

新しい傾向の DMARDs 3 剤併用療法について

久留米大学医療センター リウマチ膠原病センター

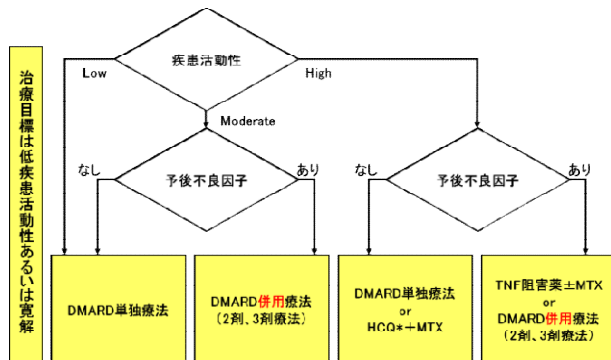
福田 孝昭

(2014年 第15回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)は、2012年2013年に相次いでアメリカ、ヨーロッパリウマチ学会より、リウマチ治療のガイドラインが発表された¹⁾²⁾。最も重要なことは、早期診断、MTXの十分な投与、早期からの生物学的製剤の使用により、臨床的寛解・構造的寛解・機能的寛解を獲得することである。一方、全ての患者が生物学的製剤の適応ではないし、全ての患者が金銭的にも治療可能とは限らない。これまで、より有効な治療の手段としてDMARDsの併用療法が研究されてきた。併用療法に関しては、昨年のこの会で、国立病院機構九州医療センター 宮村知也先生の膨大な優れたレビュー³⁾があるので、その多くを再掲させて頂き、今回は併用療法で明らかかな有用性が認められたMTX+SASP+HCQ療法に対して、わが国で使用できるMTX+SASP+BUCの併用療法とMTX+生物学的製剤(抗TNF剤)の比較試験(JaSTAR試験)⁴⁾を中心に紹介する。

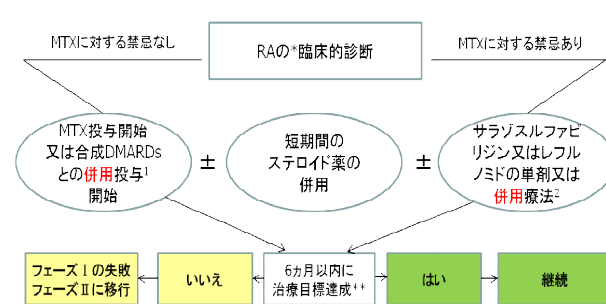
併用療法に関して、2004年厚生労働省研究班による関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)(「診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン」第5章抗リウマチ薬の併用療法では、MTX+SASP+HCQでは効果が認められているものの、なお試験段階の治療法とみなすべきであり[推奨C]に位置付けされていた⁵⁾。しかし、2012年2013年に相次いで発表された米国、欧州リウマチ学会のリウマチ治療のガイドラインでは、米国の予後不良因子の存在があれば、一年後の欧州ではより早期からの併用療法も選択可能となっている(図1,2 赤色部分)。

図1. ACR 2012 リコメンデーション
 <早期RA(6か月未満)に対するリコメンデーション>



Singh JA, et al. Arthritis Care Res. 2012;64(5):625-39.

図2. EULARリコメンデーション2013
 フェーズ I



*2010 ACR-EULAR分類基準が早期診断をサポートする

†最も頻繁に使用される併用薬はMTX、サラズスルファブリジン、ヒドロキシクロロキンである

‡MTX非併用の併用療法に関するデータはあまり多くない

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis.0:1-18.2013

1. DMARDs 併用療法のエビデンス

これまでのDMARDs同時併用療法に関して比較を行った無作為対照3群比較試験で多剤併用が単剤投与に優れたとする報告は少なく、有意差が見いだされないものが多い。一方、使用中のDMARDsの効果が減弱した場合には、他のDMARDsを上乗せ併用する追加併用療法が実臨床ではしばしば行われる。同時併用療法の成績とは対照的に、1つのDMARDsが効果不十分の場合に、他のDMARDsを追加することで臨床効果を得たとする成績は多い。しかし、追加するDMARDs併用群と追加DMARD単剤投与群の比較検討は

同時併用療法 (3群比較)				
併用薬剤	報告者	症例数	併用効果	発表年
1) D-PC + HCQ	Bunch	58	-	1984
2) MTX + AF	Williams	335	-	1992
3) SASP + HCQ	Faarvang	91	-	1993
4) MTX + AZ	Willkens	209	-	1996
5) MTX + SASP + HCQ	O' Dell	102	+	1998
6) MTX + SASP	Haagsma	105	-	1997
7) MTX + SASP	Dougados	205	-	1999
8) MTX + SASP + HCQ	Calguneri	180	+	1999
9) MTX + BUC	Ichikawa	71	+	2005
追加併用療法				
併用薬剤	報告者	症例数	併用効果	発表年
1) GST → + HCQ	Porter	142	-	1993
2) GST → + BUC	Yasuda	24	+	1994
3) MTX → + CSA	Tugwell	148	+	1995
4) MTX or HCQ → + CSA	Salaffi	28	+	1998
5) MTX → + LFM	Weinblatt	30	+	1999
6) MTX → + LFM	Kremer	263	+	2002
7) SASP → + MTX	Capell	185	+	2007
8) MTX or SASP or BUC → + TAC	Kawai	123	+	2011
9) MTX → + iguratimod	Ishiguro	253	+	2012

表1. DMARDs併用療法の報告

少なく、追加薬自身の効果なのか、併用することが重要なのか明確にされていない問題点がある(表 1)。

2.MTX+SASP+HCQ(hydroxychloroquine)の併用療法

MTX+SASP+HCQ の 3 剤併用療法についてはその有効性が多数の論文で報告されている。O'Dell らは 102 名の DMARDs 治療抵抗性の RA 患者を MTX 単独群、SASP+HCQ の 2 剤併用群、MTX+SASP+HCQ の 3 剤併用群の 3 群に分け、その有効性を比較検討した⁶⁾。結果、2 年後に ACR50 改善を MTX 単独群で 33%、SASP+HCQ 群で 40%の患者に認めたのに対し、MTX+SASP+HCQ 群では 77%に認め、有意であったと報告している。さらに O'Dell らは、2002 年に 171 名の DMARDs 治療抵抗性の患者を MTX+HCQ 群、MTX+SASP 群、MTX+SASP+HCQ 群の 3 群の併用療法に分け、その有効性を検討している⁷⁾。結果、2 年後に ACR20 改善を MTX+HCQ 群で 60%、MTX+SASP 群で 49%の患者で認めたのに対し、MTX+SASP+HCQ 群では 78%に認め、有意であったと報告している(図 3)。

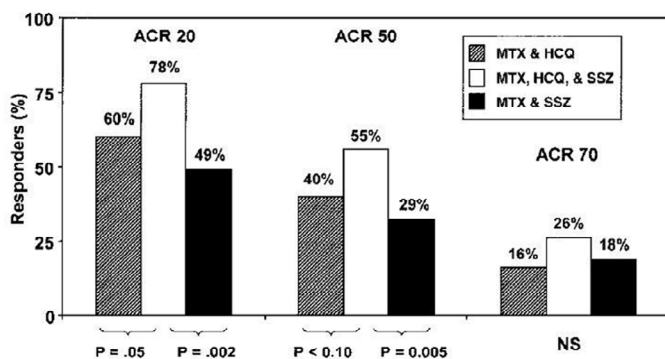


図3. MTX+SASP+HCQ併用療法の効果(文献⁷⁾)

3.早期 RA に対する単剤 DMARD 療法と DMARDs 併用療法の比較 (FIN-RACo 試験)

1992 年にフィンランドで開始された FIN-RACo 試験は、罹病期間 2 年以内の早期 RA 患者に対し Tight Control のもと、単剤 DMARD 群と DMARDs 併用群の有効性を比較検討した臨床試験である⁸⁾。いずれの群も治療目標は寛解導入とし、単剤 DMARD 群は SASP にて治療を開始し、効果不十分の時は SASP の増量、MTX

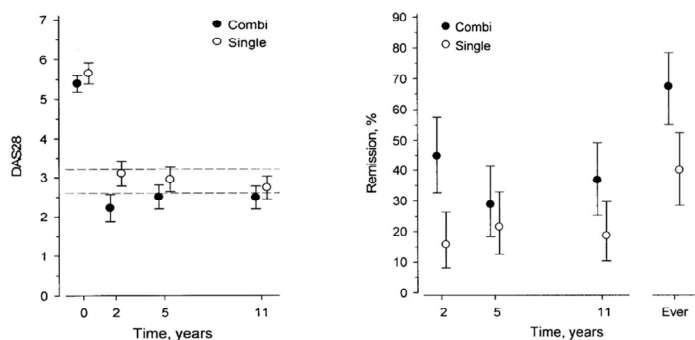


図 4:FIN-RACo 試験の成績 (文献¹⁰⁾)

に変更、さらに MTX 効果不十分の時は他の DMARDs に変更することとし、常に単剤による治療を継続した。一方、DMARDs 併用群は、MTX+SASP+HCQ で治療を開始し、寛解導入・維持のために薬剤の投与量・変更は可能であるが、常に 3 種類の DMARDs 併用を継続した。2 年後の成績において ACR 寛解率は、DMARD 単剤群で 18.4%であったのに対し、DMARDs 併用群では 37.1%であり、有意差があった。本試験は、3 年後以降も引き続き治療目標を寛解導入・維持とし、治療薬の選択・使用の制限は解除され継続された。5 年後の ACR 寛解率は、DMARD 単剤群で 22%、DMARDs 併用群で 28%であり有意差がなくなったが、Larsen score による骨破壊進行度は、DMARDs 併用群で有意に低かった⁹⁾。さらに 11 年後で、寛解率は DMARD 単剤群で 19%、DMARDs 併用群で 37%であり、経過中に寛解を達成した患者は、DMARD 単剤群で 40%、DMARDs 併用群で 68%であり、有意に DMARDs 併用群で有効性が高かった(図 4)¹⁰⁾。寛解導入率は 5 年目の時点では 2 群間に有意差はなかったが、11 年目では DMARDs 併用群で有意に高かった。寛解持続性は DMARDs 併用群が高く、一度も寛解を満たさない患者は DMARD 単剤群で高かった。本試験では 3 年目以降の治療薬の選択・使用の制限は解除されており、発症早期の集中的な DMARDs 併用療法が RA の長期予後の改善につながる事が示された。

4.MTX+BUC(bucillamine)併用療法

Ichikawa らは、発症 2 年以内の MTX、BUC で未治療の活動性 RA 患者 71 名に対し、MTX 単独群、BUC 単独群、MTX+BUC 併用群の 3 群に分け比較検討を行った¹¹⁾。結果、2 年後の ACR20 改善を MTX 群で 43.5%、BUC 群で 45.8%であったのに対し、MTX+BUC 群では 79.2%に認め有意であった(図 5)。さらに、TSS の進行度も、MTX 群で 27.4、BUC 群で 28.5 であったのに対し、MTX+BUC 群

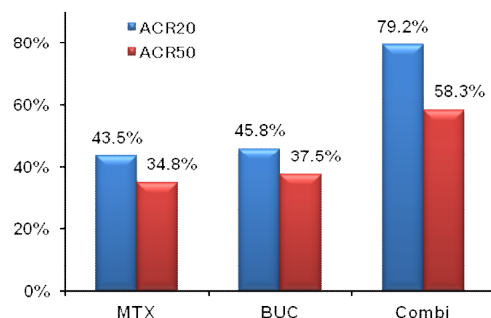


図 5:MTX+BUC 併用療法の ACR 反応性 (文献¹¹⁾)

では12.6と有意に抑制されていた。また、3群間における副作用発現率に有意差は認めなかったと報告している。

5.MTX 単剤療法と併用療法のメタアナリシス

MTX 単剤療法と MTX を含む併用療法を比較した RCT のメタアナリシスが報告されている^{12) 13)}。本報告では MTX 単剤療法と MTX 併用療法を比較した 19 の RCT を DMARDs 未治療、MTX 効果不十分、MTX 以外の DMARDs 効果不十分な 3 つに分け検討されている。

DMARDs 未治療例では、MTX 単剤療法群と MTX 併用療法群の間に ACR 改善、EULAR 改善で有意差はなかった。無効中止は併用療法群で少ない傾向を認めたが、2 群間に有意差はなく、副作用中止は併用療法群で有意に多かった(RR=1.72)。MTX 効果不十分例では、併用療法群で有意に ACR 改善を認め(ACR20 : RR=2.51)、無効中止も有意に少なかった(RR=0.42)。

しかしながら、副作用中止は併用療法群で有意に多かった(RR=1.89)。MTX 以外の DMARDs に効果不十分例では、併用療法群で有意に ACR 改善を認め

(ACR20 : RR=1.85)、無効中止も有意に少なかった

(RR=0.37)。無効中止/副作用中止の比率で比較すると、DMARDs 未治療例(RR=1.16)、MTX 効果不十分例

(RR=0.86)、MTX 以外の DMARDs に効果不十分例(RR=0.75)のいずれにおいても、単剤療法群と併用療法群の

間に有意差は認めなかった(図 6)。

6.DMARDs 併用療法と生物学的製剤の比較

RA 治療において早期に生物学的製剤を導入することで、関節破壊の進展抑制や寛解維持を行えることがわかってきている。早期活動性 RA を対象とした BeSt Study では、DMARD 単独群(Group1)、DMARDs ステップアップ併用群(Group2)、DMARDs+大量ステロイドによるステップダウン併用群(Group3)、生物学的製剤

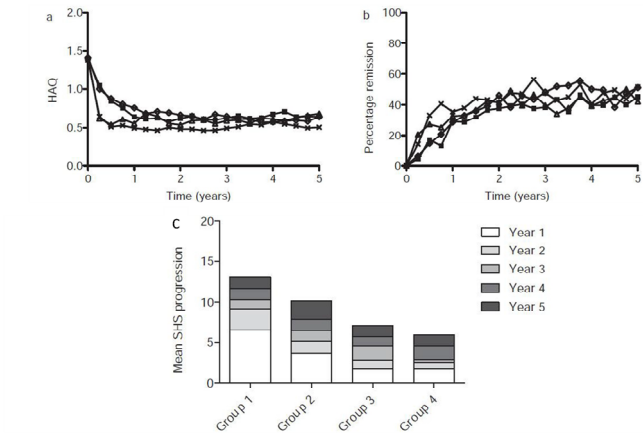


図 7.BeSt Study における臨床改善・骨破壊進展結果 (文献¹⁴⁾)

(infliximab) 併用群(Group4)の 4 群を設定し、これらの群を 3 ヶ月ごとに評価しながら、低疾患活動性 (DAS44 2.4)を維持するように治療を変更するプロトコルで実施された^{14) 15)}。その結果、最初の 1 年間で生物学的製剤併用群(Group4)のみでなく、ステップダウン併用群(Group3)でも急速な臨床的改善を認め、2 年後にはすべての群で有意差のない臨床的改善、HAQ 改善を示し、以降その効果は 5 年目まで維持された(図 7A,B)。関節破壊の進行に関しては、5 年後に Group1,2 は Group3,4 と比較し有意に SHS の進行を認めた。しかし、生物学的製剤併用群(Group4)とステップダウン併用群(Group3)の間には、SHS の進行で有意差は認めなかった。さらに、Group1,2 と Group3,4 の間の SHS 進行の有意差は 1 年目に認められ、2 年目以降では 4 群間に SHS 進行で有意差は認められなかった(図 7C)。

アメリカの発症 3 年以内の早期 RA を対象とした TEAR Trial では、MTX+ETN(etanercept)の生物学的製剤併用開始群 (IE)、MTX+SASP+HCQ の DMARDs3 剤併用開始群 (IT)、MTX 単独で開始し 6 ヶ月後の DAS28

3.2 であれば MTX+ETN(SE)または DMARDs3 剤併用開始群(ST)にステップアップする 4 群に割り付け、Double blind で比較している¹⁶⁾。その結果、6 ヶ月後の DAS28 は、MTX+ETN 開始群と DMARDs3 剤併用開始群が、MTX 単独開始群よりも有意に改善を認めたが、MTX+ETN 開始群と DMARDs3 剤併用開始群の間には有意差は認めなかった。その後、ステップアップ群で併用を開始すると、DAS28 は 1~2 年後で 4 群に有意差は

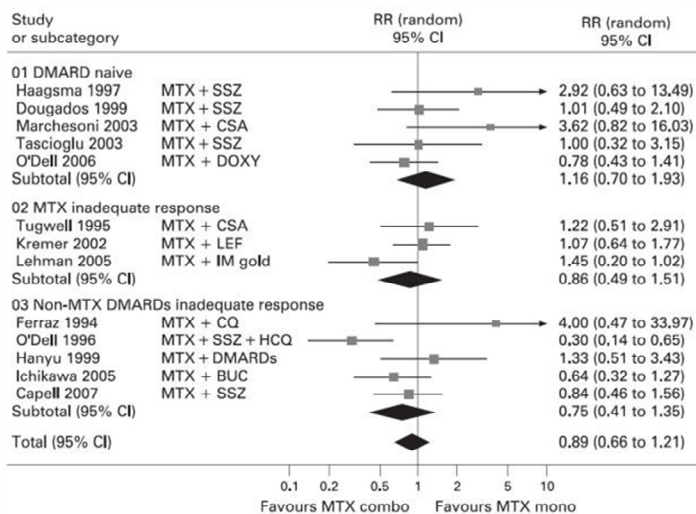


図 6. MTX単剤療法と併用療法の比較(文献¹³⁾)

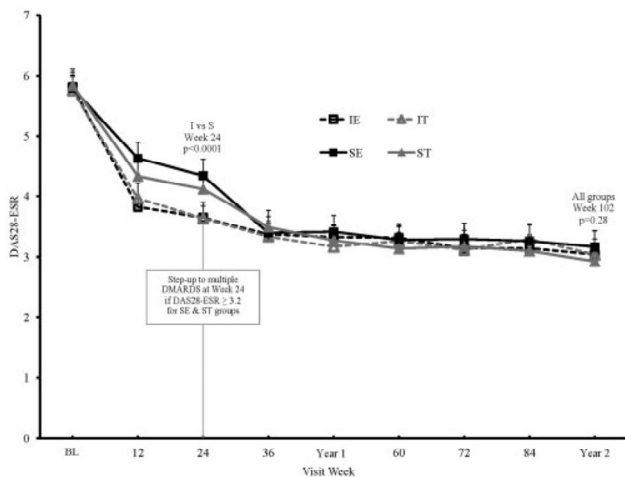


図8: TEAR TrialのDAS28改善(文献⁶⁾)

認めなくなった(図 8)。HAQ スコアも 1~2 年後には全治療群で減少し、その変化量は同程度であった。関節破壊の進行し関しては、いずれの群でも SHS の増加を認め、併用開始群とステップアップ群を統合すると、SHS 増加量は生物学的製剤併用群の方が、DMARDs3 剤併用群より少なかった。しかし、DMARDs3 剤併用群には SHS の変化量が 78.5 の症例が 1 例存在し、この外れ値の影響を少なくするため順位回帰分析を行ったところ、2 群間の差は取るに足らないものとなった。

スウェーデンの Swefot Trial は、罹病期間 1 年以内の早期 RA 患者に対し MTX で加療を開始し、3~4 カ月後に MTX 治療抵抗性を示した症例(DAS28 3.2)を

MTX+SASP+HCQ の DMARDs3 剤併用群と MTX+IFX(infliximab)の生物学的製剤併用群を無作為非盲検並行群間試験で検討した¹⁷⁾。その結果、1 年後までは生物学的製剤併用群で有意な臨床的改善を認めたが、2 年後には 2 群間に有意差は認めなかった(表 2)。関節破壊に関しては、両群とも SHS の上昇を認めたが、DMARDs 3 剤併用群のほうが生物学的製剤併用群より増加量が有意に多かった。

	12 months				18 months			24 months		
	Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)	Risk ratio (95% CI)	p value	Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)	Risk ratio (95% CI)	Conventional treatment (n=130)	Biological treatment (n=128)	p value
ACR20 response	37 (28%)	54 (42%)	1.48 (1.06-2.08)	0.0266	44 (34%)	58 (45%)	1.34 (0.99-1.82)	43 (33%)	51 (40%)	0.259
ACR50 response	19 (15%)	32 (25%)	1.71 (1.02-2.86)	0.0424	25 (19%)	39 (30%)	1.58 (1.02-2.46)	28 (22%)	38 (30%)	0.134
ACR70 response	9 (7%)	15 (12%)	1.69 (0.77-3.73)	0.2044	14 (11%)	22 (17%)	1.60 (0.86-2.98)	18 (14%)	21 (16%)	0.566
EULAR good response	32 (25%)	50 (39%)	1.59 (1.10-2.30)	0.0160	38 (29%)	49 (38%)	1.31 (0.93-1.85)	40 (31%)	49 (38%)	0.204
EULAR good to moderate response	64 (49%)	77 (60%)	1.22 (0.98-1.53)	0.0817	61 (47%)	74 (58%)	1.23 (0.97-1.56)	65 (50%)	75 (59%)	0.166

表2. Swefot trial の臨床的改善(文献¹⁷⁾)

これらの試験を総合すると、臨床効果では DMARDs3 剤併用は、生物学的製剤に匹敵する効果が得られるが、レントゲンでの関節破壊進行に関しては、やや劣ると考えられる。しかしながら、その差は年間平均進行度で 1~2 点であり、患者の QOL に与える影響は低いと考えられる。2010 年に発表された 70 の RCT のメタアナリシスでも、2 群間の X 線学的進行(年間骨破壊進行率)の差を 5 つのグループに分け解析した結果、2 剤以上の DMARDs とステロイドのステップダウン併用療法は、生物学的製剤+MTX と有意差を認めなかったと報告されている¹⁸⁾。この報告でも、DMARDs を最大限に利用し必要な患者に生物学的製剤を投与することが重要であると結論している。

7.新しい傾向の DMARDs 3 剤併用療法'生物学的製剤の治療オプションとしての経口 DMARD の 3 剤併用療法'

松野博明氏ら日本実地医学会のメンバーが中心になって、本邦で最も使用頻度の高い DMARD の一つであり、MTX との相乗的な併用効果のエビデンスもあるブシラミン(BUC)を HCQ と置き換えた日本独自の DMARD の 3 剤併

表3. 解析対象患者背景

	3剤併用群	TNF阻害剤群	P値
年齢	57.6±12.5 (26-87)	52.3±14.4 (25-79)	0.042
男性の割合	21.2%	18.6%	0.930
罹病期間	21.1±22.6 M	24.8±28.9 M	0.482
DAS28	4.90±0.99	5.23±1.20	0.127
CDAI	24.42±9.87	24.08±11.26	0.870
ESR (mm/hr)	31.1±21.7	48.2±32.4	0.001
CRP (mg/dL)	1.21±1.89	2.15±2.69	0.037
MMP-3 (ng/mL)	114.0±112.6	180.2±159.9	0.016
ACPA陽性	71.1%	90.5%	0.163
RF陽性	72.3%	79.5%	0.606

統計は連続変数はF検定のうち等分散の場合はStudent t 検定により、不等分散の場合はAspin-Welch t 検定により検定した。カテゴリ変数はカイ二乗検定によって行った

用療法治療が RA 治療オプションになるかについて検討している (JaSTAR study)⁴⁾。

今回、松野氏らのご好意により一年経過分まで紹介する。

対象: SASP,BUC および MTX のうちいずれかの単剤治療に不応答な患者で RA の診断から 3 年未満の患者

試験期間は 1 年、3 剤併用治療と TNF 阻害剤による治療群への患者の組み入れは、患者の意思による選択に従った。TNF 阻害剤としては、IFX,ETN,ADA もしくは GLM のいずれも可能とした。

解析対象患者背景(表 3)は 3 剤併用群、TNF 阻害剤群それぞれ、年

図9. 治療開始時および6,12ヶ月目・DAS28 ESRの平均値

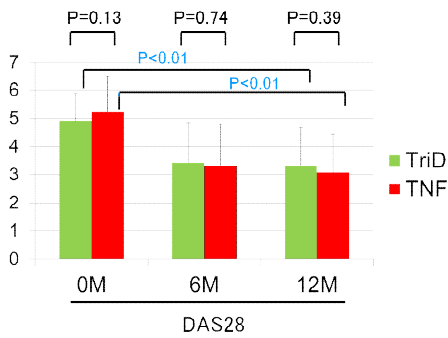
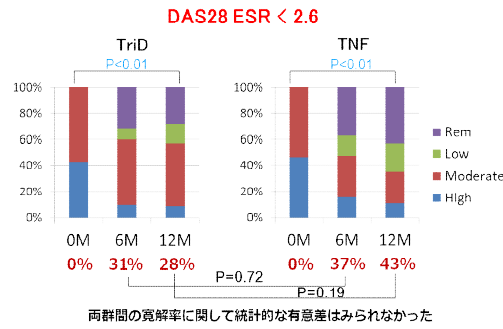


図10. 治療6ヶ月目、12ヶ月目の臨床的寛解達成率

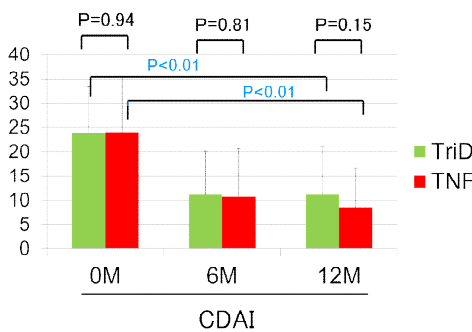


年齢 57.6 歳と 52.3 歳、男性割合 21.2%、18.6%、罹病期間 21.1 年、24.8 年、DAS28 4.90 と 5.23、CDAI 24.4 と 24.0、ESR(mm/h)31.1 と 48.2、MMP-3 114.0 と 180.2、ACPA 陽性 71.1%と

90.5%、RF 陽性 72.3%と 79.5%であり、年齢、ESR、CRP および MMP-3 値は有意差を認めている。

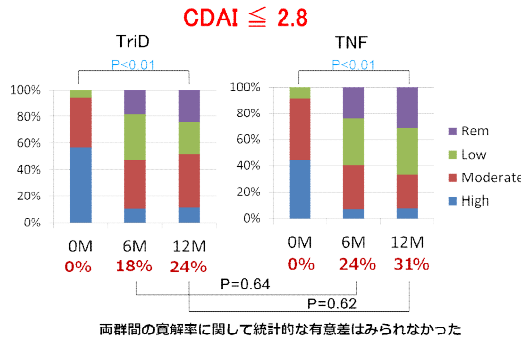
DAS28 の結果(図 9)：両治療群ともに 6 カ月、12 カ月目には治療前に比し有意な低下を見た。しかし両群間で効果には有意差を認めていない。DAS28 < 2.6 の臨床的寛解達成率(図 10)は、6 カ月目それぞれ 31%と 37%、12 カ月目 28%と 43%と TNF 治療群が多かったが統計的有意差を認めなかった。

図11.治療開始時および6,12ヶ月目のCDAI平均値



もに 6 カ月、12 カ月目には治療前に比し有意な低下を見た。しかし両群間で効果には有意差を認めていない。

図12. 治療6,12ヶ月目のCDAIによる臨床的寛解達成率

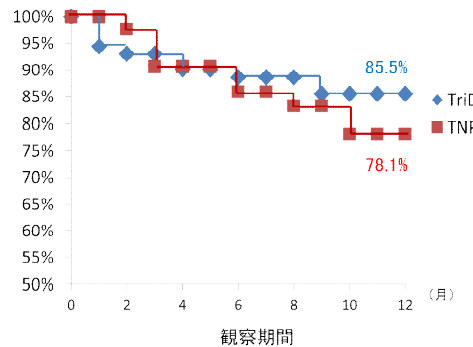


CDAI 2.8 の臨床的寛解達成率(図 12)は 6 カ月目それぞれ 18%と 24%、12 カ月目 24%と 31%と TNF 治療群が多かったが統計的有意差を認めなかった。背景因子初期値

表4. 背景因子初期値で両群間に有意差があったものの1年後の値

	3剤併用群			TNF阻害剤群			P値
ESR (mm/hr)	19.4±18.7			22.9±20.4			0.360
CRP (mg/dL)	0.59±1.46			0.75±2.09			0.619
MMP-3 (ng/mL)	85.9±111.9			87.1±68.2			0.954
	前値	後値	P値	前値	後値	P値	
ESR (mm/hr)	31.1	19.4	<0.01	48.2	22.9	<0.01	
CRP (mg/dL)	1.21	0.59	0.017	2.15	0.75	<0.01	
MMP-3 (ng/mL)	114.0	99.1	0.031	180.2	87.1	<0.01	

図13. 観察期間中の両群のKaplan-Meier 曲線



85.5%、TNF 阻害剤群が 78.1%と継続率はやや 3 剤併用群の継続率が高かった。経口 DMARD の併用による優れた治療効果の本態を見極めるためのアプローチの 1 つとしてサイトカインの抑制効果を検討した。

表5. 各DMARDのサイトカイン産生抑制効果

	TNF	IL-6	IL-1β
MTX ¹⁹⁾²⁰⁾	X	○	X
SASP ²¹⁾	○	X	○
BUC ²²⁾		○	

および BUC はそれぞれ、IL-6、TNF と IL-1β、IL-6 を抑制するといわれている(表 5)が、3 剤併用の良好な効果が得られた 3 症例について、サイトカインのプロファイルを検討しているが、3 つのサイトカインを同時に低下させている事が示されている。このサイト

カインを同時に抑制することで強いリウマチ効果につながっている可能性が考えられた。

以上、日本においては、欧米で有効とされる MTX+SASP+HCQ 併用療法に対して、たとえ生物学的製剤を使用できない患者であっても MTX+SASP+BUC 療法は、初期に積極的な寛解導入手段として、選択出来る有効な治療法と考えられる。

文献

- 1) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-39.
- 2) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- 3) 宮村知也 . DMARDs の新しい併用療法 . 第 14 回博多リウマチセミナー抄録集
<http://www.hakataranet.net/images/no14/14-4.pdf>
- 4) 松野博明 . 生物学的製剤の治療オプションとしての経口 DMARD の 3 剤併用療法の欧米での位置づけと本邦における可能性 .
臨床リウマチ, 25 : 213-219,2013
- 5) 越智隆弘編 . 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン(厚生労働省研究班) 日本リウマチ財団発行
- 6) 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(20):1287-91.
- 7) O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1164-70.
- 8) Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353(9164):1568-73.
- 9) Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2072-81.
- 10) Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1222-31.
- 11) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol.* 2005;15(5):323-8.
- 12) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105-12.
- 13) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD008495.
- 14) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381-90.
- 15) Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1039-46.
- 16) Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.
- 17) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial.

Lancet. 2012;379(9827):1712-20.

- 18) Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852-63.
- 19) Kraan MC, Smeets TJ, van Loon MJ, et al. Differential effects of leflunomide and methotrexate on cytokine production in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63: 1056-1061, 2004
- 20) Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentration of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 34: 747-755, 1995
- 21) Danis VA, Franic GM, Rathjen DA, et al. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis : results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis*, 51: 946-950, 1992.
- 22) Matsuno H, Sugiyama E, Muraguchi A, et al. Pharmacological effects of SA96(bucillamine) and its metabolites as immunomodulating drugs—the disulfide structure SA-96 metabolites plays a critical role in the pharmacological action of the drugs. *Int J Immunopharmacol*, 20: 295-304, 1998.