

## TNF- $\alpha$ 길항제가 적응이 되는 류마티스관절염 환자들의 임상양상

손경민 · 정영옥 · 김인제 · 김범준 · 이성연 · 문소영 · 서영일 · 김현아

한림대학교 의과대학 류마티스내과학교실

### Clinical Characteristics of Korean Rheumatoid Arthritis Patients with Indications for TNF- $\alpha$ Blocker

Kyeong Min Son, Young Ok Jung, In Je Kim, Bum Jun Kim,  
Seung Yun Lee, So Young Mun, Young Il Seo, Hyun Ah Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea*

**Objective.** The aim of this study was to examine clinical characteristics of Korean rheumatoid arthritis (RA) patients with clinically indications for TNF- $\alpha$  blocker, and to compare their clinical parameters with the Korean National Health Insurance reimbursement criteria.

**Methods.** Data were obtained from a registry of RA patients who visited rheumatology clinics of Hallym University affiliated hospitals. Among patients who were previously prescribed DMARDs for more than three months, rheumatologists selected patients clinically indicated for TNF- $\alpha$  blocker. The clinical characteristics at the time TNF- $\alpha$  blocker use was deemed indicated were examined. Radiographic damage was quantified by Modified Sharp van der Heijde score in hand and foot simple AP radiograph.

**Results.** From August 2010 to January 2013, five rheumatologists in four hospitals selected 109 patients clinically in-

dicated for TNF- $\alpha$  blocker. When TNF- $\alpha$  blocker was considered, mean DAS28 was 5.2 (range 2.1~8.05), mean swollen joint count was 6 (range 0~22), mean tender joint count was 10.6 (range 0~28), mean ESR was 43.2 mm/hr (range 1~140) and mean CRP was 2.5 mg/dL (range 0.1~18.3). The mean total modified Sharp van der Heijde score was 32.72 (range 0~240). Eighty one percent of subjects did not have enough active joints to satisfy the Korean National Health Insurance reimbursement standard.

**Conclusion.** Our results show that patients with clinically indications for TNF- $\alpha$  blocker had a broad range of disease activity and clinical parameters, and the majority did not meet the Korean National Health Insurance reimbursement criteria

**Key Words.** Rheumatoid arthritis, TNF- $\alpha$  blocker, Korean National Health Insurance reimbursement criteria

## 서 론

류마티스관절염은 다관절에서 발생하는 만성적인 자가면역성 염증 질환으로, 관절의 파괴 및 기능저하를 가져오며 이로 인하여 일상생활의 장애뿐 아니라 노동 및 경제적

손실을 가져오게 된다 (1). 1990년대 후반부터 도입된 생물학적제제의 개발은 현재 항류마티스약제(DMARD)에 불충분한 효과를 보이는 활동성 류마티스관절염 환자에게 사용됨으로써 많은 경우에서 좋은 치료 효과를 보이고 있

<Received : October 14, 2013, Revised : December 1, 2013, Accepted : December 4, 2013>

Corresponding to : Hyun Ah Kim, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : kimha@hallym.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다 (2-4). 하지만 이러한 생물학적 제제는 높은 약제비 및 약물유해반응 등을 고려하여 현재 국내에서는 보험기준을 만족하는 경우에 한하여 약제비의 보험 급여 인정을 하기 때문에 현실적으로는 한국 건강보험 기준을 만족하는 경우에만 사용이 가능하다. 하지만 미국, 영국, 일본 류마티스학회 TNF- $\alpha$  길항제 사용 가이드라인과 한국의료보험 급여 기준 비교 조사연구에 따르면, 다른 나라의 TNF- $\alpha$  길항제 사용 가이드라인을 만족하는 류마티스관절염 환자 중 많은 수에서 한국의료보험 급여 기준을 만족하지 못하는 것을 알 수 있었다 (5). 그리하여 본 연구에서는 실제 임상에서 류마티스 전문의의 판단 하에 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자의 임상적 특징 및 질환 활성도를 알아보고, 이들 환자에서 한국의료보험 급여 기준에 대한 충족 여부를 조사하고자 하였다.

### 대상 및 방법

4개 대학 병원에서 1987년 또는 2010년 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR) 진단기준에 따라 류마티스관절염을 진단받고, 1번 이상의 DAS28-ESR을 측정하였으며, 3개월 이상 항류마티스약제를 처방 받은 환자들의 의무 기록을 2010년 8월에서 2013년 1월 사이의 기간 동안 후향적으로 조사하였다. 의무기록을 통하여 환자의 연령, 성별, 치료 및 질병 이환 기간, 사용 중인 항류마티스약제 종류 및 스테로이드의 사용여부 및 용량을 조사하였다. 질환활성도 평가는 DAS28-ESR을 이용하였으며, 종창관절수(swollen joint count, STC) 및 압통관절수(tender joint count, TJC), 활성관절수(active joint count)를 측정하였다. 관절 평가는 DAS28에 포함된 28개의 관절을 평가하였다. 혈액검사에는 류마티스인자(rheumatoid factor, RF), 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated protein antibody, ACPA) 양성 여부, 적혈구 침강속도(ESR), C-반응단백(CRP)을 조사하였다. 또한 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 시점의 1년 내외에 시행한 수부 및 족부 X-ray를 조사하였으며 방사선학적 정량 검사는 네덜란드의 Van der Heijde 교수팀에게 의뢰하여 van der Heijde's modification of sharp's methods를 사용하여 분석하였다 (6).

TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자는 최소한 3개월 이상 methotrexate를 포함한 2가지 이상의 항류마티스약제를 사용하였으나 임상적 호전이 없거나, methotrexate를 사용할 수 없는 경우에는 methotrexate 이외의 2가지 이상의 항류마티스약제를 사용한 경우로 정의하였다. TNF- $\alpha$  길항제의 사용 고려 여부는 한림대학교 의료원에 근무하는 5명의 류마티스 내과 전문의가 임상적으로 판단하였다.

한국의 건강보험 기준은 조조강직이 45분 이상, 활성관절수(하나의 관절 내에 종창 및 압통이 같이 관찰되는 관절수)가 총 20개 이상이거나 또는 4개의 대관절(양 어깨, 팔꿈치, 팔목, 무릎, 발목, 고관절)을 포함하여 6관절 이상인 경우, ESR $\geq$ 28 mm/hr 또는 CRP $\geq$ 2 mg/dL, 2종류 이상의

항류마티스약제를 각각 3개월 이상씩 치료한 경우이다 (7). 통계적 처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하였고 모든 수치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다.

### 결 과

2010년 8월에서 2013년 1월 사이의 기간 동안 한림대학교 의료원 류마티스 내과를 방문하여 3개월 이상 항류마티스약제를 처방받고 1번 이상의 DAS28-ESR을 측정한 총 대상 환자는 1,088명 이었다. 이중 임상적으로 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 적응되는 환자는 109명이었다. TNF- $\alpha$  길항제 사용의 적합성 판단에 관여한 류마티스 전문의는 총 5명으로, 이들의 평균 류마티스 내과 임상 경력은 12.6 (range 4~19)년 이었다. TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자들의 임상적 특징을 살펴보면, 성별 분포는 여자가 87명(79.8%)이었고 평균 연령은 55.9세(26~81세)였다(Table 1). 치료 전 평균 이환 기간은 43개월(1~480개월), 치료 기간은 18개월(3~96개월)이었다. 류마티스 인자는 81.3%, 항CCP 항체는 79.7%에서 양성이었다. 항류마티스약제 중 methotrexate는 92%에서, leflunomide는 50%에서 사용되었고, 스테로이드는 84%의 환자가 복용 중이었으며, 평균 용량은 5 $\pm$ 3.2 mg이었다. 총 환자 중 67.9%에서 실제로 TNF- $\alpha$  길항제를 사용하였다(Table 2). TNF- $\alpha$  길항제 사용이 고려되는 시점에서 DAS28을 측정한 환자는 총 79명 이었으며, 평균 DAS28은 5.2 $\pm$ 1.2 (2.1~8)로 5.1 이상인 환자는 50.6%였다(Table 3). 평균 ESR은 43.2 $\pm$ 29 (range: 1~140) mm/h로 22%에서 정상이었고 평균 CRP는 2.5 $\pm$ 3.2 (range: 0.1~18.3) mg/dL로 61.6%에서 정상이었다. 28개의 관절평가에서 평균 종창관절수(STC)는 6개, 평균 압통관절수(TJC)는 10개였으며, 한국 건강보험 기준에서 명시하는 활성관절수(active joint count)는 평균 5개로 보험 기준인 20개에 매우 못 미치는 것을 알 수 있었다. 또한 12개의 대관절 중 활성 관절수도 평균 1개였다. TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 시점에서 1

**Table 1.** Characteristics of Korean rheumatoid arthritis patients eligible for TNF- $\alpha$  blocker (N=109)

Variable	
Age (year)	55.9 $\pm$ 13.7
Female, N (%)	87 (79.8)
Disease duration (month) (range)	43.6 $\pm$ 91.8 (1~480)
Treatment duration (month) (range)	18.3 $\pm$ 21.3 (3~96)
RF positive, N (%)	78/96 (81.3)
ACPA positive, N (%)	63/79 (79.7)
Baseline ESR (mm/hr) (range)	50.8 $\pm$ 32.4 (2~123)
Baseline CRP (mg/dL) (range)	3.2 $\pm$ 3.5 (0.04~17.4)

RF: Rheumatoid factor, ACPA:Anti-citrullinated protein antibody, baseline ESR: Erythrocyte sedimentation rate at the start of treatment, baseline CRP: C-reactive protein at the start of treatment. Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation, unless specified otherwise.

**Table 2.** Medications used by the study subjects of Table 1 (N=109)

Variable	
Current non biologic DMARDs, N (%)	
Methotrexate	101 (92.6)
Leflunomide	55 (50.4)
Hydroxychloroquine	12 (11)
Sulfasalazine	6 (5.5)
Tacrolimus	5 (4.5)
Current biologic DMARDs (%)	
Etanercept	32 (29.4)
Adalimumab	28 (25.7)
Infliximab	12 (11)
Current use of corticosteroid, N (%)	92 (84.4)
Current dose of prednisolone (mg) (mean±SD)	5±3.2

**Table 3.** Profiles of DAS28 in study subjects at the time clinically indicated for eligible for TNF- $\alpha$  blocker (N=79)

Variable	
Current DAS28 (range)	5.2±1.28 (2.1~8.05)
SJC in 28 joint (range)	6±5.3 (0~22)
TJC in 28 joint (range)	10.6±6.6 (0~28)
Active joint count in 28 joint (range)	5.1±5 (0~22)
Active joint count in large joints* (range)	1.7±1.6 (0~7)
ESR (mm/hr) (range)	43.2±29 (1~140)
CRP (mg/dL) (range)	2.5±3.2 (0.1~18.3)

DAS28: Disease activity score 28, SJC: swollen joint count, TJC: tender joint count, Active joint count: swollen and tender joint within one joint, large joints\*: both shoulder, hip, knee, ankle, elbow, wrist, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein. Data are expressed as mean±standard deviation, unless specified otherwise.

년 이내에 시행한 수부 및 족부 단순 방사선 전, 후방 촬영을 통하여 측정된 van der Heijde's modification of sharp's methods의 수치는 총 77명에서 평가되었으며, 평균 미란 (bone erosion score) 수치는 12.11±22.73 (0~125), 평균 관절 협착 지수 (joint space narrowing score)는 20.64±26.61 (0~115), 평균 전체 지수 (total score)는 32.75±47.1 (0~240)로 다양한 범위의 수치를 보였다 (Table 4). 20%의 환자에서는 정상 방사선 소견을 보였다.

TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 시점에서 TNF- $\alpha$  길항제의 한국 건강 보험 기준을 만족하는 경우는 5명에서 관찰되었다 (4.6%). 한국 건강 보험 기준을 만족하지 못하는 이유를 살펴보면, 활성관절수 (active joint count)의 조건을 만족하지 못하는 경우가 81%로 가장 높았다 (Table 5).

## 고 찰

본 연구에서는 실제 임상에서 류마티스 전문의가 판단하여 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자들의 임상적 특

**Table 4.** The Profile of Radiographic score measured by van der Heijde's modification score within 1 year at the time clinically indicated for TNF- $\alpha$  blocker

Variable	
Hands erosions (range) (N=77)	8.06±18.73 (0~109)
Hands joint space narrowing (range) (N=77)	17.4±23.62 (0~103)
Hands total score (range) (N=77)	25.46±39.84 (0~212)
Feet erosions (range) (N=56)	4.96±11.03 (0~69)
Feet joint space narrowing (range) (N=56)	3.75±7.11 (0~38)
Feet total score (range) (N=56)	8.71±16.91 (0~87)
Hands and feet erosions (range) (N=53)	12.11±22.73 (0~125)
Hands and feet joint space narrowing (range) (N=53)	20.64±26.61 (0~115)
Hands and feet total score (range) (N=53)	32.75±47.1 (0~240)

Data are expressed as mean±standard deviation, unless specified otherwise.

**Table 5.** Reasons for failing the Korean National Health Insurance reimbursement criteria at the time clinically indicated for TNF- $\alpha$  blocker (N=109)

Failed criteria	Number (%)
Acute phase reactant (ESR or CRP)*	27/109 (24.8)
Active joint count <sup>†</sup>	64/79 (81)
Previous treatment Hx <sup>‡</sup>	21/109 (19.3)

Acute phase reactant \*: ESR≥28 mm/hr or CRP≥2 mg/dL, Active joint count<sup>†</sup>: more than 20 total active joint counts or total 6 active joint counts with more 4 active joint count in large joints, Previous treatment Hx<sup>‡</sup>: inadequate control despite treatment for at least 3 months respectively with 2 more DMARDs

징을 살펴보고, 이 환자들 중 실제 한국보험기준의 만족 여부를 조사하였다. 환자들의 평균 DAS28은 5.1 이상이었 고 한국건강 보험기준 중 활성관절 개수의 조건을 81% 에 서 만족하지 못하였다. 또한 임상양상은 DAS28을 비롯한 종창 및 압통 관절 수 및 염증 수치 (ESR 또는 CRP) 등에서 다양한 범위의 분포를 나타내었다.

TNF- $\alpha$  길항제에 대한 사용은 주로 항류마티스약제 사용 후 질병이 잘 조절되지 않는 류마티스관절염 환자에게 사용이 고려되며, 높은 약제비 및 약물유해반응, 장기간 사용 등을 고려하여 신중한 사용이 필요하다 (7). 실제적으로 국내에서는 건강 보험 기준을 만족하지 못하는 경우 사용이 거의 불가능하다. 각 국가에서 제시하는 TNF- $\alpha$  길항제에 대한 보험기준 및 사용 기준을 살펴보면 일본에서는 일본류마티스학회에서 TNF- $\alpha$  길항제의 사용 권고 기준을 제시하고 있으며 종창관절수 (SJC), 압통관절수 (TJC)가 각각 6개 이상, ESR≥28 mm/hr or CRP≥2 mg/dL이고, 적

어도 3개월 이상 항류마티스약제를 사용하였지만 질병이 잘 조절되지 않는 경우로, 임상주의 판단에 따라 사용이 필요하다고 고려되는 경우 보험기준을 인정하고 있다 (8). 미국 류마티스학회 생물학적 제제 사용 권고 기준은 methotrexate와 같은 DMARD 사용 후에도 높은 질병 활성도 (high disease activity)를 보이거나, 중증도의 질병 활성도 (moderate disease activity)를 보이며 나쁜 예후 인자 (poor prognosis)를 가지는 경우이다 (9). 영국 류마티스학회 권고 기준은 methotrexate를 포함하여 2가지 이상의 항류마티스 약제를 3개월 이상 사용하였으며 1달 간격으로 시행한 질병 활성도가 연속으로  $\text{DAS28} \geq 5.1$  되는 경우이다 (10). 많은 나라들에서 TNF- $\alpha$  길항제에 대한 보험기준을 정하여 이를 만족하는 경우에 보험을 인정하고 있다 (11). 이때 사용되는 보험 기준은 나라마다 다르지만, 주로 종창 및 압통 관절 개수, 염증 수치, DAS28을 사용하고 있다. 현재 국내에서는 조조강직 기간, 활성관절수, 염증수치, 과거 치료력 등이 4가지 조건을 만족하는 경우 보험적용이 가능하다.

류마티스 전문의의 판단에 따른 TNF- $\alpha$  길항제의 사용 적절성과 보험기준을 비교한 논문들을 살펴보면, 2008년 프랑스에서 시행된 영국 및 프랑스 류마티스학회의 TNF- $\alpha$  길항제의 권고 기준과 임상에서 류마티스 전문의들의 판단에 따른 TNF- $\alpha$  길항제의 적절성을 비교한 연구에 따르면 전체 환자 1,132명 중 10% 환자에게서 류마티스 전문의들은 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 필요하다고 판단하였고, 전체 환자 중 7%가 프랑스 류마티스학회 기준을, 0.9%의 환자가 영국 류마티스학회 기준을 만족하였다 (12). 류마티스 전문의가 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 필요하다고 판단하는 요인에 대한 분석을 살펴보면,  $\text{DAS28} > 5.1$  이상의 높은 활성도, 단순 방사선 소견에서의 관절 손상의 진행, 고용량의 스테로이드 사용 등이 있었다. 프랑스와 영국 류마티스학회 기준의 총축률에 차이가 난 점은, 영국 류마티스학회 기준은  $\text{DAS28} > 5.1$  이상의 높은 활성도 기준만 판단하였지만, 프랑스 학회 기준은  $\text{DAS28} > 5.1$  이상의 높은 활성도 이외에도 중증도의 질병 활성도를 보이는 환자에서도 활성 관절수나 염증 수치가 높은 경우, 방사선학적 진행 여부, 스테로이드의 용량 여부 등도 같이 고려한 점을 들 수 있다. 이로 인하여 프랑스 류마티스학회의 기준과 류마티스 전문의가 판단하는 TNF- $\alpha$  길항제의 적절성이 좀더 유사한 만족도 분포를 보일 수 있었다.

2009년 벨기에에서 시행한 연구에 따르면, 이 연구에서도 벨기에 및 독일의 TNF- $\alpha$  길항제의 보험기준 및 류마티스 전문의가 판단하는 TNF- $\alpha$  길항제에 대한 적절성을 비교 평가 하였다 (13). 벨기에의 보험 기준은 우리나라와 유사하게 8개 이상의 종창 및 압통 관절 개수, 과거 치료력 등이 포함되어 있으며, 이외에도 X-ray 상 골미란 소견, Health assessment questionnaire (HAQ) 점수를 포함하고 있고, 독일의 보험기준은 1개 이상의 항류마티스약제 사용

후 효과가 없었던 치료과거력과,  $\text{DAS28} > 3.2$  이상의 조건을 가지고 있다. 총 492명의 methotrexate를 사용한 경험이 있는 활동성 류마티스관절염 환자가 대상이 되었으며, 류마티스 전문의는 이중 27.4%의 환자에서 TNF- $\alpha$  길항제의 사용을 고려하였으며, 6.9%의 환자가 벨기에 보험기준을, 53.4%의 환자가 독일 보험기준을 만족하였다. 벨기에 보험 기준에 대한 류마티스 전문의의 TNF- $\alpha$  길항제에 대한 적합성 판단여부를 분석해 보면, 양성 예측치 (positive predictive value, PPV)는 22.9%, 음성 예측치 (negative predictive value, NPV)는 99.1%였다. 류마티스 전문의가 TNF- $\alpha$  길항제가 필요하다고 판단된 환자가 벨기에 보험 기준을 만족하지 못하는 이유는 우리 연구와 같이 종창 관절 개수 기준이 가장 많았다 (65.4%).

우리 연구의 제한 점으로는 4곳의 대학병원에서 시행하였으므로, 대표성에 한계가 있고, DAS28을 기준으로 시행된 관절평가에서 누락되는 관절들이 있어서 활성관절의 수가 실제보다 적게 평가되었을 가능성이 있고 이로 인하여 한국보험 기준을 만족시키지 못하는 환자의 비율이 실제보다 높게 나타났을 가능성이 있다. 그리고 건강보험의 기준은 해당나라의 국민 소득 정도와 의료 재정 등에 의하여 영향을 받으므로 소득이나 국민의료비에서 차이를 보이는 다른 나라의 권고 기준과 비교를 하는 것은 제한점이 있다.

하지만 실제 임상에서 진료를 시행하고 있는 류마티스 전문의가 판단하기에 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자 중 다수에서 한국 보험 기준을 만족하지 못하는 것을 볼 수 있었다.

## 결론

본 연구에서 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 고려되는 환자들의 임상 양상을 살펴보면, 평균 DAS28은 5.1 이상으로 높은 질병 활성도를 보였지만, DAS28 및 종창 및 압통 관절 개수, 염증 수치 (ESR 또는 CRP) 등의 분포를 살펴보면 다양한 범위의 분포를 보이는 것을 알 수 있었다. 이러한 점은 현재와 같은 한국 보험 기준을 적용하는 경우, 전체적으로 높은 질병 활성도를 보이지만, 보험 기준을 만족하지 못하여 실제적으로 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 어려운 경우가 많은 것을 볼 수 있다. 그러므로 현재의 보험 기준 보다 좀 더 현실적인 기준의 제안이 필요할 것이다. 이를 위해서는 관절 개수 및 염증 수치 등의 각각의 기준보다는 전반적인 질병 활성도를 포함할 수 있는 DAS28과 같은 기준을 보험기준에 반영하는 것이 실제적으로 TNF- $\alpha$  길항제의 사용이 필요한 높은 질병 활성도를 갖는 환자들을 선별하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

## References

1. Filipovic I, Walker D, Forster F, Curry AS. Quantifying the economic burden of productivity loss in rheumatoid

- arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1083-90.
2. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
3. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
4. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
5. Son KM, Jung DM, Kim YB, Han JS, Seo YI, Jung YO, et al. Comparison Korean national health insurance reimbursement and other guidelines for TNF-alpha blocker in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis* 2012;19:334-40.
6. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743-5.
7. Song JS. Review of tumor necrosis factor inhibitors on rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:1-14.
8. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:451-8.
9. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
10. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
11. Pease C, Pope JE, Truong D, Bombardier C, Widdifield J, Thorne JC, et al. Comparison of anti-TNF treatment initiation in rheumatoid arthritis databases demonstrates wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41: 81-9.
12. Fautrel B, Flipo RM, Saraux A. Eligibility of rheumatoid arthritis patients for anti-TNF-alpha therapy according to the 2005 recommendations of the French and British Societies for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1698-703.
13. Geens E, Geusens P, Vanhoof J, Berghs H, Praet J, Esselens G, et al. Belgian rheumatologists' perception on eligibility of RA patients for anti-TNF treatment matches more closely Dutch rather than Belgian reimbursement criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:546-50.