Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 20, No. 1, February 2013
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2013.20.1.24

□ Original Article □

만성 B형 간염이 동반된 한국인 류마티스관절염 환자의 치료 특성조사

신기철[1] · 장현갑[2] · 장원모[2] · 이진석[2] · 송영욱[1,3]

서울대학교 의과대학 내과학교실[1], 의료관리학교실[2], 분자의학 및 바이오제약학과[3]

Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Hepatitis B: Analysis of Korean National Health Insurance Claims Data

Kichul Shin[1], Hyeongap Jang[2], Won Mo Jang[2], Jin-Seok Lee[2], Yeong-Wook Song[1,3]

Departments of Internal Medicine[1], Health Policy Management[2], WCU Department of Molecular Medicine and Biopharmaceutical Sciences, Medical Research Center[3], College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Objective. **There are currently limited treatment options for rheumatoid arthritis (RA) patients with chronic hepatitis B (CHB). In the process of pursuing further treatment strategies for this subgroup of patients, it is prudent to study what medications have been commonly prescribed, particularly for disease modifying anti-rheumatic agents (DMARDs) in Korea.**

Methods. **We analyzed the Korean National Health Insurance claims database (2007～2009) of RA patients through co-working with the Clinical Research Center for RA (CRCRA). Patients with CHB were defined by an algorithm including prescription information, blood tests, and the ICD-10 code.**

Results. **There were 8,677 CHB patients (3.8%) among 226,592 RA patients in the database. The age distribution or gender difference in CHB patients was comparable to the general RA population. Hydroxychloroquine was the most frequently (66.2%) prescribed DMARD. Thirty four percent of CHB patients had been prescribed with methotrexate (MTX) during the study period; most of them without concomitant anti-viral treatment. About 3% of RA patients with CHB were prescribed with TNF inhibitors.**

Conclusion. **Apart from the published expert recommendations, MTX still seems to be one of the main DMARDs prescribed to Korean RA patients with CHB. This is most likely due to the lack of evidence-based, effective treatment strategies for this subgroup of patients.**

Key Words. **Rheumatoid arthritis, Chronic hepatitis B, Methotrexate, Treatment**

서 론

최근 류마티스관절염의 치료 전략의 발전과 더불어 조기 진단의 필요성에 대한 인식이 정착되면서 류마티스관절염 치료의 새로운 시대가 열렸다. 하지만, 만성 신장질환, 간질환 등 만성 질환을 가지고 있는 류마티스관절염 환자의 치료 시 약물 선택이 매우 제한되며, 나아가 약물 부작용이 발생할 확률이 높다 (1).

보건복지부 주관 하에 실시한 국민건강·영양조사에 의하면 우리나라의 B형 간염 바이러스 보균자는 1998년, 2001년, 2005년 각각 전국민의 4.5, 4.2, 3.5%로 전국민 예방접종

＜Received : January 1, 2013, Revised : January 6, 2013, Accepted : January 9, 2013＞
Corresponding to : Yeong-Wook Song, Divsion of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, 101, Daehak-ro Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. E-mail : ysong@snu.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-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

시행에도 불구하고 3% 이상을 상회하고 있다 (2). B형 간염 바이러스 보균자는 비활성화(inactive) 보균자 또는 만성 B형 간염의 단계에서 약물 등 요인으로 바이러스 재활성화가 발생할 수 있다. 미국 류마티스학회 치료지침에 의하면 간기능이 정상인 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자에게 안전하게 사용할 수 있는 질병조정 항류마티스제(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD, 이하 항류마티스제)는 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)을 제외하면 적절한 제제가 없다 (1,3). 이 지침은 근거 중심에 기반을 둔 것이라기보다 전문가들의 경험 및 문헌고찰을 바탕으로 만들어진 것이다.

국내 류마티스관절염 환자들의 B형 간염 바이러스 감염에 대한 통계가 전무한 가운데, 근거 중심의 치료 지침 수립을 위한 임상시험과 전문가 논의도 중요하지만 먼저 우리나라의 치료 실태를 조사하는 것이 필요하다. 본 연구팀은 한국보건의료연구원 산하 류마티스관절염 임상센터(Clinical Research Center of Rheumatoid Arthritis, CRCRA)와의 공조를 통해 처음으로 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자들의 건강보험심사평가원 자료를 분석하였다. 과연 국내 만성 B형 간염 환자의 유병률과 연령 분포는 어떠하며, 고식적(conventional) 및 생물학적(biologic) 항류마티스제의 처방 실태는 어떤지 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

대상

국내 류마티스관절염 환자의 자료는 2007～2009년 건강보험심사평가원 데이터베이스의 청구자료를 이용하였다 (4,5). 간략히 설명하면, 16세 이상의 수진자의 건강 보험 및 의료 급여 진료 정보를 받아 주상병과 부상병을 포함한 전체 상병 6순위 내 M05 (혈청검사 양성인 류마티스관절염) 또는 M06 (기타 류마티스관절염) 상병을 가진 수진자들의 청구 자료에서 인구학적 정보, 처방 내역, 기타 상병기호 등 정보를 확보하였다. 그 후 CRCRA에서 개발한 검증된 알고리듬을 이용하여 ICD-10 상병기호(M05, M06)를 가지면서 항류마티스제를 처방 받은 경우 류마티스관절염 환자로 정의하였다 (4). 모든 분석 항목과 방법은 건강보험심사평가원 연구윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행하였다.

방법

만성 B형 간염 환자의 정의: 만성 B형 간염의 ICD-10 상병기호(B18.0, B18.1) 및 B 형 간염 바이러스 표면 항원 보균자 상병기호(Z22.5)와 함께 B형 간염 바이러스 치료에 사용되는 항바이러스제, 혈액검사 항목을 포함시켜 조사에서 누락되는 환자 수를 최소화하도록 알고리듬을 고안하였다 (Figure 1) (4).

약제 사용 빈도 분석: 고전적 혹은 생물학적 항류마티스제, 경구 부신피질호르몬제 등이 연구기간 내에 2회 이상 처방되었다면 해당 환자가 그 약제를 사용한 것으로 정의하였다. 또한, 메토트렉세이트(methotrexate, MTX) 사용기간 내에 2회 이상 엔테카비어(entecavir), 라미부딘(lamivudine), 클레부딘(clevudine), 아데포비어(adefovir) 등 항바이러스제가

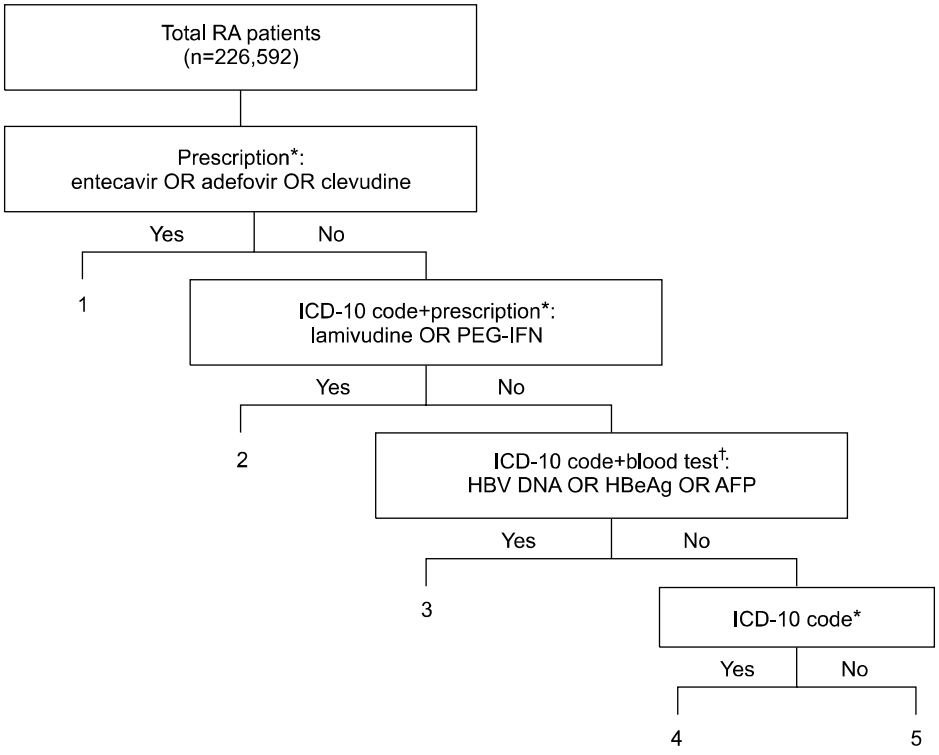


Figure 1. Classifying RA patients with chronic hepatitis B. Patients were selected using prescription information, laboratory tests, and ICD-9 code. Patients were pooled (1+2+3+4) for further analysis (*at least 2 incidents, †at least 1 incident of blood test). RA: rheumatoid arthritis, PEG-IFN: pegylated interferon, HBV: hepatitis B virus, AFP: alpha fetoprotein.

동시에 처방되었다면 MTX와 항바이러스제의 병합치료로 정의하였다. 생물학적 항류마티스제는 연구기간 동안 국내에서 처방 가능했던 에타너셉트(etanercept), 아다리무맙(adalimumab), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab)을 사용한 환자의 빈도를 조사하였다.

통계 분석: 통계 분석은 SAS (version 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA)을 사용하여 류마티스관절염 환자에서 만성 B형 간염의(연령별) 유병률, 약제 처방 빈도 분석을 수행하였다.

결 과

국내 류마티스관절염 환자에서 만성 B형 간염 유병률

연구기간(2007～2009) 동안 항류마티스제를 처방 받은 류마티스관절염으로 판정된 전체 환자수는 226,592명이었다(Table 1). 이 중 만성 B형 간염을 동반한 환자는 8,667명으로 전체 류마티스관절염 환자의 3.8%를 차지하였다(Table 2). 두 군을 비교하였을 때 여성비율은 76.6% 대 72.9%로 유사했으며 연령대 환자 분포도 의미 있는 차이는 없었다.

Table 1. Characteristics of RA patients in this study (n=226,592)

Characteristics	Number of patients (%)
Age, years	
＜30	12,265 (5.4)
30～39	24,016 (10.6)
40～49	43,095 (19.0)
50～59	62,210 (27.5)
60～69	50,576 (22.3)
70～79	28,847 (12.7)
≥80	5,583 (2.5)
Total	226,592 (100)
Gender, female	173,543 (76.6)
Insurance type	
National health insurance	211,248 (93.2)
Medical aid	15,344 (6.8)
Corticosteroid use*	206,005 (90.9)

RA: rheumatoid arthritis, *Prescribed at least twice during study period

Table 2. Characteristics of RA patients with chronic hepatitis B (n=8,677)

Characteristics	Number of patients (%)	Prevalence of CHB in each age group
Age, years		
＜30	368 (4.2)	3.0%
30～39	941 (10.8)	3.9%
40～49	1,813 (20.9)	4.2%
50～59	2,805 (32.3)	4.5%
60～69	1,884 (21.7)	3.7%
70～79	751 (8.7)	2.6%
≥80	115 (1.3)	2.0%
Total	8,677 (100)	3.8%
Gender, female	6,329 (72.9)	

RA: rheumatoid arthritis, CHB: chronic hepatitis B

만성 B형 간염을 동반한 국내 류마티스관절염 치료: 고전적 항류마티스제

우리나라 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자에서 고전적 항류마티스제 및 경구 부신피질호르몬제 사용 실태를 조사한 결과는 Table 3과 같다. 연구기간 내에 전체 환자 수의 66.2%에서 하이드록시클로로퀸을 처방 받았으며, MTX처방을 받은 환자의 비율은 34.0%였다. 경구 부신피질호르몬제 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론을 처방 받는 환자 비율은 각각 67.5%, 55.3%, 53.4%였다. MTX와 항바이러스제를 동시에 처방 받은 환자 비율은 MTX 사용자의 약 8%였다(Table 4).

만성 B형 간염을 동반한 국내 류마티스관절염 치료: 생물학적 항류마티스제

만성 B형 간염 환자에게 생물학적 항류마티스제를 처방

Table 3. Conventional DMARD or corticosteroid use in RA patients with chronic hepatitis B

	Drugs	Number of patients prescribed with drug (%)*
Conventional DMARDs	Hydroxychloroquine	5,747 (66.2)
	Methotrexate	2,948 (34.0)
	Sulfasalazine	2,521 (29.1)
	Leflunomide	778 (9.0)
	Cyclosporine	373 (4.3)
	Azathioprine	291 (3.4)
	Tacrolimus	270 (3.1)
Oral corticosteroids	Prednisolone	5,853 (67.5)
	Triamcinolone	4,802 (55.3)
	Methylprednisolone	4,631 (53.4)
	Deflazacort	505 (5.8)

DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug, RA: rheumatoid arthritis, *Prescribed at least twice during study period

Table 4. Anti-viral agent prescription with MTX in RA patients with chronic hepatitis B (MTX users n=2,948)

Drug	Number of patients prescribed with anti-viral agent (%)*
Entecavir	126 (4.3)
Lamivudine	37 (1.3)
Clevudine	35 (1.2)
Adefovir	24 (0.8)
Total	222 (7.6)

MTX: methotrexate, RA: rheumatoid arthritis, *Prescribed at least twice during study period

Table 5. Biologic DMARD use in RA patients with chronic hepatitis B

Drug	Number of patients prescribed with biologic DMARD (%)*
Etanercept	118 (1.4)
Adalimumab	110 (1.3)
Infliximab	36 (0.4)
Rituximab	43 (0.5)
Total	307 (3.6)

DMARD: disease modifying anti-rheumatic drug, RA: rheumatoid arthritis, *Prescribed at least twice during study period

하기 전 Child-Pugh class, 환자의 간기능, 혈중 바이러스 DNA 역가 등 평가가 필요하다 (1). 국내 만성 B형 간염이 동반된 류마티스관절염 환자들도 연구기간 동안 생물학적 항류마티스제를 처방 받았으나, 그 비율은 환자의 3.1% (TNF억제제) 및 0.5% (리툭시맙)에 불과하였다(Table 5).

고 찰

본 연구는 건강보험심사평가원 자료를 이용하여 처음으로 만성 B형 간염이 동반된 국내 류마티스관절염 환자의 특성을 분석한 것으로, 특히 유병률 및 치료 약제 조사에 중점을 두었다. 이 연구의 모집단이 된 국내 류마티스관절염 환자들의 자료를 분석한 최근 보고에 의하면 건강보험심사평가원 자료로 추정한 국내 류마티스관절염의 2008년 유병률과 발생률은 각각 0.27%, 42/100,000였다 (4). 모집단의 유병률이 다른 국내 보고보다 (6) 다소 낮은 이유는 ICD-10 병명기호 (M05, M06)를 가지면서 항류마티스제 처방을 받은 환자만을 포함시켰기 때문이다. 이 분류 방법의 민감도는 96.5%, 양성예측도는 92.4%였으며, 특이도는 58.7%였다 (4).

금번 연구에서 조사된 류마티스관절염 환자 중 만성 B형 간염의 유병률은 3.8%로서, 6,404명을 대상으로 한 2005년 국민건강・영양조사의 B형 간염 바이러스 표면 항원 양성률 3.7%과 거의 같다 (2). 2005년 조사의 각 연령대의 만성 B형 간염의 유병률 및 표면 항원 양성률도 본 연구와 유사했다. 다만, 이 연구에서 사용한 만성 B형 간염 환자 정의에 따른다면 인터페론 처방을 받은 환자 중에서 인터페론 처방이 또한 허용되는 C형 간염 바이러스 동시감염(coinfection) 환자가 포함되었을 가능성이 있다.

미국 류마티스학회에서 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자를 위한 항류마티스제 사용에 대한 권고사항(recommendation)에 의하면 (1,3) 항바이러스제를 사용하고 있는 Child-Pugh class A환자는 하이드록시클로로퀸, 설파살라진(sulfasalazine)만을 권하며, 항바이러스제를 사용하고 있지 않으면 하이드록시클로로퀸만 추천하고 있다. 본 연구에서는 항류마티스제를 처방 받은 만성 B형 간염 환자의 66.2%에서 하이드록시클로로퀸을, 29.1%에서 설파살라진을 사용하였다. 위에 언급한 권고사항에는 MTX, 레플루노마이드(leflunomide)는 만성 B형 간염 때 피해야 할 약물로 규정되어있다. 하지만, 본 연구에서 국내 환자의 1/3에서 MTX를 처방 받았음을 확인하였다. 처방 특성을 더 심층 있게 분석하기 위해서는 MTX 용량에 대한 정보가 필요하다. 일부 국내 전문가들은 B형 간염 보균자에게 MTX 사용을 고려한다면 저용량부터 조심스럽게 사용할 것을 권고하고 있다(개인적 의견교환).

만성 B형 간염 환자에게 면역억제제, 특히 항암제 치료가 필요할 경우 바이러스 활성화를 억제하기 위한 항바이러스제 예방치료를 권하는 치료 지침들이 보고된 바 있다 (7-10). 그러나, 류마티스관절염 치료에 사용되는 MTX의 용량 및 용법을 고려할 때 항바이러스제 예방치료의 정규 사용은 적절하지 못할 것으로 생각된다 (11). 이 연구에서는 약 8%의 환자에서만 MTX와 항바이러스제 병합치료를 시행한 것으로 조사되었다. 간 전문의들은 만성 B형 간염 환자에게 면역억제제를 처방하는 기간 동안 주의할 것을 당부하면서도, 면역억제제를 중단한 뒤에도 바이러스의 재활성화가 발생할 수 있다고 경고하고 있다 (8,12).

류마티스관절염의 치료 전략으로 초기 항류마티스제 치료가 효과적이지 못하면 경구 부신피질호르몬제를 병합하게 되는데, 항류마티스제 사용에 제한을 받는 만성 B형 간염 환자들도 그 사용빈도가 높았다. 이번 연구에서 프레드니솔론, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론 등 부신피질호르몬제를 처방 받은 만성 B형 간염 환자들을 모두 합하면 모집단에서 부신피질호르몬제를 처방 받은 환자 비율 (90.9%)과 유사하거나 더 높을 것으로 판단된다.

간기능이 정상인 만성 B형 간염 환자들이 TNF 억제제를 사용한 후 간염 바이러스 재활성화를 보고한 연구들이 있어 (13,14) 생물학적 항류마티스제 치료의 보험급여 기준을 만족하면서도 안전성의 우려 때문에 치료 개시를 고민하는 경우가 적지 않다. 한국인 류마티스관절염 코호트(Korean Observational Study Network for Arthritis, KORONA)의 최근 보고에서 류마티스관절염 환자 중 생물학적 항류마티스제를 사용하는 환자 비율은 5.78%이었다 (15). 이번 연구에서는 4가지 생물학적 항류마티스제를 처방 받은 만성 B형 간염 환자는 총 류마티스관절염 환자의 3.6%로, 생물학적 항류마티스제간 교체 투여한 경우를 고려한다면 실제 환자 비율은 더 낮을 것으로 판단된다.

미국 류마티스학회의 2008년 권고사항에는 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자가 Child-Pugh class A이면 항바이러스제를 사용하고 있든 없든 간에 생물학적 항류마티스제를 사용할 수 있다고 하였고, 2012년 업데이트에서는 치료를 받지 않은 만성 B형 간염이나 치료를 받은 Child-Pugh class B나 C 환자는 생물학적 항류마티스제 사용을 권하지 않았다 (1,3). 2011년 Furst 등은 만성 B형 간염 환자에게 TNF억제제를 사용한 뒤 체내 바이러스가 증식하거나 간기능이 악화될 수 있으며, 특히 TNF 억제제를

중단하고 나서 바이러스 재활성화가 발생할 수 있다고 경고하였다 (16).

생물학적 항류마티스제 치료를 받기 시작하는 49명의 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 국내 후향적 연구에서, 항바이러스제 예방치료를 하지 않은 29명의 환자 중 2명에서(평균적으로 TNF 억제제 시작 1년 이내에), 예방치료를 한 20명 환자 중에는 1명에서 바이러스 재활성화가 일어남을 보고했으며, 후자는 라미부딘의 약제 내성 때문에 발생한 것으로 확인되었다 (13). 바이러스 재활성화로 판명된 세 환자 모두 TNF 억제제를 중단한 뒤 항바이러스제 치료 후 회복되었다. 만성 B형 간염을 동반한 류마티스관절염 환자의 생물학적 항류마티스제와 항바이러스제 병합치료에 대한 전향적인 무작위 배정, 대조군 임상시험이 현재 진행 중이다.

이번 연구의 제한점으로 만성 B형 간염의 간기능에 따른 아형 분석을 할 수 없었으며, 건강한 B형 간염 바이러스 표면항원 양성 환자를 구분할 수 없었고, MTX 등 처방약물의 용량에 대한 정보가 부재하며, 대학병원과 일차병원 간의 처방 차이를 분석하지 못하였다는 것을 들 수 있다. 특히, 표면 항원은 음성이지만 코어 항체(HBc Ab)를 가지는 환자에서도 항류마티스제 사용 이후 바이러스 재활성화가 발생하는 사례들이 보고되고 있어 이 군에서도 류마티스관절염 치료 시 주의가 필요하다 (14,17).

결 론

만성 B형 바이러스 간염을 동반한 류마티스관절염 환자를 위한 치료 전략이 제한되어 있어 초기에 효과적인 관절염 치료가 쉽지 않다. 국내 류마티스관절염 환자의 3.8%에서 만성 B형 간염이 동반되어 있고, 항류마티스제를 처방받고 있는 환자의 삼분의 일 이상에서 MTX를 사용하고 있는 실정이다. 생물학적 항류마티스제를 처방 받는 환자의 비율도 전체 류마티스관절염 환자들보다 낮다. 결국, 만성 B형 간염을 가진 국내 환자들이 류마티스관절염 치료를 적절하게 받지 못하고 있다고 판단되며 향후 이 군을 위한 실용적인 항류마티스제 치료지침이 필요하다고 생각된다.

감사의 글

이 연구는 보건복지부에서 지원한 류마티스관절염 임상연구센터 과제로부터 연구비(A102065)와 WCU 프로그램(R31-2012-000-10103-0)의 지원을 받았습니다. 건강심사평가원 자료 분석에 도움을 주신 한양대학교 류마티스 내과 성윤경, 김진희, 조수경 선생님 및 건강심사평가원 정상민 과장님께 감사드립니다.

참고문헌

1. 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.
2. Jeong S, Yim HW, Bae SH, Lee WC. Changes of hepatitis B surface antigen seroprevalence in Korea, 1998-2005. Korean J Epidemiol 2008;30:119-27.
3. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, 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 (Hoboken) 2012;64:625-39.
4. Sung YK, Cho SK, Choi CB, Bae SC. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. Rheumatol Int 2012 [Epub ahead of print].
5. Kwon JM, Cho SK, Kim JH, Lee EK. Medical costs for Korean patients with rheumatoid arthritis based on the national claims database. Rheumatol Int 2012;32:2893-9.
6. Hur NW, Choi CB, Uhm WS, Bae SC. The prevalence and trend of arthritis in Korea: results from Korea National health and nutrition examination surveys. J Korean Rheum Assoc 2008;15:11-26.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-2.
8. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al; Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2008;2:263-83.
9. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-42.
10. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S156-65.
11. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. Mod Rheumatol 2011;21:621-7.
12. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. Ann Intern Med 1990;112:381-2.
13. Ryu HH, Lee EY, Shin K, Choi IA, Lee YJ, Yoo B, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases. Clin Rheumatol 2012;31:931-6.
14. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Ann Rheum Dis 2011;70:1719-25.
15. Sung YK, Cho SK, Choi CB, Park SY, Shim J, Ahn JK,

et al. Korean Observational Study Network for Arthritis (KORONA): establishment of a prospective multicenter cohort for rheumatoid arthritis in South Korea. Semin Arthritis Rheum 2012;41:745-51.
16. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. Ann Rheum Dis 2011;70 Suppl 1:i2-36.
17. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. J Rheumatol 2010;37:346-50.