

Behandling av reumatoid artrit

– Rekommendationer

Flera nya läkemedel har godkänts för behandling av reumatoid artrit (RA) sedan behandlingsrekommendationer utarbetades 1998 vilket har konsekvenser för såväl terapival som uppföljning. I december 2000 anordnades därför ett expertmöte för att uppdatera rekommendationerna för läkemedelsbehandling vid RA. För de delar i tidigare behandlingsrekommendation som inte påverkats hänvisas till Information från LV 6:98. En strävan har varit att harmonisera rekommendationen med behandlingsriktlinjer framtagna av Svensk Reumatologisk Förening publicerade i Läkartidningen 2000;97, Nr 48.

Huvudbudskap

- Patient med misstänkt RA bör snarast hänvisas till reumatolog. Vid behov av smärtlindring ges endast NSAID.
- Hos specialist: Tidig behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD) rekommenderas.
- Användningen av systemiska steroider bör minimeras.
- Lokala steroider är ett bra komplement till övrig behandling.
- Behandlingen bör utvärderas avseende effekt och säkerhet inom ramen för strukturerade uppföljningsprotokoll.
- Patienten bör erbjudas kontakt med reumateam.
- Patienter med etablerad RA och ökad inflammatorisk aktivitet bör remitteras till reumatolog för ställningstagande till behandling.

Strategier för farmakoterapi

För att optimalt utnyttja tillgängliga behandlingsalternativ krävs en allsidig, integrerad analys av patientens medicinska, funktionella och sociala situation. Analysen bör utgå från de sjukdomsrelaterade problem som patienten själv upplever som betydelsefulla och vill ha hjälp med. Till detta läggs nödvändiga medicinska värderingar där en värdering av prognostiska faktorer ingår.

Terapi startas och bedrivs i samarbete mellan patient, reumatolog och allmänläkare. Patienten bör erbjudas kontakt med reumateam (sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator, sjuksköterska, eventuellt reuma-kirurg), eftersom farmakoterapi bara är en del av behandlingen.

Tidig behandling (inom tre månader från symtomdebut) är av stor vikt för att uppnå bästa möjliga behandlingsresultat (evidensgrad 1b). Alla patienter med misstänkt eller säker nydebuterad RA bör därför direkt remitteras till reumatolog, för att få en specialistbedömning snarast möjligt (rekommendationsgrad A).

Detsamma gäller vid uppblussande sjukdom hos redan diagnostiserade patienter. Patienten bör inkluderas i program för uppföljning av effekt och säkerhet av läkemedel och behandlingsstrategier. Bedömning av behandlingseffekt skall ske med ett validerat utfallsmått och relateras till uppsatt behandlingsmål.

Initial behandlingsstrategi

Inför specialistbedömning kan symtomatisk behandling ges med i första hand icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) mot smärta och stelhet och/eller paracetamol som smärtstillande. Systemiska steroider bör undvikas. Sådan behandling kan ge biverkningar, försvåra diagnostik och aktivitetsbedömning samt vara svår att sätta ut. Lokal steroidinjektion kan användas i denna sjukdomsfas men det är en fördel om reumatolog kontaktas inför sådan åtgärd.

Hos specialist

DMARD

Låg inflammatorisk sjukdomsaktivitet/lavsaknad av prognostiskt ogynnsamma faktorer

(till exempel tidig funktionsnedsättning, utbredd sjukdom, seropositivitet eller tecken på brosk-skelettpåverkan). Överväg för dessa patienter något av följande läkemedel, utan inbördes rangordning: auranofin, klorokin/hydroxyklorokin, metotrexat eller sulfasalazin (rekommendationsgrad A).

Faktaruta

Exempel på patientens mål för behandling	Exempel på medicinska behandlingsmål
smärtfrihet	frihet från inflammations-/sjukdomstecken
frihet från stelhet och ömhet	bibehållen/förbättrad funktion
minskad trötthet	reducerad skadeutveckling
god funktion	förhindrad uppkomst av extra-artikulära manifestationer
möjlighet att klara sitt sociala liv	frihet från biverkningar

Behandling av reumatoid artrit

Medelhög sjukdomsaktivitet med ett fåtal prognostiskt ogynnsamma faktorer

I första hand ges metotrexat eller eventuellt sulfasalazin som monoterapi (evidensgrad 1a). Metotrexat-dosen höjs till högsta tolererbara dos upp till 20 mg/vecka, helst inom åtta veckor (peroralt eller parenteralt) med folsyraprofilax (rekommendationsgrad A). Utvärdering bör ske en till två månader efter uppnådd maxdos.

Vid otillräcklig effekt ges trippelbehandling med metotrexat, sulfasalazin och klorokin/hydroxyklorokin, alternativt kombineras metotrexat med cyklosporin (rekommendationsgrad A).

Guld i injektionsform, klorokin/hydroxyklorokin eller leflunomid är alternativ vid intolerans för metotrexat eller sulfasalazin (rekommendationsgrad A).

Vid otillräcklig effekt av kombinationer med metotrexat enligt ovan bör metotrexat i kombination med TNF-hämmare ges (rekommendationsgrad A). Om metotrexat och/eller andra preparat ej tolereras bör etanercept ges i monoterapi (rekommendationsgrad B).

Vid hög sjukdomsaktivitet och flera prognostiskt ogynnsamma faktorer

I första hand ges metotrexat. Vid otillräcklig effekt ges behandling med metotrexat och TNF-hämmare i kombination. Trippelbehandling enligt ovan kan vara ett alternativ. Vid intolerans för metotrexat kan etanercept ges som monoterapi.

Idag finns ej vetenskapligt underlag för att rekommendera hur länge behandlingen med TNF-hämmare skall fortgå.

Steroider

Vid hög inflammatorisk aktivitet initialt kan tidsbegränsad systemisk steroidbehandling övervägas, speciellt innan effekt av DMARD har uppnåtts. Lägsta möjliga dos skall eftersträvas. De negativa effekterna av långtidsbehandling med steroider skall alltid övervägas och värderas i förhållande till den långsiktiga nyttan. Supplementering med kalcium och vitamin D rekommenderas (rekommendationsgrad A). De evidens som finns för destruktionshämmande effekt kan för närvarande inte utgöra underlag för en klinisk behandlingsrekommendation. Lokala steroidinjektioner är däremot under hela sjukdomsförloppet ett användbart komplement till övrig behandling.

Läkemedelsöversikt

I nedanstående avsnitt presenteras de nyligen godkända coxiberna, samt TNF-hämmarna och leflunomid. För information om övriga godkända läkemedel hänvisas till Rekommendationen för behand-

ling av reumatoid artrit, publicerad i Information från Läkemedelsverket 6:98. Rekommendationen finns också tillgänglig på www.mpa.se/workshops.

NSAID

Med NSAID avses här läkemedel som hämmar enzymet cyklooxygenas (COX) som är centralt för bildningen av prostaglandiner. COX finns i två former, dels en konstitutionell form (COX-1) dels en inducerbar form (COX-2). Konventionella NSAID hämmar i högre eller lägre grad både COX-1 och 2. COX-1 anses bilda prostaglandiner för en rad normala fysiologiska funktioner, till exempel skydd av magsäckens slemhinna och trombocytaggregation. COX-2 finns normalt i många vävnader, men produktionen kan induceras vid patologiska eller fysiologiska processer som behöver ökad tillgång av prostaglandiner (till exempel vid inflammation och vid ägglossning).

Coxiber

Två nya NSAID har godkänts som inom det rekommenderade dosintervallet är selektiva COX-2-hämmare; celecoxib (Celebra) och rofecoxib (Vioxx). De tillhör båda den kemiska undergrupp av NSAID som benämns coxiber.

Den väsentliga skillnaden mellan dessa och konventionella NSAID anses vara att de selektiva COX-2-hämmarna medför lägre risk för gastroduodenala sår och blödningar, vilket gastrokopistudier givit stöd för. I stora jämförande studier med kliniska utfallsmått där rofecoxib jämförts med naproxen och celecoxib med ibuprofen var frekvensen ulcus med komplikationer statistiskt signifikant högre för naproxen respektive ibuprofen. Vid jämförelse mellan celecoxib och diklofenak sågs dock ingen skillnad mellan preparaten. Frekvensen dyspepsi och "ont i magen" var högre för diklofenak jämfört med celecoxib men skiljde sig ej mellan ibuprofen och celecoxib. I säkerhetsstudierna har inte den kliniskt mest använda och relevanta dosen använts, vare sig för coxiberna eller konventionella NSAID. Konventionella NSAID gavs i maximal dos och coxiberna i dubbel rekommenderad maxdos. I andra studier ses liknande mönster trots att coxiberna där ges i rekommenderad dos (evidensgrad 1b).

För båda medlen, liksom för konventionella NSAID, föreligger risk för exempelvis hypertoni, ödem och försämring av hjärt- och njursvikt (evidensgrad 1b).

Biverkningsprofilen för celecoxib och rofecoxib är väsentligen likartad.

Endast celecoxib har godkänts på indikationen RA. Rofecoxib bör därför inte användas vid RA, speciellt som doseringen inte har dokumenterats (evi-

Behandling av reumatooid artrit

densgrad 1b). Rofecoxib diskuteras inte vidare i detta dokument.

Celecoxib*Klinisk effekt*

Celecoxib har inga effektmässiga fördelar framför konventionella NSAID varför samma grundindikation vid RA föreligger (evidensgrad 1 b).

Biverkningar

Risken för gastroduodenala sår och blödningar är lägre för celecoxib jämfört med maximal dos ibuprofen (=2 400 mg/d) men ej lägre än med diklofenak (150 mg/d) (evidensgrad 1b).

Vid samtidig lågdos-ASA och coxib-medicinering är den gastrointestinala riskprofilen inte bättre än den för konventionella NSAID i kombination med lågdos-ASA.

Värdering och plats i terapin

Celecoxib kan övervägas till patienter med ökad ulcusrisk och med andra sjukdomar som ökar risken för allvarlig utgång av en blödning (rekommendationsgrad A).

Det saknas anledning att förskriva celecoxib för att minska risken för ulcus hos patienter som behandlas med lågdos-ASA (rekommendationsgrad A).

Kontraindikationer

Samma risker för försämring av grundsjukdomen föreligger med celecoxib som med konventionella NSAID vid behandling av patienter med hjärtsvikt, njur- eller leversjukdom. Vid svår sådan sjukdom är NSAID kontraindicerade, i lindrigare fall kan de användas med försiktighet i lägre dosering och med noggranna kontroller.

För alla NSAID inklusive coxiber är behandling kontraindicerat vid aktivt ulcus eller GI-blödning, svår hjärtsvikt och svår njur- eller leversjukdom. Läkemedlen är även kontraindicerade vid känd ASA/NSAID-överkänslighet. Celecoxib skall dessutom inte ges till patienter med sulfonamidöverkänslighet.

Dosering

Celecoxib skall doseras enligt tillverkarens rekommendationer. På gruppnivå/i kliniska studier är effekten inte dosberoende inom det rekommenderade dosintervallet. Därför bör lägsta effektiva dos eftersträvas med hänsyn till risken för dosberoende biverkningar.

Behandling av äldre, särskilt kvinnor, samt patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skall ske med försiktighet och dosreducering bör övervägas i dessa grupper.

Behandling av barn

Coxiber är inte godkända för användning till barn på grund av ofullständig dokumentation.

Fertilitet och graviditet

Hämning av COX-2 kan orsaka reversibel kvinnlig infertilitet. Detta gäller även traditionella NSAID som hämmar både COX-1 och COX-2. Effekten på manlig fertilitet är okänd.

Celecoxib är kontraindicerat under hela graviditeten och till kvinnor som kan bli gravida såvida inte fullgod antikonception används. Celecoxib har orsakat missbildningar i de två djurslag som studerats. Därför måste man räkna med att det kan finnas en risk för att även mänskliga foster kan skadas. Det går inte att uttala sig om hur stor risken är.

Behandling under amning

Studier om utsöndring i bröstmjolk saknas. Coxiber skall inte ges till ammande mödrar. Vissa NSAID kan användas vid amning. Följ rekommendationer i SPC/FASS.

Operation

Vid kirurgiska ingrepp kan ändrad dosering och utsättande av NSAID inklusive coxiber behöva övervägas. Eventuella medicinändringar bör planeras i god tid före operationen och ske i samråd mellan operatör och behandlande reumatolog. Härvid skall såväl patientens allmäntillstånd som svårighetsgraden av de reumatiska symtomen vägas in.

Leflunomid*Klinisk effekt*

Leflunomid tillhör gruppen långsamverkande sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel och har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Medlet verkar antiproliferativt och antiinflammatoriskt. Effekten är väsentligen likvärdig med den som erhålls vid behandling med sulfasalazin och metotrexat (evidensgrad 1b). Den terapeutiska effekten ses efter fyra till sex veckor och kan öka ytterligare under fyra till sex månader. Kombinationsbehandling med annat DMARD rekommenderas ej.

Biverkningar

Biverkningar från magtarmkanalen är vanligt förekommande och rapporteras i upp till 44% i de kliniska studierna men även hud- och luftvägsbiverkningar samt allmänna symtom är vanligt förekommande. De biverkningar som oftast ledde till avbrytande av behandling var förhöjda levervärden, diarré, exantem, illamående och alopeci. Nyligen har ett antal fall med allvarlig leverpåverkan uppmärksamats.

Behandling av reumatoid artrit

Då den aktiva metaboliten av leflunomid har lång halveringstid, vanligtvis en till fyra veckor, kan allvarliga biverkningar inträffa även efter att leflunomidbehandlingen avslutats. Detta bör särskilt beaktas vid byte till ett annat DMARD och vid graviditetsönskan. En washout-procedur rekommenderas vid allvarlig biverkan. Kolestyramin kan användas för att påskynda eliminationen av substansen.

Värdering och plats i terapin

Leflunomid är indicerat för sjukdomsmodifierande behandling av aktiv reumatoid artrit hos vuxna. Läkemedlet bör väljas som andrahandspreparat först när andra DMARDs prövats och bör ej ges i kombination med andra DMARD (rekommendationsgrad A). Behandlingen förutsätter noggrann monitoring av lever- och blodstatus samt blodtryck. En nackdel är den mycket långa halveringstiden.

Kontraindikationer

Läkemedlet är kontraindicerat hos patienter med allvarlig immundefekt, till exempel AIDS samt hos patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni. Även nedsatt njur- och leverfunktion är kontraindikationer för behandling liksom allvarlig hypoproteinemi. Läkemedlet får ej ges till gravida eller ammande kvinnor och manliga patienter skall uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. En vänteperiod på två år krävs efter avslutad behandling innan en graviditet kan inledas såvida ej eliminationen av läkemedlet påskyndas. Tillförlitlig antikonception krävs vid behandling.

Dosering

Initialt ges en uppladdningsdos med 100 mg x 1 under tre dagar. Därefter är den rekommenderade underhållsdosen 10-20 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses vanligen efter fyra till sex veckor.

Infliximab (Remicade)

Klinisk effekt

Infliximab dämpar kliniska och biokemiska aktivitetstecken vid RA. God eller mycket god symtomlindring kan förväntas hos 70-80% av behandlade patienter (evidensgrad 1b). Effekten kan komma redan inom något dygn efter insatt behandling. Dokumentation föreligger i huvudsak för kombinationsbehandling med metotrexat och preparatet är inte godkänt för monoterapi.

Biverkningar

Infusionsrelaterade biverkningar som frossa, hypohypertoni, bröstsmärta, dyspné, huvudvärk och urti-

karia kan förekomma. Allvarligare anafylaktiska reaktioner har även beskrivits. Infektioner, främst i luftvägarna, är något vanligare än hos placebobe-handlade patienter i kliniska studier. Allvarliga infektioner har rapporterats inklusive tuberkulos. Uppkomst av lupusliknande syndrom har beskrivits. Långtidsdata beträffande risker för uppkomst av malignitet saknas.

Värdering och plats i terapin

Infliximab är indicerat för behandling av patient med aktiv sjukdom som inte svarat på långsamverkande antireumatisk behandling, inklusive metotrexat (rekommendationsgrad A). För flertalet patienter innebär detta att infliximab prövas efter att behandlingsförsök inkluderande kombinationsbehandling med metotrexat, salazopyrin och klorokin genomförts. Effekt och säkerhet har enbart visats i kombination med metotrexat. Säkerheten vid behandling i kombination med annat DMARD än metotrexat är otillräckligt dokumenterad. Infliximab är inte godkänt för behandling av barn men kliniska studier pågår.

Kontraindikationer

Infliximab är kontraindicerat hos patienter med allvarliga infektioner. Kontroll avseende eventuell tuberkulos bör göras före behandlingsstart. Infliximab skall inte ges vid överkänslighet mot infliximab, andra murina proteiner eller mot något hjälpämne. Försiktighet bör iakttagas hos patienter med SLE-liknande sjukdomsdrag. Användning av infliximab rekommenderas inte under graviditet och amning.

Dosering

3 mg/kg ges som intravenös infusion under två timmar. Förnyad infusion med oförändrad dos ges två och sex veckor efter initialdosen och sedan var åttonde vecka. Patienten skall observeras en till två timmar efter infusion. Ökad dos och eller kortare intervall kan övervägas vid otillräcklig effektduration. Doser upp till 10 mg/kg var fjärde vecka har givits i kliniska studier. Patienten skall ha samtidig metotrexatbehandling.

Etanercept (Enbrel)

Klinisk effekt

Etanercept dämpar kliniska och biokemiska aktivitetstecken vid RA. God eller mycket god symtomlindring kan förväntas hos 70-80% av behandlade patienter (evidensgrad 1b). Effekten kan komma redan efter en till två injektioner av preparatet. Etanercept har motsvarande effekt även hos barn (4-17 år) med juvenil kronisk artrit. Etanercept kan ges som monoterapi.

*Behandling av reumatoid artrit**Biverkningar*

Lokal reaktion på injektionsstället i form av erytem och klåda kan förekomma, men är ofta av övergående karaktär. Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta. Infektioner, främst i luftvägarna, är något vanligare än hos placebobehandlade patienter i kliniska studier. Allvarligare infektioner, inklusive tuberkulos, har rapporterats liksom pancytopeni och demyeliniserande multipel skleros-liknande tillstånd har beskrivits. Långtidsdata beträffande risker för uppkomst av malignitet saknas.

Värdering och plats i terapin

Etanercept är indicerat för behandling av patient med aktiv sjukdom som inte svarat på långsamverkande antireumatisk behandling, inklusive metotrexat (rekommendationsgrad A). För flertalet patienter innebär detta att etanercept prövas efter att behandlingsförsök inkluderande kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin och klorokin genomförts. Etanercept kan ges utan samtidig behandling med metotrexat. Säkerheten vid behandling i kombination med annat DMARD än metotrexat är otillräckligt dokumenterad. Etanercept kan även användas vid behandling av barn med juvenil kronisk artrit (4-17 år) med otillräckligt svar på eller intolerans för metotrexat.

Kontraindikationer

Etanercept är kontraindicerat hos patienter med allvarliga infektioner. Etanercept skall inte ges vid överkänslighet mot etanercept eller mot något hjälpämne. Användning av etanercept rekommenderas inte under graviditet och amning.

Dosering

Till vuxna ges 25 mg etanercept i subkutan injektion två gånger per vecka. Till barn (4-17 år) ges 0,4 mg/kg kroppsvikt (högst 25 mg per dos) i subkutan injektion två gånger per vecka med ett intervall på tre till fyra dagar mellan doserna.

Uppföljning av behandlingseffekt och säkerhet

Långtidseffekter av flera av de nya läkemedlen är okända. De studier som ligger till grund för godkännande är ofta korta och gjorda på selekterade patienter. Kostnaderna för flera av preparaten är höga. Alla dessa faktorer gör att användningen bör följas upp på ett strukturerat sätt helst inom ramen för definierade protokoll och förskrivningen ske vid kliniker som ansluter sig till en dylik uppföljning.

Referenser**Coxiber**

- Silverstein F et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:12477-55.
- Bombardier C et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. The VIGOR study. *N Eng J Med* 2000;343:1520-8.
- Svensk produktresumé för Celebra 1999-12-03.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999;282:1921-8.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
- Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JK, Zhao WW, Yu SS et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-105.

Leflunomid

- Smolen JS et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999;353(9149):259-66.
- Strand V et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-50.

Etanercept

- Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Jarvis B & Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;57(6): 945-66.
- Moreland LM et al. Long-term use of etanercept in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. 63rd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the 34th Annual Scientific Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals, Boston, Massachusetts, USA, November 13-17, 1999. *Arthritis Rheum* 1999;42 (9 Suppl.): S401.

Behandling av reumatoid artrit

- Moreland LW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Lovell J et al. Sustained Safety and Efficacy of ENBREL (etanercept) in the Extended Treatment of Polyarthritic-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. Abstract: 7th European Paediatric Rheumatology Congress, Geneva, 23-27 Sept 2000. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Cincinnati, OH 45229 and Immunex Corp., Seattle, WA 98101.

Infliximab

- Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Harriman G, Harper LK & Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF alpha treatment. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl. 1):I61-I64.
- Kavanaugh A et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27(4):841-50.
- Maini R et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.

Övrigt

- Klareskog L et al. Nya läkemedel mot reumatoid artrit. *Läkartidningen* 2000;97:5628-32.
- O'Dell JR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
- Möttönen T et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999;353:1568-73.
- Tsakonas et al. Consequences of delayed treatment with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up of hydro-chloquine in early rheumatoid arthritis (HERA-study) *J Rheumatol*, 2000;27(3): 623-9.
- Pincus T, O'Dell JR & Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999;131(10):768-74.
- Morgan SL et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1994;121:833-41.

Kvalitetsgranskning av evidens

Se faktaruta sid 13.

Deltagarförteckning

Dr	Jane Ahlqvist-Rastad	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Overlege	Anne Grimstvedt Kvalvik	Haugesund Sanitetsförenings Revmatismesykehus Karmsundsgaten 134 N-5513 Haugesund
Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Dr med vetenskap	Ulla Liminga	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Info sekr	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Allm. praktikere	Hans-Peter Madsbu	Elverum legesenter AS Postboks 173 N-2402 Elverum
Seniorrådgiver	William Bredal	Statens legemiddel- verk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo	Overlege	Steinar Madsen	Statens legemiddel- verk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo
Docent	Nils Feltelius	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor	Gudmund Marhaug	Barneklirikken Regionssykehuset i Trondheim Olav Kyrres gt. 17 N-7006 Trondheim
Dr	Eva-Lena Gannedahl	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Dr	Örjan Mortimer	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Overlege	Anne Glennås	Revmatologisk avd Diakonhjemmets sykehus Boks 23, Vinderen N-0319 Oslo	Docent	Ola Nived	Reumatologkliniken Universitetssjukhuset 221 85 Lund
Docent	Ingjald Hafström	Reumatologiska kliniken R 92 Huddinge Universi- tetssjukhus 141 86 Stockholm	Dr	Britt-Marie Nyhäll-Wählin	Reumatologkliniken Lasarettet 791 82 Falun
Dr	Annika Hässler	Allmänmed enheten Borgmästarvillan Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm	Docent	Solbritt Rantapää Dahlqvist	Reumatologkliniken Norrl Universitets sjukhus 901 85 Umeå
Docent	Lennart Jacobsson	Reumasektionen Universitetssjukhuset 205 02 Malmö	Konsulent	Heidi Reinnel	Statens legemiddel- verk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo
Overlege	Villy Johnsen	Vest-Agder Sentralsykehus N-4604 Kristiansand	Docent	Tore Saxne	Reumatologkliniken Universitetssjukhuset 221 85 Lund
Professor	Lars Klareskog	Reumatologkliniken Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm	Seksjonssjef	Jan-Marcus Sverre	Statens legemiddel- verk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo
			Överläkare	Marie Vallgård	Reumatologenheten Regionsjukhuset 701 85 Örebro

Rekommendationer

Docent

Ellen Vinge

Farm. kliniken
Universitetssjukhuset
221 85 Lund

Docent

Qun-Ying Yue

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala