

## 류마티스관절염 환자에서 레플루노마이드와 메토트렉세이트 병합요법의 간독성 조사

인제대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 국민건강보험공단 일산병원 내과<sup>2</sup>, 위더스 내과의원<sup>3</sup>

장재호<sup>1</sup> · 정은숙<sup>1</sup> · 이주현<sup>1</sup> · 윤보영<sup>1</sup> · 이찬희<sup>2</sup> · 이윤우<sup>3</sup>

= Abstract =

### Hepatotoxicity of Combination Treatment with Leflunomide and Methotrexate in RA Patients

Je Ho Chang<sup>1</sup>, Eun Sook Jung<sup>1</sup>, Ju Hyun Lee<sup>1</sup>, Bo Young Yoon<sup>1</sup>,  
Chan Hee Lee<sup>2</sup>, Yun Woo Lee<sup>3</sup>

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University<sup>1</sup>, Department of  
Internal Medicine, NHIC Ilsan Hospital<sup>2</sup>, Withus Medical Clinic<sup>3</sup>, Goyang, Korea*

**Objective:** Leflunomide is the newest disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) that is known to have an equivalent clinical efficacy and tolerability to methotrexate (MTX). Previous studies reported that a co-treatment with MTX and leflunomide can induce additive clinical improvements in RA patients. However, a previous study also demonstrated a reversible elevation of the transaminase levels in up to 63% of patients administered a combination treatment of leflunomide and MTX. This study examined the hepatotoxicity of a combination treatment of MTX and leflunomide.

**Methods:** From March, 2004, to February, 2006, 203 patients who had been treated in 3 rheumatology clinics, Goyang city, South Korea, were reviewed retrospectively. The data showed that 38.92% of patients scored higher than grade 1 hepatotoxicity and 6.90% of patients scored higher than grade 2 according to the NCI/NIH (National Cancer Institute/National Institutes of Health) Common Toxicity Criteria.

**Results:** The median onset time of hepatotoxicity was 5.91 months after treatment.

---

< 접수일 : 2008년 8월 9일, 심사통과일 : 2009년 3월 6일 >

※통신저자 : 윤 보 영

고양시 일산서구 대화동 2240

인제대학교 일산백병원 내과

Tel : 031) 910-7214, Fax : 031) 910-7219, E-mail : byyoon@paik.ac.kr

본 논문은 2005년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

Leflunomide administration was stopped in 39 patients due to several adverse reactions. Among the 39 patients, hepatotoxicity was observed in only 20.51%, suggesting that the hepatotoxicity was not more frequent than expected. Hepatotoxicity did not increase in proportion to the dose of leflunomide and MTX, age, gender, and disease activity.

**Conclusion:** These results indicate that a combined treatment of leflunomide and MTX can be used safely by monitoring the liver enzyme, particularly in the first six months.

**Key Words:** Hepatotoxicity, Leflunomide, MTX, Combination treatment

## 서 론

류마티스관절염은 전세계 인구의 1% 정도의 유병률을 보이며, 만성적인 대칭적 관절염을 유발하여 결국 장애와 사망에 이를 수 있는 질환이다. 1999년 레플루노마이드가 류마티스관절염 치료제로 소개되었으며, 이는 CD4+ T림프구에서 피리미딘 핵산의 생합성에 중요한 미토콘드리아 효소인 dihydroorotate dehydrogenase를 억제하는 합성 isoxazole 유도체이다 (1). 이를 통한 피리미딘 핵산의 생합성 억제는 류마티스관절염의 병인에서 중요한 T림프구의 증식을 억제할 수 있다. 레플루노마이드는 위장관으로 흡수되고 장점막에서 비효소적 변환이 일어나서 혈액 내에서 isoxazole환의 개방으로 A77 1726의 화합물이 되는데, 이것이 레플루노마이드의 활성화 형태이다. 레플루노마이드는 간에서 대사되어 담즙으로 배설되는데, 간독성이 나타나는 경우에는 레플루노마이드의 반감기가 길기 때문에 콜레스티라민이나 차콜을 통해 담즙의 재흡수를 차단하여 반감기를 1~2일로 줄여서 간독성을 줄일 수 있다 (1,2).

류마티스관절염의 발병기전은 복합적이므로 항류마티스제의 단독치료로는 관해를 유도하기 어렵고 장기간 유지하기도 어렵다. 따라서 류마티스관절염 치료에서 항류마티스제의 단일요법 보다 병합요법이 유리하며 항류마티스제를 다양한 조합으로 병합하여 그 효과와 부작용에 대해 조사한 연구들이 있다 (3). 레플루노마이드가 피리미딘 핵산의 합성을 억제하는 점과 메토트렉세이트(methotrexate, MTX)가 퓨린 핵산의 합성을 억제하는 기전에 따라 두 약물을 병합하였을 때 상승효과를 기대할 수 있다 (3,4). Kremer 등은 MTX 단독치료 군과 레플루노마이드와 MTX 병합요법 군을 비교하여 병합요법 군이 우수함을 보

고하였다 (5,6). 그러나 레플루노마이드와 MTX 병합요법을 했을 때 단독요법에 비해 부작용이 문제되며 특히 두 가지 약제가 모두 간독성의 가능성이 높은 약물이므로 병합요법 시에 간독성이 더욱 우려된다 (6). 한국인에서 두 약제의 병합요법에 대한 자료는 없으며 저자들은 간독성의 발생률과 간독성의 중증도에 대해 알아보고 효과적인 두 약제의 병합요법을 안전하게 처방하기 위해 본 연구를 계획하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 방법

고양시 인근에 거주하며 2004년 3월부터 2006년 2월 사이 본 연구에 참여한 3개 병원 류마티스내과에서 추적관찰 중인 류마티스관절염 환자를 전수 조사하여 이 시기에 레플루노마이드를 시작하여 MTX와 병합요법을 하게 된 환자를 후향적으로 검토하였다. 류마티스관절염은 1987년 미국류마티스학회의 진단 기준에 따라 진단하였고, 간독성은 AST, ALT, ALP, 알부민 수치를 확인하여 NCI/NIH (National Cancer Institute/National Institutes of Health) 일반 독성기준을 사용하여 등급을 정하였다(표 1). AST, ALT, ALP, 알부민 수치 중에 한 가지라도 독성기준에 들면 간독성이 있다고 보았으며 두 가지 항목 이상에서 독성이 나타날 때는 높은 등급을 우선으로 하였다. 간기능 검사는 레플루노마이드 투여 시점부터 시작하여 추적관찰 동안 모든 간기능 검사 수치를 검토하였고 간독성이 발생하였던 군은 발생 후 정상으로 돌아온 시점까지 조사하였다.

레플루노마이드의 투여시점에서 류마티스관절염의 활성도를 평가하기 위해 압통관절수와 종창관절수를 조사하였고, ESR, CRP, 류마티스인자와 항-CCP 항체도 조사하였다.

**Table 1.** NCI/NIH\* Common Toxicity Criteria

	0	1	2	3	4
AST/ALT	WNL <sup>†</sup>	>ULN <sup>‡</sup> –2.5×ULN	>2.5–5.0×ULN	>5.0–20.0×ULN	>20.0×ULN
Albumin	WNL	<LLN <sup>§</sup> –3 g/dL	2–<3 g/dL	<2 g/dL	–
Bilirubin	WNL	>ULN–1.5×ULN	>1.5–3.0×ULN	>3.0–10.0×ULN	>10.0×ULN

\*NCI/NIH: national cancer institute/national institutes of health, <sup>†</sup>WNL: within normal limit, <sup>‡</sup>ULN: upper limit of normal, <sup>§</sup>LLN: lower limit of normal

**Table 2.** The characteristics of the patient groups

	Hepatotoxicity (+) n=124	Hepatotoxicity (–) n=79	p-value
Age (year)	51.6±11.7	51.6±13.2	0.998
Sex [male (%)]	10.1	14.5	0.362
Disease duration (month)	66.5±71.0	50.7±61.4	0.094
ESR (mm/hr)	29.0±26.6	30.2±25.4	0.748
CRP (mg/dL)	2.0±4.4	2.2±6.7	0.799
TJC*	12.9±12.6	13.2±12.9	0.905
SJC <sup>†</sup>	12.4±12.1	12.7±13.0	0.877
RF positive [n (%)] <sup>‡</sup>	34 (45.3)	63 (52.9)	0.302
Anti-CCP positive [n (%)] <sup>§</sup>	23 (46.0)	35 (44.9)	0.900
Previous use of MTX [n (%)]	49 (39.5)	62 (78.5)	0.105
Follow-up duration (month)	14.2±6.0	16.4±6.8	0.018

\*TJC: tender joint count, <sup>†</sup>SJC: swollen joint count, <sup>‡</sup>n=194, <sup>§</sup>n=128

## 2. 통계 분석

SPSS 버전 14.0 프로그램을 이용하여 환자 대상군의 나이, 질병의 이환기간, ESR, CRP, 압통관절수와 종창관절수, 추적관찰 기간은 평균, 표준편차로 나타내었고 성별, 류마티스인자, 항CCP 항체는 비율로 나타내었다. 독립표본 T검정을 이용해 간독성이 있는 군과 없는 군에서 나이, 질병의 이환기간, ESR, CRP, 압통관절수와 종창관절수, 추적관찰 기간의 통계적 차이가 있는지 알아보았다. 성별과 류마티스인자, 항-CCP 항체의 양성률은 카이제곱 검정을 통해 통계적 유의성을 확인하였다. 간독성 발생까지의 기간은 중간값으로 나타내었다. 약물 용량에 따른 간독성은 약물용량을 계층으로 나누어 레플루노마이드를 10 mg 이하 군과 이상 군으로 나누고 MTX를 10 mg/week 이하, 10 mg/week 초과 15 mg/week 이하, 15 mg/week 초과 세 군으로 나눈 후 간독성이 있는 군과 없는 군의 환자수가 차이가 있는지 알아보기

위해 카이제곱 검정을 하였다. 또, 레플루노마이드와 MTX를 사용하기 전에 MTX를 이미 사용하고 있었던 군과 사용하지 않았던 군 간에 간독성이 나타나는 환자수에 차이가 있는지 알아보기 위해 카이제곱 검정을 하였다.

## 결 과

### 1. 간독성 발생 군의 임상적 특성

2004년 3월 1일부터 2006년 2월 28일 사이에 레플루노마이드와 메토틱렉세이트를 동시에 투여한 류마티스관절염 환자는 237명이었으며 투여 후 1년 이내에 추적관찰에 실패한 환자 34명을 제외한 203명이 연구대상에 포함되었다. 이들의 평균연령은 51.6±12.6세, 12.8%가 남성이다. 레플루노마이드 투약 전 류마티스관절염의 이환 기간은 31.0개월(중간값, 범위 1~321개월)이며, 추적관찰은 14.0개월(1~34개월)이었다. NCI/NIH 일반 독성기준을 사용하여 1도 이상의

간독성이 나타난 환자는 79명이었으며 간독성이 나타나지 않은 환자는 124명이었다.

간독성이 나타난 군과 나타나지 않은 군 간의 연령, 성별 등 인구학적 특징은 차이가 없었고, 류마티스관절염의 활성도를 반영하는 ESR, CRP, 압통관절수와 종창관절수와 이환기간, 류마티스인자나 항CCP 항체 양성률에도 통계적 차이를 보이지 않았다(표 2). 다만 추적관찰 기간은 차이가 있었는데(표 2) 이는 간독성이 나타난 후 약을 중단하게 되고 연구를 종료하게 되어 간독성이 나타나지 않은 군에 비해 상대적으로 추적기간이 짧아졌기 때문이다.

## 2. 간독성

본 연구에서는 NCI/NIH 일반 독성기준을 사용하였을 때 AST, ALT가 정상이면서 ALP, 알부민만 비정상치를 보인 예는 없어 간독성은 곧 AST, ALT의 상승을 의미했다. 레플루노마이드와 MTX 병합요법에서 1도 이상의 간독성은 추적관찰 동안 203명 중 79명에서 나타났으며 38.9%였다. 그 중 13명인 6.4%가 2도의 간독성이 나타났으며, 1명(0.5%)에서 3도의 간독성이 나타났으나 4도의 중증 간독성은 나타나지 않았다(표 3). 간독성이 발생하기까지의 중간값은 5.9개월(1~23개월)이었으며 간독성이 나타난 시기를

개월 단위로 환자수를 표시하였다(그림 1). 레플루노마이드와 MTX의 투여 용량에 따라 간독성이 발생한 군과 발생하지 않은 군에 환자수가 차이가 있는지 분석하였으나 두 약제의 용량이 높은 군에서 간독성이 더 많이 나타난다고 보기는 힘들었다(표 4).

두 약제의 병합요법을 시작하기 전 111명이 단독요법 또는 다른 항류마티스제와 병합요법으로 MTX를 이미 사용하고 있었다. 레플루노마이드와 MTX 병합요법 이전에 MTX를 사용하고 있었던 군에서 간독성이 더 많이 나타나는지 분석하였으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.105$ ) (표 2).

203명 중 3명의 B형 간염 보균자가 있었으며 이들 중 1명만이 1도의 간독성을 보였고 HCV항체가 양성인 경우는 연구대상에 없었다. 레플루노마이드를 중단하고 간효소 수치회복을 보였다. 그리고, 조사대상 환자는 모두 엽산을 매일 1 mg씩 1회 복용 중이었으므로 엽산 복용 유무가 연구내용에 영향을 주지 않았다.

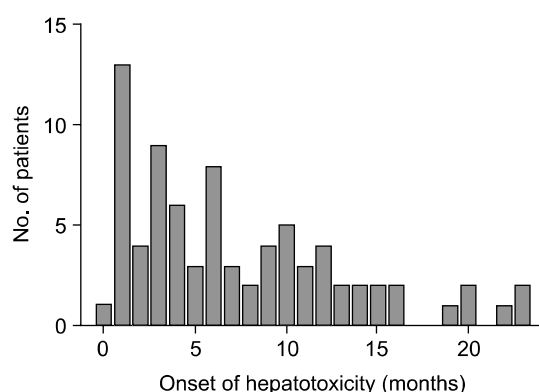


Fig. 1. Onset of hepatotoxicity in patients given leflunomide and MTX combination therapy.

Table 3. Incidence of hepatotoxicity according to the NCI/NIH Common Toxicity Criteria

	Number	%
Grade 1	65	32.0
Grade 2	13	6.4
Grade 3	1	0.5
Grade 4	0	0
Total	79	38.9

Table 4. Comparisons in according to the dosage of leflunomide and MTX

		Hepatotoxicity (+) n=79	Hepatotoxicity (-) n=124	p-value
Leflunomide (mg)	dose ≤ 10	57 (72.2%)	79 (63.7%)	0.212
	10 < dose ≤ 20	22 (27.8%)	45 (36.3%)	
MTX (mg, weekly)	dose ≤ 10	39 (49.4%)	55 (44.4%)	0.474
	10 < dose ≤ 15	34 (43.0%)	63 (50.8%)	
	dose > 20	6 (7.6%)	6 (4.8%)	

**Table 5.** Causes of leflunomide withdrawal

	Number	%
Hepatotoxicity	12	5.9
No response	5	2.5
Alopecia	4	2.0
Anorexia/Nausea/Vomiting	4	2.0
Leucopenia	3	1.5
Oral ulcer	3	1.5
Proteinuria	2	1.0
Plan for pregnancy	2	1.0
Rash	2	1.0
Infection	1	0.5
Edema	1	0.5

### 3. 투약중단

203명 중 39명(19.2%)의 환자가 부작용으로 인해 레플루노마이드 복용을 중단 하였다. 이중 간독성은 5.9%를 차지하여 복용 중단의 가장 주된 원인이었다 간독성으로 투약을 중단한 12명 중 1명은 3도의 간독성을 나타내었고 11명은 2도의 간독성이 발생하였다.

다른 투약중단의 원인으로는 효과 없음, 탈모, 식욕부진, 구역, 구토, 백혈구감소, 구강궤양 등이 있었다(표 5).

## 고 찰

류마티스관절염 치료에서 MTX 단독요법으로 효과가 부족하거나 MTX를 지속적으로 유지 할 수 없는 환자에 대해 레플루노마이드가 MTX를 대체할 만한 효과가 있다고 보고되었다 (7). 또 단독요법뿐 아니라 MTX와 병용요법의 효과가 증명되고 있다 (5-7). 그러나 레플루노마이드에 대한 심각한 간독성이 증례 보고 되었으며 간독성 외에도 간질성 폐렴, 아급성 홍반루푸스, 골수기능 부전, 기형유발이 보고되고 있다 (8-13). 지금까지 레플루노마이드와 MTX 병합요법에서 간독성의 부작용에 대해서는 간기능 검사를 자주할 것을 권장하고 있다 (7). 연구형태에 따라 레플루노마이드나 MTX 단독 또는 병합요법의 간독성을 조사해 왔으나 (14-18) 한국인에서의 자료는 없고 대규모 조사가 아직 부족하다. 본 연구에서 인군의

류마티스관절염 환자를 대상으로 레플루노마이드와 MTX의 병합요법 시 나타날 수 있는 간독성의 발생률과 중증도에 대해 알아보았다.

Li 등의 연구에서는 레플루노마이드 단독요법 시 15%, MTX 단독 투여의 경우 12%, 위약의 경우는 3%에서 간독성을 보인 결과가 있으며, 이 중 대부분은 NCI/NIH 1도의 간독성이었고, 2도 이상의 경우는 2.3~11.0%이었다 (2). 병용투여를 한 경우는 약 60%에서 간 효소 수치 정상 값의 1.2배 이상의 간독성을 보일 수 있다고 하지만, 이 중 70%는 52주 안에 레플루노마이드의 용량 조절 없이도 간수치가 정상화 된 보고도 있다 (18). Kremer 등은 대상 군이 130명인 연구에서 레플루노마이드와 MTX 병합요법에서 정상수치의 2배 이상 ALT 상승을 보인 경우가 10.0%로 보고하였다 (5). 본 연구에서는 레플루노마이드와 MTX를 병용 투여한 203명 중 38.9%에서 1도 이상의 간독성을 보였으며 이중 임상적인 의미가 있는 2도 이상의 간독성은 6.9%였다.

간독성 발생까지의 중간값은 5.9개월로 투약 후 처음 6개월 전후까지는 간 기능 검사를 주기적으로 하는 것이 필요하다. 그리고 레플루노마이드를 투약 중단한 경우는 39명이었는데, 이 중 간독성은 12명으로 투약 중단의 가장 흔한 원인이었다. 1도 이상의 간독성을 보인 군(38.9%)에서 대부분은 레플루노마이드의 투여 용량을 줄이거나 중단한 뒤 간독성에 대한 추적관찰 동안 특별한 처치 없이도 간독성은 호전되었으며 간독성이 투약중지로 이어지는 경우는 간독성이 나타난 79명 중 12명(15.2%)이었으며 전체 조사대상의 5.9%이다.

1도 이상의 간독성이 있는 군과 없는 군을 나누었을 때 두 군간의 레플루노마이드, MTX의 용량, 성별, 연령, 류마티스관절염의 활성도를 반영하는 ESR, CRP, 압통관절수와 종창관절수와 이환기간의 통계적 차이는 없었고 2도 이상의 간독성 발생 유무에 따라 두 군으로 분류하였을 때에도 통계적 차이를 보이지 않았다(data not shown). 따라서 지금까지는 특별히 간독성을 예측할 수 있는 사항은 없어 치료 중 주기적인 간기능 검사만이 간독성을 막기 위한 최선의 방법으로 생각된다.

또한 병합요법 이전에 MTX 사용 여부가 이후 간독성을 증가시키는 지 연구하였으나 영향이 없는 것

으로 나타났다. 한 증례 보고에서 레플루노마이드 사용 후 간독성으로 중지하고 MTX로 바꾼 예에서 심한 간독성을 보고하였는데 wash-out protocol을 시행하지 않았던 경우로 레플루노마이드의 반감기 이유를 설명하였다 (14). 이 증례를 고찰해 보면 병합요법 전의 MTX 사용은 본 연구의 결과에 따르면 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각된다.

이번 조사 대상 203명 중 류마티스인자 양성 환자는 50.0%로 혈청음성 류마티스관절염 환자가 연구에 많이 포함되었는데 병의 활성도를 나타내는 여러 지표가 간독성과 큰 관계가 없는 것을 보아 저자들은 간독성을 평가하는데 류마티스인자 양성율은 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각하였다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구라는 점과 고양시 인근 환자에 국한된 것이다. 따라서 연구형태를 사전에 계획할 수 없어 간독성에 대한 관찰만 할 수 있었다. MTX 단독요법이나 레플루노마이드 단독요법과 두 약제의 병합요법을 같이 비교해보고 치료효과 측면도 같이 분석을 한다면 더 좋은 연구가 될 것이다. 또한 DAS28 (disease activity score 28)과 같은 질병의 활성도를 평가하는 척도(instrument)를 사용하지 못하였고 질병 활성도와 관련이 있다고 알려진 ESR, CRP, 압통관절수와 종창관절수를 조사하여 평가하였다. 그리고 류마티스인자와 항CCP 항체가 조사되지 않거나 다른 의료기관으로부터 전원된 환자에서 자료가 없는 경우도 있었다. 그러나 본 연구에서 선정의 빠들림(bias)을 최소화하기 위해 일정기간을 정하여 병합요법을 한 모든 환자를 조사하여 극복하려고 하였으며 약제의 병합요법에 대한 간독성을 조사한 다른 연구에 비해 표본 수를 높이려고 노력하였다.

## 결 론

레플루노마이드와 MTX의 병합요법은 간독성이 드물지 않게 발생하지만 중증의 간독성이 생기는 경우는 적으며 특히 투약 후 처음 6개월 동안 간기능 검사를 주기적으로 한다면 안전하게 사용할 수 있을 것이다.

## 참고문헌

- 1) Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;53:20-6.
- 2) Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26:447-59.
- 3) Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:450-8.
- 4) Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2000;43:2609-13.
- 5) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
- 6) Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1521-31.
- 7) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- 8) van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004;27:345-52.
- 9) Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agúndez JA, Fernández-Gutiérrez B, Ladero JM, Díaz-Rubio M. Leflunomide-induced acute hepatitis. *Dig Liver Dis* 2004;36:82-4.
- 10) Martin N, Innes JA, Lambert CM, Turnbull CM, Wallace WA. Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1934-7.
- 11) Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbareschi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus* 2008;17:329-31.
- 12) Toyokawa Y, Kingetsu I, Yasuda C, Yasuda J, Yoshida K, Kurosaka D, et al. Pancytopenia, including

- macrocytic anemia, associated with leflunomide in a rheumatoid arthritis patient. *Mod Rheumatol* 2007;17:436-40.
- 13) Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician* 2007;53:409-12.
- 14) Gupta R, Gupta SK. Severe hepatotoxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to methotrexate. *Med Gen Med* 2005;7:9.
- 15) Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-4.
- 16) Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-603.
- 17) Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow up study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
- 18) Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1322-8.
-