 감염기간 및 수술 전에는 중단해야 한다. 중단의 시기 및 치료 재개 시기의 결정은 류마티스 전문의와 상의하여 개별적으로 정해져야 한다.

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

NSAID는 통증 경감에 보조적으로 사용되지만, 기저 질환 과정에는 영향을 미치지 못한다. 기존의 NSAID (78장, Table 2 참조)는 cyclooxygenase (COX) 억제제를 통해 효과를 나타낸다. 위장관 효과를 비롯한 일부 NSAID의 부작용은 COX-1 억제에 기인하며, 심혈관계 부작용의 위험 증가는 COX-2 억제와 관련이 있다. COX-2 inhibitor는 COX-2 enzyme에만 작용하도록 특별히 고안되었다. 이들의 효능은 nonselective NSAID와 유사하다. 심장 질환이 있는 환자는 저용량의 ASA를 같이 투여해야 하며, peptic ulcer disease의 위험이 있는 환자는 위장관 보호를 적절하게 해야 한다.

Glucocorticoids

Glucocorticoid는 염증을 빠르게 감소시킨다. 만성적 저용량의 **prednisone** (≤ 10 mg/day)은 disease-modifying property를 지닌다. Prednisone은 중등도의 glucocorticoid potency, 중간 정도의 작용 시간 및 낮은 mineralocorticoid potency로 인해 oral preparation이 선호된다. Depot preparation은 bridging therapy로만 사용된다. **Triamcinolone**은 낮은 전신적 흡수 (그리하여 낮은 lipotrophy 성향)와 긴 작용 시간으로 인해 심부 intra-articular injection으로 선호된다. Steroid의 depot preparation은 표층 피하 연부조직을 관통한 후 atrophy를 유발할 수 있으므로 작은 관절 및 tendon sheath에는 **methylprednisolone acetate**가 권장된다.

Glucocorticoid는 대사 이상 (예, hyperglycemia, 고혈압, muscle atrophy, 체간 비만), adrenal suppression, 백내장, 감염 및 avascular necrosis를 포함하여 다수의 심각한 부작용과 연관된다. NSAID와 함께 사용할 경우 glucocorticoid는 peptic ulcer disease의 위험을 높인다. 게다가 glucocorticoid는 RA과 독립적으로 연관된 osteoporosis 및 심혈관계 질환을 더욱 악화시킬 수 있다. 지속적인 steroid 치료를 받는 환자는 **calcium** (식이 및 보충제로부터의 하루 총 섭취량 1,200 mg) 및 하루 800-

2,000 IU의 vitamin D 보충, 그리고 bisphosphonate (예, alendronate, risedronate, zoledronic acid: 81장 참조)를 투여하여 corticosteroid 사용으로 인한 골 손실을 막아야 한다. 이들 약제들은 예방적 위장관 보호 치료 및 저용량의 ASA를 통한 antiplatelet 치료 시에도 고려해야 한다.

Analgesia

RA는 점차 chronic pain syndrome으로 인지되고 있다. 다수의 보조적인 약제 및 대체 치료가 사용되고 있다. 이들의 RA에서의 효과를 지지하는 대조군 시험은 없지만, 일부 (acetaminophen 포함) 약제는 RA 치료에 사용되는 약제와 효과가 비슷하며, NSAID에 비해 심각한 부작용이 적다. Meperidine과 pentazocine은 입증된 효능이 없고, 지속적 사용으로 인한 축적 및 심각한 독성의 위험으로 인해 피하도록 한다. 또한 많게는 약 10%의 인구에서 codeine을 morphine으로 전환시키는 효소가 결핍되어 있다. Codeine에 대한 반응이 없는 경우에는 metabolic activation을 요하지 않는 제제인 hydromorphone 또는 morphine으로 시도할 수 있다.

Choices During Pregnancy and Breastfeeding

임신 자체는 disease activity에 좋은 영향을 주며, 70-90%의 여성은 임신 중에 증상 호전을 경험한다. 임신 동안 약물을 줄이거나 중단할 수도 있다. 산후기에는 disease flare가 흔하며, 거의 대부분의 여성이 분만 후 4-6개월째에 disease activity의 증가를 경험한다. 수유가 flare의 위험을 높이는 지에 대해서는 분명하지 않다. 임신 시 중단했던 약물은 산후기에 즉시 또는 수유를 중단한 후 재개할 수 있다.

- **Glucocorticoid**는 임신 및 수유 시 가장 안전한 약제이다. 고용량에서는 사람에서 저체중 출산, 동물모델에서는 cleft palate와 관련되었지만 사람에서 prednisone 또는 methylprednisolone이 기형을 유발한다는 근거는 없다.
- **Methotrexate**의 antifolate metabolic effect로 인해 open neural tube defect 또는 다른 CNS 이상, 안면 기형, 성장 장애, 그리고 그 외 다른 문제를 초래할 수 있다. 이 약제는 임신 시 금기이다. 가임기 여성은 MTX 복용 전에 신뢰할만한 피임법을 사용해야 한다. 임신을 시도하기 최소 3개월 전에 남성, 여성 모두에서 약제를 중단해야 하며, folic acid 보충을 해야 한다. MTX는 낙태를 유발하는 성질도 지니고 있다.

- 임신 시 **hydroxychloroquine**의 사용에 관한 데이터는 거의 없다. 현존하는 데이터에 의하면 이 약제는 심각한 태아 위험을 유발하지 않는다. Kernicterus에 대한 우려에도 불구하고 **sulfasalazine**은 임신 시 상대적으로 안전하게 사용되어졌다. Sulfasalazine은 folic acid antagonist이므로 가임기 여성에서는 folic acid 보충이 권장된다. 출산에 임박했을 때 sulfasalazine에 노출된 태아는 hyperbilirubinemia에 대해 monitor 하는 것을 권장한다. 다른 DMARD는 이득이 위험보다 많은 경우 지속적으로 투여한다.
- **NSAID**를 임신 1분기에 사용하는 것은 자연유산 및 구조적 이상의 위험이 약간 증가하지만 2분기에 사용할 때에는 이러한 위험이 거의 없다. 3분기에서의 사용은 우려의 대상이다; antiprostaglandin 효과로 인해 NSAID는 태아 및 산모의 출혈, ductus arteriosus의 premature closure 위험을 증가시키며 진통의 시작과 지속기간을 방해하기도 한다. 가장 많이 연구된 두 개의 NSAID는 **ibuprofen**과 **naproxen**이다.
- **Leflunomide**는 기형을 유발하는 것으로 알려져 있으며 임신 시 금기이다. 일부 전문가들은 임신 가능성이 있는 여성에서 leflunomide의 사용을 금하는 것을 신중히 고려하고 있다. Leflunomide의 복용 후에 임신을 하려는 여성이나 아이를 가지고 싶어하는 남성은 cholestyramine 8 g TID를 11일간 복용하거나 activated charcoal 50 g QID를 11일간 복용 (연속적으로 복용할 필요는 없음)하는 drug elimination protocol을 시행해야 한다. 이후 leflunomide의 active metabolite의 plasma 농도를 최소 2주의 간격을 두고 2차례 측정하여 0.02 mg/L 이하가 되는지 확인한다. 다수의 lab에서는 이 검사를 시행하지 않는다; 일부 제조사에서는 의사의 처방이 있는 경우 외부 lab에서 이들 농도를 무료로 측정해 주기도 한다. 2차 plasma 농도를 확인한 후 남성의 경우 임신 전 3개월을, 여성의 경우 1-3번의 월경 주기만큼의 기간을 추가적으로 기다린다. Drug elimination protocol을 시행하지 않는 경우에는 개인간의 drug clearance에 대한 차이로 인해 plasma 농도가 0.02 mg/L 이하가 되는데 2년까지 소요될 수 있다. Leflunomide의 복용 중에 예상치 못하게 임신을 하거나 월경이 늦어지는 등 다른 임신을 의심할 만한 상황인 경우에는 즉시 의사를 찾는다; Drug elimination protocol (위에서 언급)을 즉시 시행하여야 태아에 대한 위험을 줄일 수 있다.
- **Anti-TNF α agent**는 FDA category B로 분류된다 (동물연구에서는 기형유발과 연관이 없음). 사람에서의 데이터는 거의 없다; 선천성 기형에 대한 보고가 있었지만

TNF α inhibitor와의 연관성이 의심된다. 안 좋은 임신 결과의 위험이 증가한다는 대조군 연구는 없다. 관찰적 데이터에 의하면 TNF α inhibitor를 사용하는 여성에서 수태 및 임신 초기에 악영향은 나타나지 않았다. 수유 시 안전성에 관한 데이터는 불충분하다.

- 임신 시 **abatacept** 및 **tocilizumab**의 사용에 관한 사람 데이터는 거의 없다; 이들 약제는 수태 전에 끊도록 권유한다. **Rituximab**은 동물연구 및 사람에서의 사례 보고에 의하면 태아의 B-cell depletion을 초래하므로 임신 전에 중단하여야 한다.

수유를 하려는 여성은 위에서 언급했듯이 **corticosteroid**, **NSAID** (short-acting agent가 선호됨), **hydroxychloroquine** 및 **sulfasalazine** (hyperbilirubinemia가 있는 영아에서는 제외)을 사용할 수 있다. **Methotrexate**는 모유로 소량이 분비되므로 금기로 간주된다. **Leflunomide**는 모유로의 분비에 관한 데이터가 없기 때문에 역시 사용하지 않된다. Biologic agent에 대한 데이터는 제한적이므로 이들 약제가 산모에게 지니는 중요성을 고려하여 개별적으로 투여 여부를 결정해야 한다.

이들 특수 환자군에서의 약물 사용에 대한 일반적 원칙은 Appendix II 및 Appendix III에서 논의된다. 그외 참고자료도 이들 appendix에 기술되어 있다.

Therapeutic Tips

- 류마티스 전문의에게 의뢰하여 치료를 즉시 시작하는 것이 중요하다. 조기의 적극적인 치료는 RA에서 좋은 예후와 연관된다.
- 초기 내원 시 약 30%의 환자만이 RF 양성을 보인다. RF가 음성이라 하더라도 rheumatoid arthritis의 가능성을 배제할 수 없다.
- 감염, 심혈관계 질환, lymphomas 및 osteoporosis를 포함한 동반질환이 RA 환자에서 흔하다. 통상적으로 이들 질환에 대한 예방 및 치료를 포함해야 한다.

Table 2: Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis

Class	Drug	Dose	Adverse Effects	Monitoring	Drug Interactions	Cost ^a
Antimalarial Agents	<i>hydroxy-chloroquine</i> Plaquenil, generics	200–400 mg daily po. Reduce dose if <60 kg	Nausea, cramps, diarrhea, rash, nightmares, hyperpigmentation. Rarely, if dosed too high for too long, corneal and retinal deposition can occur.	Ophthalmologic exam Q 12–18 mo.	Avoid concomitant use of related drugs such as quinine.	\$
Immunomodulators	<i>azathioprine</i>  Imuran, generics	Initial: 50 mg daily po, ↑ by 25–50 mg Q 1–2 wk (dose 2–2.5 mg/kg/day) Maintenance: 50–150 mg/day (divided in 1–3 doses)	Hepatitis, drug fever, myelosuppression, immunosuppression, unconfirmed risk of malignancy.	CBC, LFTs Q 1–3 mo.	Allopurinol may ↑ azathioprine toxicity; dosage adjustment may be necessary (1/4 of regular dose).	\$
	<i>cyclosporine</i> Neoral, generics	Initial: 2.5 mg/kg/day po, divided in 2 doses, ↑ every 1–2 wk Maintenance: 2.5–5 mg/kg/day (divided in 2 doses)	Renal toxicity, hypertension, hypertrichosis, cytopenia, gum hyperplasia.	Blood pressure each mo, periodic CBC, LFTs, electrolytes; monitor drug blood levels.	Metabolized by CYP450—many possible drug interactions (e.g., grapefruit, erythromycin, ketoconazole, rifampin).	\$\$\$\$\$
	<i>leflunomide</i>  Arava, generics	10–20 mg daily po	Nausea, diarrhea, anorexia, alopecia, hypertension, rash. May cause hepatic toxicity, cytopenias, profound anorexia and weight loss, pulmonary fibrosis, interstitial lung disease.	Baseline hepatitis B and C serology; CBC, LFTs, creatinine Q 2–8 wk, LFTs each mo if also on MTX.	Avoid alcohol because of possible ↑ risk of hepatotoxicity. Pregnancy is contraindicated while taking this medication. Washout procedure with cholestyramine 8 g TID × 11 days is recommended for serious toxicity or imminently planned pregnancy (see Choices During Pregnancy and Breastfeeding).	\$\$
	<i>methotrexate</i>  Methotrexate Injection USP, Methotrexate Tablets USP, Metoject, generics	Initial: 7.5–15 mg Q wk po, sc or im; ↑ by 2.5–5 mg Q 1–4 wk Maintenance: 7.5–25 mg po, sc or im Q wk (single dose if tolerated, or divided in 2 doses Q12H) For doses >15 mg sc, divided doses are better absorbed	Nausea, malaise, flu-like aches, headache, oral ulcers, transient loose stools; rarely: bone marrow and liver toxicity, pneumonitis, immunosuppression, malignancy. Not to be used in patients with hepatitis B or C, renal insufficiency or lung disease.	Baseline hepatitis B and C serology, chest x-ray; CBC, LFTs, albumin, creatinine each mo × 6 mo then Q 2 mo thereafter. Give folic acid 5 mg/wk to control minor adverse effects.	Alcohol restriction may minimize hepatotoxicity. NSAIDs or ASA may ↑ MTX serum concentrations minimally but this is not clinically significant; these can be combined at low doses. Penicillins (e.g., amoxicillin, cloxacillin, piperacillin) and sulfonamides (e.g., trimethoprim/sulfamethoxazole) may ↓ MTX clearance.	\$

(cont'd)

Table 2: Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis (cont'd)

Class	Drug	Dose	Adverse Effects	Monitoring	Drug Interactions	Cost ^a
Gold Preparations	<i>sodium aurothiomalate</i> ● Myochrysin, generics	Initial: 10 mg 1 st wk, 25 mg 2 nd wk, then 50 mg Q wk for 20 wk im; then ↓ to maintenance. Maintenance: 50 mg Q 2–6 wk im, usually monthly	Post-dose reactions (arthralgias, flushing, hypotension). Stomatitis, pruritic dermatitis, cytopenia, proteinuria.	CBC, dipstick for urinary protein with every 1–2 injections. Hold if pruritus, mucosal ulcers, or >1+ proteinuria.		\$
	<i>auranofin</i> ● Ridaura	6 mg daily po in 1–2 doses	Diarrhea, rash, pruritus, nausea, abdominal pain, stomatitis, cytopenia, proteinuria, nephrotoxicity.	Stop drug if no response observed after 4 mo.		\$\$\$\$
Heavy Metal Antagonists	<i>penicillamine</i> Cuprimine	Initial: 125–250 mg once daily po, ↑ by 125–250 mg Q 1–3 mo Maintenance: 250–750 mg once daily po	Proteinuria, cytopenia, autoimmune diseases.	CBC, urine dipstick Q 1–2 mo.	Food: Since the effectiveness of penicillamine may be ↓ by food, administer on an empty stomach at least 1 h before or 2 h after meals and at least 1 h apart from any other drug or milk.	\$\$\$\$
Sulfonamides	<i>sulfasalazine</i> Salazopyrin, generics	Initial: 500 mg daily or BID po, ↑ by 500 mg Q wk to a maintenance dose of 2–3 g daily po (divided in 2 doses)	Rash, marrow toxicity, GI intolerance. May cause sun sensitivity. Do not use if sulfa allergy or G6PD deficiency.	CBC, LFTs Q 3 mo.	Sulfasalazine may ↓ GI absorption of digoxin.	\$

^a Cost of 4-week supply for maintenance dose based on 70 kg body weight; includes drug cost only.

● Dosage adjustment may be required in renal impairment; see Appendix I

Abbreviations: CBC = complete blood count; CYP450 = cytochrome P450; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; GI = gastrointestinal; LFT = liver function test; MTX = methotrexate;

NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug

Legend: \$ <\$50 \$\$ \$50–100 \$\$\$ \$100–150 \$\$\$\$ \$150–200 \$\$\$\$\$ \$200–250

Table 3: Biologic DMARDs (Biologic Response Modifiers) for Rheumatoid Arthritis

Class	Drug	Dose	Adverse Effects	Monitoring ^a	Contraindications	Cost ^a
Tumour Necrosis Factor- α (TNF α) Inhibitors	<i>adalimumab</i> Humira	40 mg every other wk sc	Injection site reactions; infections (including TB and opportunistic organisms); new-onset psoriasis; ↑ risk of lymphoma (children and adolescents), leukemia and other malignancies; autoimmune phenomena.	History of TB exposure. Baseline PPD and chest x-ray to assess for latent TB.	Susceptibility to or presence of serious and/or recurrent infection; consider lupus, demyelinating disease or heart failure relative contraindications.	\$
	<i>certolizumab</i> Cimzia	400 mg at weeks 0, 2 and 4, then 200 mg every other wk sc. May give 400 mg Q 4 wk sc as maintenance dose	See adalimumab.	See adalimumab.	See adalimumab.	\$
	<i>etanercept</i> Enbrel	25 mg twice weekly or 50 mg once weekly sc	See adalimumab.	See adalimumab.	See adalimumab.	\$
	<i>golimumab</i> Simponi	50 mg once monthly on same date each month sc	See adalimumab.	See adalimumab.	See adalimumab.	\$

(cont'd)

Class	Drug	Dose	Adverse Effects	Monitoring	Contraindications	Cost ^a
	<i>infliximab</i> Remicade	3–5 mg/kg at 0, 2, 6 wk and Q 4–8 wk thereafter iv	Infusion reactions, infections (including TB and opportunistic organisms), new-onset psoriasis, ↑ risk of lymphoma (children and adolescents), leukemia and other malignancies, autoimmune phenomena.	See adalimumab.	Heart failure if using >5 mg/kg/infusion, demyelinating disease, susceptibility to or presence of serious and/or recurrent infection; lupus a relative contraindication.	\$\$
B Cell Depletors	<i>rituximab</i> Rituxan	1 g × 2 doses 2 wk apart iv. Infusions are given with 100 mg of methylprednisolone; doses can be repeated after 5–6 mo. Indicated in patients who have failed an anti-TNFα agent	Mild to moderate infusion reactions. Rare: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).	CD19 counts can monitor B cell levels.	Susceptibility to infection. Contraindicated in patients with known Type I hypersensitivity or anaphylactic reactions to murine proteins, Chinese Hamster Ovary (CHO) cell proteins or to any component of the product.	\$\$\$\$
T Cell Co-stimulation Inhibitors	<i>abatacept</i> Orencia	Dosing based on weight: <60 kg: 500 mg iv initial infusion 60–100 kg: 750 mg iv initial infusion >100 kg: 1 g iv initial infusion After initial dosing, administer at 2 wk, 4 wk and then monthly. Indicated in nonbiologic DMARD or anti-TNFα agent failures	Rare minor infusion reactions.	History of TB exposure. Baseline PPD and chest x-ray to assess for latent TB.	Susceptibility to infection.	\$\$\$
Interleukin-1 (IL-1) Inhibitors	<i>anakinra</i>  Kineret	100 mg daily sc	Injection site reactions (70%).	None recommended.	Susceptibility to infection.	\$
Interleukin-6 (IL-6) Inhibitors	<i>tocilizumab</i> Actemra	4 mg/kg Q 4 wk iv, infused over 1 h; may ↑ to 8 mg/kg iv Q 4 wk if response is inadequate	Infusion reactions, serious infections, GI perforation, ↓ neutrophils, ↓ platelets, ↑ lipids.	Monitor for neutropenia, thrombocytopenia and elevated transaminases 4–8 wk after starting therapy. May ↑ CYP450 enzyme activity—monitor concurrent therapy with drugs metabolized by CYP450.	Active infection. Screen for latent/active TB before initiating therapy.	\$

^a Cost of 4-week supply based on 70 kg body weight; includes drug cost only.

 Dosage adjustment may be required in renal impairment; see Appendix I

Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; MTX = methotrexate; PPD = purified protein derivative; TB = tuberculosis; TNFα = tumour necrosis factor α
Legend: \$ \$1000–2000 \$\$ \$2000–4000 \$\$\$ \$4000–6000 \$\$\$\$ \$6000–8000 \$\$\$\$\$ \$8000–10 000