

## Behandlingsrekommendation

### Behandling av reumatoid artrit

Läkemedelsverket anordnade i samarbete med Statens legemiddelkontroll i Norge ett expertmöte om behandling av reumatoid artrit den 28-29 januari 1998. Rekommendationerna från mötet presenteras här.

#### Huvudbudskap

- Patient med misstänkt RA bör snarast hänvisas till reumatolog. Ge NSAID-preparat under väntetiden.
- Hos specialist: Tidig behandling med DMARD rekommenderas.
- Användningen av systemiska steroider bör minimeras.
- Lokala steroidinjektioner är ett bra komplement till övrig behandling.
- Patienten bör erbjudas kontakt med reumateam.

#### Klinisk bild

Patienter som söker sjukvården med nyttillkommen ledsvullnad skall alltid värderas med avseende på reumatoid artrit (RA). Diagnosen misstänks eller ställs i regel i primärvården. Patienter med misstänkt RA skall snarast hänvisas till reumatolog. Den vidare uppföljningen bör ske i samarbete mellan reumatolog och primärvårdsläkare. Behovet av specialistvård avgörs av sjukdomens allvarlighetsgrad, förlopp, behandling och eventuella kvarvarande diagnostiska oklarheter.

RA är en sjukdom som karaktäriseras av kronisk inflammation i många leder och ofta är komplicerad av påverkan på inre organ. Typiska symtom är rörelsesmärtor, värk, trötthet och ledrelaterad stelhet, som är mest uttalad på morgonen. De vanligaste kliniska fynden är symmetrisk ledsvullnad och palpationsömhet, framför allt i småleder. Vanligaste laboratoriefyndet är akut-fasreaktion (förhöjd SR och CRP) och påvisande av reumatoid faktor (förekommer i 50-90% av fallen beroende på metod). Sjukdomsförloppet är individuellt varierande. Många patienter utvecklar deformiteter, röntgenologiska förändringar, funktionsnedsättning och nedsatt arbetsförmåga. Ju snabbare funktionsnedsättning desto sämre långtidsprognos.

#### Patofysiologi

Reumatoid artrit är en kronisk inflammatorisk sjukdom, där en patologisk process uppträder främst i lederna men ibland också involverar andra organsystem. Orsaken till denna inflammation är ännu okänd, men mycket tyder på att reglerbara immunologiska reaktioner mot ännu okända antigen utgör viktiga drivkrafter. Detta innebär att konsekvenserna av sjukdomsprocessen skulle kunna minskas både genom att blockera viktiga steg i den inflammatoriska reaktionen och genom att söka omreglera de specifika sjukdomsframkallande immunologiska mekanismerna. Dagens terapier är framför allt inriktade på att blockera olika steg. I framtiden bör också vissa sofistikerade terapier syftande till selektiv omreglering bli möjliga. Den patofysiologiska processen är beroende både av lymfocyt- och makrofagaktivering samt aktivering av granulocyter. Den bästa effekten mot sjukdomens symtom, såväl omedelbara som långsiktiga, uppnås sannolikt om den inflammatoriska processen kan påverkas på flera nivåer. Som framgår av beskrivningarna av de olika antireumatiska medlen nedan är det ännu oklart på vilka nivåer de flesta av dagens läkemedel utövar sin huvudsakliga effekt. Samtidigt förefaller de nyaste läkemedlen och de läkemedel som är

under klinisk prövning att vara mer selektiva i sin funktion. Kunskaper om detaljer i de patofysiologiska mekanismerna och om hur olika läkemedel interfererar med distinkta delar av den patofysiologiska processen blir därmed allt viktigare.

## Diagnostiska kriterier

Det föreligger i dag enighet om att de amerikanska klassifikationskriterierna för RA också kan användas som stöd för diagnosen i praktisk klinisk verksamhet (se Faktaruta).

Klassifikationskriterier för reumatoid artrit (American College of Rheumatism, ACR-1987):

1. Morgonstelhet
2. Artrit (mjukdelssvullnad) i minst tre ledgrupper<sup>x)</sup>
3. Artrit i metakarpofalangeal-, proximala interfalangeal- eller handlederna
4. Symmetrisk artrit
5. Reumatisk artrit
6. Abnorm serumnivå av reumatoid faktor
7. Typiska röntgenförändringar<sup>xx)</sup>

x) Av 14 ledgrupper: PIP-leder, MCP-leder, handled, armbågsled, knäled, fotled, MTP-leder i höger respektive vänster kroppshalva.

xx) Otvetydig periartikulär urkalkning eller erosioner i händer eller handleder.

## Epidemiologi

RA utgör en del av en större grupp av artritsjukdomar, som också innehåller odifferentierad oligo- eller polyartrit. Nya epidemiologiska studier visar att RA har en prevalens på cirka 0,5% och en incidens på 25-30/100 000 per år. Hos cirka hälften av patienterna är sjukdomen associerad med allvarlig funktionsförlust och livsförkortning. Sjukdomen kan debutera i alla åldrar. Incidensen ökar upp till 60-65 års ålder och medianåldern vid insjuknandet är cirka 60 år. Incidensen i västvärlden är sannolikt i sjunkande, samtidigt som åldern vid insjuknande har stigit. RA är tre gånger så vanligt hos kvinnor som hos män och vanligast förekommande i åldersgrupper över 60 år.

## Utredning

Utredningen tar sikte på att fastställa diagnosen, kartlägga extraartikulära manifestationer och identifiera prognostiska faktorer.

Det finns en stor grupp patienter som har en kroniskt förloppande artritsjukdom utan att uppfylla kriterierna för RA. Dessa är seronegativa (avsaknad av reumatoid faktor), har ofta asymmetriskt ledengagemang - tillståndet benämns oligo- eller polyartrit. Till denna grupp hör bland annat psoriasisartrit, pelvospondylit och kronisk reaktiv artrit.

Vid initial utredning av en polyartrit är den främsta differentialdiagnosen generaliserad artros hos äldre och psoriasisartrit hos yngre. Polyartrit ses också vid SLE och andra reumatiska systemsjukdomar. I tidig sjukdomsfas är mönstret för ledaffektionen (MCP-leder och handleder

symmetriskt) påvisande av inflammatoriska markörer och fyndet av reumatoid faktor ett stöd för diagnosen RA i förhållande till generaliserad artros. Typiskt för psoriasisartrit är asymmetriskt ledengagemang, seronegativitet, hud- och nagelförändringar. Vid SLE och andra systemsjukdomar är, förutom ledengagemang, fynd av övriga systemmanifestationer och påvisande av immunologiska markörer (anti-DNA, anti-Sm) ett stöd för diagnosen.

Klinisk utredning omfattar fullständig anamnes och fysikalisk undersökning, inklusive ledstatus. Dessutom bör man göra en laboratoriemässig utredning (minimum: Hb, LPK, TPK, SR/CRP, kreatinin, ASAT, ALAT, reumatoid faktor glukos/protein/ EPK i urin) samt röntgen (minimum: händer, handled och fötter) och kartläggning av funktionsnivå.

Genom detta kan man också identifiera de viktigaste negativa prognostiska faktorerna som är många svullna leder, hög akut-fasreaktion, tidig funktionsnedsättning, reumatoid faktor-positivitet och tidiga röntgenologiska förändringar.

I sjukdomsförloppet är det alltid viktigt att uppmärksamma uppkomst av extraartikulära manifestationer, bl a pleurit, perikardit, lungfibros, hudvaskulit, neuropatier, sekundär amyloidos och sekundärt Sjögrens syndrom (objektivt verifierad keratoconjunctivitis sicca och xerostomi vid RA), då detta kan kräva särskilda terapeutiska insatser.

## Prognos

Stora individuella variationer föreligger i sjukdomsförloppet. Efter tio års sjukdom har 10-15% utvecklats så svår sjukdom att de behöver hjälp av en annan person (funktionsklass 3-4 enligt Steinbrocker). RA-patienter med funktionsnedsättning har en ökad mortalitetsrisk (relativ risk cirka 1,5-2,0), framför allt i kardiovaskulär sjukdom. Tio procent av överdödligheten anges i vissa studier vara relaterad till antireumatisk medicinering, huvudsakligen NSAID. Generellt ses en ökad samtidig förekomst av hjärt-kärlsjukdomar, infektioner, osteoporos samt steroid- och NSAID-orsakade tillstånd. Sänkt arbetsförmåga av varierande grad är vanligt vid RA. Riskfaktorer för detta är tungt fysiskt arbete samt ålder över 50 år.

Typiska röntgenologiska ledförändringar finns hos över hälften av patienterna efter två års sjukdomsduration och hos över 80% efter fem år.

## Strategier för farmakoterapi

### Inledning

För att optimalt kunna 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 och behandlingsmål.

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

Mycket tyder på att tidigt insatt behandling är av stor vikt för att uppnå bästa möjliga behandlingsresultat. Patienter med debuterande eller uppblående sjukdom bör därför direkt remitteras till reumatolog, för att få en specialistbedömning snarast möjligt, helst inom några veckor. Patienten bör omgående inkluderas i system för uppföljning och kvalitetssäkring för att långtidseffekter av läkemedel och olika behandlingsstrategier skall kunna utvärderas bättre.

## **Initial behandlingsstrategi - val av läkemedel vid diagnosen RA**

Under väntetiden inför specialistbedömning kan symtomatisk behandling ges med i första hand NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska medel) mot smärta och stelhet och/eller paracetamol som smärtstillande. Systemiska steroider bör dock undvikas på grund av risk för biverkningar, försvårad diagnostik hos specialisten och svårigheter att sätta ut steroider. Inför eventuell lokal steroidinjektion är det i denna sjukdomsfas en fördel om reumatolog kontaktas.

### **Hos specialist**

*Diagnostiserad RA:* DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) skall insättas tidigt och behandlingsuppläggningsen bör ske hos specialist. Vid hög inflammatorisk aktivitet initialt kan tidsbegränsad systemisk steroidbehandling övervägas, speciellt innan effekt av DMARD har uppnåtts. Systemisk steroidbehandling måste ske under kontroll och lägsta möjliga dos skall eftersträvas. De negativa effekterna av långtidsbehandling med steroider, t ex risk för osteoporos, infektioner och kardiovaskulär kärlsjukdom - samtliga med minskad överlevnad som följd - skall alltid övervägas och värderas i förhållande till den långsiktiga nyttan av steroider. Lokala steroidinjektioner är däremot under hela sjukdomsförloppet ett användbart komplement till övrig behandling.

*Vid prognostiskt ogynnsamma faktorer (t ex tidig funktionsnedsättning, utbredd sjukdom, hög sjukdomsaktivitet, seropositivitet eller usurer):* I dessa fall ges vid debuterande RA i första hand metotrexat. Andra preparat som kan övervägas är framför allt parenteralt guld, eventuellt sulfasalazin eller ciklosporin. Kombinationsbehandling inom strukturerade protokoll kan eventuellt övervägas.

*RA utan prognostiskt ogynnsamma faktorer:* Överväg för dessa patienter DMARD såsom sulfasalazin, klorokin/hydroxyklorokin, auranofin och eventuellt metotrexat.

*RA-diagnos ännu ej säkerställd (odifferentierad polyartrit):* Dessa patienter bör följas upp noga och man bör vara återhållsam med DMARD.

*Vid svåra extraartikulära systemmanifestationer:* Alkylerande läkemedel reserveras framför allt för livshotande systemmanifestationer. De kan undantagsvis användas i andra situationer när gängse behandling inte för till målet. (Dessa läkemedel kan i vissa fall ges som intravenös pulsterapi.)

*Principer för upptrappning/förändring:* Om insatt behandling inte medfört att initialt uppsatta behandlingsmål uppnåtts inom tre till sex månader övervägs doshöjning, preparatbyte eller kombinationsbehandling. Långvarig behandling med DMARD kan bli aktuell, särskilt hos patienter med prognostiskt ogynnsamma faktorer, varvid lägsta effektiva underhållsdos långsamt bör titreras fram.

## **Läkemedelsöversikt**

### **NSAID (Nonsteroidal antiinflammatory drugs)**

#### *Klinisk effekt*

Ger symtomatisk smärtstillande effekt och minskar stelhet. Verkar via hämning av cyklooxygenas, vilket leder till minskad bildning av prostaglandiner och liknande substanser.

#### *Biverkningar*

Dominerande är gastrointestinala biverkningar, men även renala, cirkulatoriska och hematologiska biverkningar förekommer. Reaktioner från luftvägar och hud kan vara allvarliga och begränsar användningen. Såväl effekterna som de vanligaste biverkningarna är dosberoende. Lägsta möjliga dosering bör därför eftersträvas för att minska biverkningsrisken. Medel med lång halveringstid

förefaller mer biverkningsbelastade än andra.

Till patienter med riskfaktorer för NSAID-utlösta magsår kan misoprostol eller omeprazol ges i förebyggande syfte. Förebyggande behandling med misoprostol har visats reducera gastrointestinala komplikationer som blödningar och perforation.

#### *Värdering och plats i terapin*

God symtomatisk effekt. Inga belägg finns för att skillnader i behandlingseffekt föreligger mellan olika preparat inom gruppen NSAID. Däremot visar klinisk erfarenhet att hos enskilda patienter kan variationer förekomma. Inga övertygande belägg finns hittills för att skillnader i cyklooxygenas-2/cyklooxygenas-1 (COX 2/COX1)-kvot har avgörande klinisk betydelse för effekter eller biverkningar för de NSAID som nu finns tillgängliga.

#### *Kontraindikationer*

Pågående ulcus. Grav hjärt-, njur- eller leversjukdom. Intolerans mot acetylsalicylsyra och andra NSAID.

#### *Dosering*

Enligt tillverkarens rekommendationer och i samråd med patienten med ledning av individuellt behov. Lägsta möjliga effektiva dos bör eftersträvas, med hänsyn till risken för dosberoende biverkningar.

### **Glukokortikoider**

#### *Klinisk effekt*

Glukokortikoider i hög dos har en väl dokumenterad antiinflammatorisk effekt. Vid lågdosbehandling, som är aktuell vid artikulär RA, är den dämpande effekten på inflammatoriska symtom bättre än av placebo och NSAID. Effekten är snabbt insättande, varierar interindividuell, men minskar med tiden.

#### *Biverkningar*

Prednisolon i doser >5 mg/dygn och andra kortikosteroider i motsvarande doser är en riskfaktor för utveckling av bland annat osteoporos, infektioner och katarakt.

#### *Värdering och plats i terapin*

På grund av allvarliga biverkningar av högdosbehandling är denna behandling inte aktuell vid artikulär RA. Lågdosbehandling kan användas vid hög inflammatorisk aktivitet som inte kan kontrolleras med DMARD eller lokala steroider, men både dygnsdos och kumulativ dos över tid bör vara så låg som möjligt.

#### *Dosering*

Doseringen är individuell, 2,5-10 mg prednisolon/dygn eller motsvarande dos av annan kortikosteroid. Vid insättande av steroider bör behandlingstiden vara bestämd. Förutom osteoporosprofylax i form av kalcium (cirka 1 g/dygn) och D-vitamin (400-800 E/dygn) bör postmenopausala kvinnor informeras om och föreslås östrogenbehandling. (Se behandlingsrekommendationer från workshop om osteoporos, Information från Läkemedelsverket nr 1 1997).

### **DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs)**

#### *Presentationen sker i alfabetisk ordning*

Effekten av olika DMARD på progress av röntgenförändringar är svårvärderad. Studier av antimalariamedel, guld, sulfasalazin, MTX och ciklosporin har visat såväl positiva som negativa resultat. Den kliniska relevansen av fynden är tills vidare osäker och vid val av preparat kan effekt

på röntgenprogress, som den är visad i hittills genomförda studier, inte tillmätas avgörande betydelse.

### **Azatioprin**

#### *Klinisk effekt*

Azatioprin är cytotoxiskt men det är oklart om detta bidrar till den terapeutiska effekten. De flesta jämförande studier mot andra DMARD är av låg kvalitet. Effekten kommer först efter tre till sex månader.

#### *Biverkningar*

Gastrointestinala biverkningar och leukopeni dominerar.

#### *Värdering och plats i terapin*

Azatioprin har mycket begränsad plats i terapin av artikulär RA.

### **Ciklosporin**

#### *Klinisk effekt*

Ciklosporin är immunmodulerande, varigenom sjukdomsaktiviteten minskar. Effekten kan uppmätas på akutfas-proteiner, men inte på sänkan. Den kliniska effekten förefaller vara jämförbar med den av azatioprin, d-penicillamin och hydroxyklorokin, medan jämförande studier med övriga DMARD saknas. Ett problem är ett stort antal interaktioner med andra läkemedel. Den kliniska effekten ses inom cirka åtta veckor.

#### *Biverkningar*

De viktigaste biverkningarna är njurpåverkan och blodtrycksstegring. Gastrointestinala besvär leder inte sällan till terapiavbrott. Neurologiska besvär förekommer, liksom gingival hyperplasi och ökad behåring.

#### *Värdering och plats i terapin*

Som DMARD får ciklosporin ses som ett andrahandsmedel vid aktiv RA, men det kan vara lämpat för kombinationsbehandling.

Jämförande studier mot andra DMARD är få och inte alltid kontrollerade, varför det är svårt att göra adekvata värderingar.

#### *Kontraindikationer*

Okontrollerad hypertoni, nedsatt njurfunktion, tidigare och pågående premalign och malign sjukdom. Svår leversjukdom.

#### *Dosering*

Initialdos är 2,5 mg/kg/dygn. Dosen kan höjas upp till 5 mg/kg/dygn om inte önskad effekt uppnås.

### **Cyklofosamid och klorambucil**

Dessa alkyliserande cytostatika är endast aktuella vid behandling av RA med systemiskt engagemang och komplikationer, exempelvis amyloidos och vaskulit. Behandling av sådana tillstånd går utanför dessa rekommendationer.

### **Guld - parenteralt**

#### *Klinisk effekt*

Parenteralt guld har god hämmande effekt på sjukdomsaktiviteten. Effekten är långsamt insättande och oftast ej notabel förrän efter 3-6 månader. Effekten är jämförbar med sulfasalazin, metotrexat, d-penicillamin och ciklosporin. Efter några års behandling kan effekten avta. Detta förhållande

tillsammans med toxicitet är den vanligaste orsaken till utsättande av parenteralt guld.

#### *Biverkningar*

Biverkningar är mycket vanliga och begränsar användningen. Hudbiverkningar drabbar cirka hälften av de behandlade men behöver inte alltid leda till utsättande. Blod- och njurbiverkningar är ej ovanliga och föranleder oftast seponering.

#### *Värdering och plats i terapin*

Injicerbart guld är lika effektivt som övriga DMARD, men biverkningar begränsar användbarheten och anslagstiden är möjligen något längre än för metotrexat och sulfasalazin.

#### *Kontraindikationer*

Försiktighet bör iaktas hos patienter med känd metallöverkänslighet eller eksem. Behandling bör ej ske under graviditet. Osäkerhet råder beträffande överföring till spädbarnet vid amning.

#### *Dosering*

Initial testdos är 10 mg. Därefter ges varje vecka successivt ökande dos upp till 50 mg/vecka. Vid lättare biverkningar kan man stanna på lägre dos och fortsätta med den varje vecka till cirka 1 g givits eller klar klinisk effekt uppnåtts. Därefter ges individuellt uttitrerad underhållsdos - 20-50 mg varannan till var fjärde vecka - så länge effekt ses eller tills patienten är i säker remission.

### **Guld - peroralt**

#### *Klinisk effekt*

Peroralt guld minskar sjukdomsaktiviteten i jämförbar utsträckning med klorokin/hydroxyklorokin, men är ej så effektivt som injicerbart guld, metotrexat eller sulfasalazin. Anslagstiden är lång, 3-6 månader. Effekten avtar ofta med behandlingstiden.

#### *Biverkningar*

Biverkningarna är få. Mest frekvent förekommande är gastrointestinala biverkningar såsom diarré. Proteinuri och blodbiverkningar kan förekomma. Biverkningarna förefaller dosrelaterade.

#### *Värdering och plats i terapin*

Bäst effekt är visad vid tidig behandling av mindre aggressiv artritisk sjukdom.

#### *Kontraindikationer*

Bristfällig dokumentation föreligger om effekter under graviditet, men utsättande av läkemedlet rekommenderas.

#### *Dosering*

Rekommenderad dos är 6 mg per dag.

### **Klorokin och hydroxyklorokin**

#### *Klinisk effekt*

Läkemedlen hämmar sjukdomsaktiviteten. Den kliniska effekten kan dröja 3-6 månader. Vid jämförelse i metaanalys har klorokinfosfat visats vara effektivare än hydroxyklorokin. Effekten av klorokinpreparat är dock inte lika bra som med injicerbart guld, metotrexat, d-penicillamin och sulfasalazin.

#### *Biverkningar*

Gastrointestinala biverkningar är vanliga. Dermatologiska och neurologiska biverkningar förekommer. Irreversibla retinopatier är företrädesvis beskrivna för klorokinfosfat och är ovanliga vid hydroxyklorokin om rekommenderade dygnsdoser följs. I aktuell medicinsk litteratur har därför behovet av regelbundna rutinmässiga ögonkontroller vid hydroxyklorokinbehandling ifrågasatts.

Definitiv enighet om behovet finns inte, men kontroller är motiverade vid klorokinfosfatbehandling liksom vid hydroxyklorokinbehandling av patienter med riskfaktorer.

#### *Värdering och plats i terapin*

Rekommenderas vid mildare former av reumatoid artrit. Hydroxyklorokin har mindre biverkningar men klorokinfosfat har eventuellt bättre effekt. Kan användas i kombinationsterapi tillsammans med andra DMARD.

#### *Kontraindikationer*

Patienter med ögonsjukdom eller nedsatt hörsel bör ej behandlas med klorokinfosfat eller hydroxyklorokin. Försiktighet bör iaktas vid nedsatt lever- och njurfunktion. Behandling med klorokinfosfat/hydroxyklorokin bör undvikas under graviditet.

#### *Dosering*

Klorokinfosfatdosen bör ej överstiga 3,5-4 mg/kg/ dygn och för hydroxyklorokin 6-6,5 mg/kg/dygn. Dygnsdosen bör hållas så låg som möjligt, eftersom biverkningsrisken är mer korrelerad till dygnsdos än till den dos patienten totalt erhållit av preparatet.

### **Metotrexat**

#### *Klinisk effekt*

Metotrexat (MTX) dämpar den inflammatoriska sjukdomsaktiviteten vid RA. Klinisk effekt ses redan inom fyra till sex veckor. Vid jämförelser med andra DMARD - med undantag för auranofin och klorokin som har sämre effekt - är effekten likvärdig. Effekten är i allmänhet bestående under flera år. Vid utsättning finns risk för uppblossande sjukdom.

#### *Biverkningar*

Gastrointestinala biverkningar (illamående, stomatit) och leverpåverkan i form av transaminasstegring är vanligt förekommande, liksom alopeci. Mindre vanliga men allvarigare biverkningar är benmärgspåverkan, lungtoxicitet, leverfibros och aggraving av nodulos.

Risken för gastrointestinala biverkningar och sannolikt benmärgspåverkan minskar påtagligt av folsyraprofylax, utan att den antireumatiska effekten går förlorad. Trimetoprim kan öka risken för hematologisk toxicitet.

#### *Värdering och plats i terapin*

Metotrexat är lika effektivt som, eller effektivare än, övriga DMARD och tolereras bättre. Medlet är därför ett förstahandsmedel vid aktiv RA och kan också användas vid kombinationsbehandling.

#### *Kontraindikationer*

Njurinsufficiens och leverskada, benmärgsskada, högt alkoholintag, vissa lungsjukdomar, svåra infektioner och graviditet.

#### *Dosering*

Initialt 7,5 mg oralt en gång per vecka, lägre dos till äldre och patienter med nedsatt njurfunktion. Dostitrering upp till 25 mg oralt en gång per vecka utifrån terapeutiskt svar. Som alternativ kan metotrexat ges parenteralt i samma dos. Folsyra ges i dosen 1 mg per dygn, alternativt 5 mg två till tre gånger per vecka. Folsyra bör undvikas den dag metotrexat ges.

### **d-Penicillamin**

#### *Klinisk effekt*

Effekt på sjukdomsaktiviteten liknar den som ses med parenteralt guld, metotrexat och sulfasalazin. Effekten ses i regel efter 2-4 månader. d-Penicillamin användes numera sällan i klinisk praxis och då först när andra DMARD prövats.

### *Biverkningar*

Dessa är tämligen vanliga och kan förekomma såväl tidigt som senare under behandlingen; särskilt njur- och blodbiverkningar kan vara allvarliga och medföra läkemedlets utsättande. Övergående smakstörningar är vanliga. Risk finns för utveckling av autoimmuna tillstånd såsom Goodpastures syndrom och myasthenia gravis.

### *Värdering och plats i terapin*

Är ett alternativ när andra DMARD ej kan användas.

### *Kontraindikationer*

Graviditet. Känd penicillinallergi.

### *Dosering*

Penicillamin är chelatbindare och binder metaller i exempelvis födan, varför medlet bör intagas på tom mage. Initialdos är 125 mg/dag med successiv ökning under 4-8 veckor till 250-500 mg/dag. I enstaka fall till 750 mg/dag. Varannandagsbehandling synes vara lika effektiv.

### **Reumacon**

Reumacon är ett podofyllotoxinderivat som endast kan förskrivas på licens. För närvarande saknas dokumentation som möjliggör bedömning av dess plats i terapin.

### **Sulfasalazin**

#### *Klinisk effekt*

Sulfasalazin minskar såväl subjektiva som objektiva inflammatoriska symtom vid RA. Effekten, som kommer inom 8-12 veckor, är jämförbar med den av injicerbart guld, metotrexat och d-penicillamin. Efter några års behandling kan effekten avta.

#### *Biverkningar*

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, vilka ofta är övergående. Mukokutana biverkningar, ibland allvarliga, är också vanliga. Hematologiska biverkningar kan vara av allvarlig art. Dessa kommer oftast under de första tre månaderna. CNS-symtom (särskilt huvudvärk) är vanliga i början av behandlingen. Sulfasalazin kan i sällsynta fall framkalla immunologiska syndrom, såsom SLE-liknande tillstånd. Hos män kan reversibel infertilitet uppkomma.

#### *Värdering och plats i terapin*

Den kliniska effekten är jämförbar med den av injicerbart guld, metotrexat och d-penicillamin. Medlet tolereras inte fullt så väl som metotrexat. Sulfasalazin tillhör förstahandsmedlen vid RA och kan användas vid kombinationsbehandling.

#### *Kontraindikationer*

Överkänslighet mot sulfonamider och salicylater. Akut intermittent porfyri.

#### *Dosering*

Initialdos är 0,5 g två gånger dagligen. Upptrappning till 2 g inom två till fyra veckor. Om effekt ej ses inom tre månader kan dosen ökas till 3 g/dag.

### **Kombinationsbehandling**

Nuvarande kunskap indikerar att patienter med terapivikt vid monoterapi med DMARD bör bli föremål för kombinationsbehandling då en mer aggressiv behandling krävs för att minska inflammationen och hindra eller minska irreversibel leddskada och funktionsnedsättning. Kombinationer som innefattar sulfasalazin, metotrexat, hydroxyklorokin och prednisolon förefaller mest väldokumenterade. Ett annat alternativ är ciklosporin i kombination med metotrexat.

## Läkemedelsbehandling av patienter med RA och särskilda riskfaktorer

### Behandling av äldre patienter (>65 år)

Äldre patienter kan ha åldersbetingade organförändringar som medför ökad risk för biverkningar vid läkemedelsanvändning. Dessa förändringar är inte alltid kliniskt manifesterade, men kan leda till en ökad känslighet för läkemedel. NSAID, DMARD och cytostatika bör inte ges till patienter med kliniskt manifesterad lever- eller njursvikt, inte heller NSAID till patienter med hjärtsvikt.

Vid behandling av äldre ställs större krav på uppföljning av compliance och säkerhet. Uppmärksamhet på möjliga interaktioner med andra läkemedel är nödvändig.

Behandling av RA hos äldre

Läkemedel NSAID)	Ökad biverkningsrisk Ulcer/blödning (morbidity och mortalitet) Renala biverkningar CNS-biverkningar Hjärtsvikt	Kommentar Lägsta effektiva dos ges. Alternativt analgetika för smärtlindring. Ökad risk vid organsvikt (hjärt-, njur-, lever-) eller tidigare ulcussjukdom. Interaktion med många läkemedel.
Kortikosteroider	Osteoporos Hud CNS Kan utlösa/förvärra hypertension och diabetes mellitus	Lägsta effektiva dos ges, företrädesvis tidsbegränsat. Tillskott av kalk och D-vitamin rekommenderas. Alternativt lokalbehandling med intraartikulära kortikosteroider.
DMARD  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciklosporin</li> <li>▪ Guld</li> <li>▪ Klorokin/hydroxyklorokin</li> <li>▪ Penicillamin</li> <li>▪ Salazopyrin</li> </ul> Cytostatika  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azatioprin</li> <li>▪ Cyklofosfamid</li> <li>▪ Klorambucil</li> <li>▪ Metotrexat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefropati</li> <li>▪ Aurotiomalat: blod- och njurbiverkningar</li> <li>▪ Retinopati?</li> <li>▪ Hud, smak</li> <li>▪ Illamående, kräkning</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inte tillräckligt undersökt</li> <li>▪ Inte undersökt</li> <li>▪ Inte undersökt</li> <li>▪ Hematologiska, gastrointestinala, pulmonella</li> </ul>	<p>Auranofin och salazopyrin förknippat med minst risk. Klorokin kräver ögonkontroll. Ciklosporin - begränsad dokumentation</p> <p>Metotrexat ges i lägsta effektiva dos. Ökad toxicitet vid reducerad njurfunktion. Interaktion ses med många andra läkemedel. Cyklofosfamid och klorambucil kan användas i undantagsfall.</p>

Adekvat antikonception är en förutsättning för cytostatikabehandling av kvinnor i fertil ålder.

NSAID bör ej ges under sista trimestern. Hydroxyklorokin och sulfasalazin kan ges under graviditet, övriga DMARD ska utsättas. Cytostatiska läkemedel ska ej användas under graviditet, med undantag för azatioprin som kan ges på vissa stränga indikationer.

Enligt praxis rekommenderas utsättande av MTX tre månader före konception för män, en menscykel för kvinnor. Rekommendationen för män är ej vetenskapligt underbyggd. Adekvat antikonception är en förutsättning för cytostatikabehandling av kvinnor i fertil ålder. Vid graviditet hos tidigare metotrexatbehandlad kvinna (analogt med de generella riktlinjer som gäller i Sverige) skall folatsupplementering (dosering 5 mg x 1) ges under hela graviditeten för att minska risken för neuralrörsdefekter hos barnet.

### Behandling under graviditet och amning

Antireumatiska läkemedel under graviditet

Läkemedel	Användning under graviditet
NSAID inkl acetylsalicylsyra	Alla NSAID bör seponeras sista trimestern. Biverkningar hos fostret inklusive påverkan på njurfunktionen och konstriktion av ductus arteriosus är ofta reversibelt vid seponering av NSAID.
Kortikosteroider	Kan ges under graviditet, i form av prednisolon. Övriga preparat olämpliga
DMARD <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ciklosporin</li><li>▪ Guld</li><li>▪ Hydroxyklorokin</li><li>▪ Klorokinofosfat</li><li>▪ Penicillamin</li><li>▪ Sulfasalazin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kan ges på sträng indikation</li><li>▪ Bör ej ges under graviditet</li><li>▪ Kan ges på sträng indikation</li><li>▪ Kan ges som fortsatt behandling på sträng indikation</li><li>▪ Bör ej ges under graviditet</li><li>▪ Kan ges under graviditet</li></ul>
Cytostatika <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Azatioprin</li><li>▪ Cyclofosfamid</li><li>▪ Klorambucil</li><li>▪ Metotrexat</li></ul>	Azatioprin kan ges på sträng indikation. Övriga cytostatika bör sättas ut minst 3 månader före planerad graviditet, för metotrexat 1 menscykel.

## Amning

### Antireumatiska läkemedel under amning

Läkemedel	Användning under amning
NSAID	Vissa NSAID kan ges, följ rekommendationerna i FASS.
Kortikosteroider	Prednisolon och prednison i doser <20 mg kan ges.
DMARD	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ciklosporin</li><li>▪ Guld</li><li>▪ Hydroxyklorokin</li><li>▪ Klorokinfosfat</li><li>▪ Penicillamin</li><li>▪ Sulfasalazin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kontraindicerat</li><li>▪ Kan ges på sträng indikation</li><li>▪ Kan ges</li><li>▪ Kan ges</li><li>▪ Kontraindicerat</li><li>▪ Kan ges</li></ul>
Cytostatika	
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Azatioprin</li><li>▪ Cyclofosamid</li><li>▪ Klorambucil</li><li>▪ Metotrexat</li></ul>	Alla cytotatika är kontraindicerat under amning.

### Andra risksituationer vid behandling av patienter med RA

Exempel på behandlingssituationer som kräver särskild uppmärksamhet vad gäller pågående medicinering av patienter med reumatoid artrit är i anslutning till operation, vid infektioner och osteoporos.

De vanligaste kirurgiska ingreppen hos patienter med RA är protesoperationer, men även mindre ingrepp som synovektomier och artrodeser, liksom allmänkirurgiska ingrepp, förekommer. I samband med detta kan ändrad dosering och utsättande av såväl NSAID, steroider som DMARD behöva övervägas. Eventuella medicinändringar bör planeras i god tid före operationen och beslutas i samråd mellan operatör och behandlingsansvarig reumatolog. Såväl grundsjukdomen som pågående medicinering kan öka RA-patientens infektionskänslighet. Om patienten drabbas av behandlingskrävande infektion bör antibiotikaval, liksom justering av eventuell immunmodulerande behandling, diskuteras med patientens reumatolog, infektionsläkare och - om patienten har ledprotes - med ortoped. Patienten bör snabbt remitteras för dessa åtgärder.

Osteoporos kan framhållas som en mycket vanlig och oftast behandlingskrävande komplikation/riskfaktor hos patienter med reumatoid artrit. Utredning och behandling (se ovan) av osteoporos bör sålunda alltid övervägas och relateras till annan pågående behandling.

RA-patienter som i första hand bör osteoporosutredas är:

1. Patienter med fragilitetsfraktur
2. Peri- och postmenopausala kvinnor
3. Patienter med kortisonbehandling under lång tid och/eller med höga doser

Behandlingen av osteoporos vid RA ska utgöras av optimal behandling av den inflammatoriska grundsjukdomen, inklusive funktionsförbättrande åtgärder för att minska frakturens risk. Antiresorptiv medicinering, förutom adekvat kalcium (1 g/dag)- och D-vitaminintag (400-800 IU/dag), rekommenderas. Östrogen är förstahandspreparat för postmenopausala kvinnor. Till kvinnor som inte kan eller vill ha östrogenbehandling och till män med fragilitetsfraktur föreslås bisfosfonater, liksom till patienter med låg bentäthet och flera riskfaktorer för osteoporosutveckling. Den antiresorptiva behandlingen bör om möjligt utvärderas med upprepade bentäthetsmätningar.

### **Behandling av barn**

Farmakoterapi av patienter med juvenil reumatoid artrit bör individualiseras, då gruppen är heterogen, och i de flesta fall krävs samarbete mellan pediater och reumatolog. Farmakoterapi bör sättas in i en helhet där föräldrar, skola/förskola och reumateam med sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator ingår. Vad beträffar läkemedel är NSAID - oftast i kombination med intraartikulära kortikosteroider - förstahandsmedel. Hos ett stort antal patienter är tillägg av sjukdomsmodifierande läkemedel nödvändigt.

## **Uppföljning av behandlingseffekt och säkerhet**

### **Utvärdering av behandlingseffekt**

Patienter med RA som behandlas med sjukdomsmodifierande läkemedel bör följas upp på ett systematiskt sätt. Detta är viktigt bland annat för att man ska kunna värdera i vilken grad uppsatta behandlingsmål uppnås och löpande kunna väga risk mot nytta vid farmakoterapi med betydande potentiella biverkningsrisker. Målen bör vara strukturerade och tydliga för att möjliggöra en adekvat utvärdering, exempelvis enligt tabellen nedan. Denna uppföljning ger också möjlighet att sammanställa behandlingsresultat och vid behov ompröva gällande klinisk praxis.

Det är önskvärt att uppföljningen samordnas regionalt/nationellt. I Sverige har Svensk Reumatologisk Förening tagit initiativ till uppbyggnad av ett nationellt kvalitetsregister, Svenska Reumatoid Artrit-Registret. I Appendix 1 presenteras detta och detaljer angående genomförande av uppföljning enligt registrets principer.

### **Mål för behandlingen**

Inflammationskontroll  
Smärtlindring  
Funktionsförbättring  
Hindra utveckling av strukturell vävnadsskada  
Förbättra livskvalitet  
Minska morbiditet/mortalitet

Det finns ett antal mätvariabler kring vilka internationellt konsensus föreligger. Ett exempel är EULARs (European League Against Rheumatism) enligt nedan.

## Utvärderingsvariabler enligt EULAR

- Antal svullna leder (28 leder)
- Antal ömma leder (28 leder)
- Ledsmärta (Visuell analogskala, VAS)
- Patientens allmänna skattning (VAS)
- Läkarens allmänna skattning (VAS)
- Funktionsbedömning (Health Assessment Questionnaire, HAQ)
- Akut-fasreaktanter (SR, CRP)
- Röntgenevaluering (exempelvis enligt Larsen), t ex vid tiden 0; 6; 12; 24 månader och därefter enligt klinisk bedömning

I praktisk klinisk verksamhet kan ett urval av utvärderingsvariablerna användas, förslagsvis antal svullna leder (28 leder), ledsmärta (VAS), funktionsbedömning (HAQ), akut-fasreaktanter samt röntgenevaluering. Uppföljning av livskvalitet kan ske med validerade mätinstrument, exempelvis short-form 36 Questionnaire (SF-36) och Sickness Impact Profile (SIP), men användbarheten i klinisk praxis är tveksam i nuläget. Efter tre och sex månaders farmakoterapi bör standardiserad uppföljning göras och jämföras med utgångsvärdena. Detta ligger till grund för beslut om fortsatt och eventuellt ändrad farmakoterapi.

Särskilda internationella responskriterier har tagits fram av den amerikanska reumatologorganisationen (ACR 20) och av europeiska reumatologer (Disease Activity Score, DAS) för att värdera behandlingseffekt hos enskilda patienter. Dessa är i första hand användbara vid utvärdering inom ramen för klinisk prövning.

### Säkerhetsuppföljning

Rekommendationer angående säkerhetsuppföljning med kontrollprover finns utarbetade av Svensk Reumatologisk Förening. Dessa rekommendationer är att betrakta som minimikrav. Misstanke om biverkan, interaktion eller uppträdande interkurrent sjukdom kan motivera utvidgad provtagning. Rekommendationerna framgår av Appendix 2. Specialistföreningen ansvarar för att dessa rekommendationer uppdateras fortlöpande.

## Appendix 1

### Svenska Reumatoid Artrit-registret

(Utdrag ur Nationella Kvalitetsregistret inom hälso- och sjukvården 96/97, Socialstyrelsen)

#### Bakgrund och syfte

Reumatoid Artrit (RA) utgör sjukvårdsmässigt ett stort problem i Sverige som den mest vanliga inflammatoriska sjukdomen i rörelseorganen, ca 0,5% av befolkningen är drabbad. Sjukdomen har visats ha en betydligt sämre prognos än tidigare känt, med en hög mortalitet och grava handikapp efter 15 års sjukdom. Även tidigt kan sjukdomen ha svåra konsekvenser med bortfall av arbetsförmågan hos en tredjedel av patienterna redan två år efter debuten, trots behandling.

Syftet med registret är att förbättra omhändertagandet av patienter med reumatoid artrit genom ett enhetligt, rikstäckande system för uppföljning av sjukdomsutveckling och behandlingsresultat. De frågeställningar som skall besvaras är sjukdomens karaktär tidigt i förloppet, uppföljning av prognos på kort och lång sikt särskilt med hänsyn till arbetsförmåga och mortalitet liksom effekten av tidig intervention med olika behandlingsprinciper. Den förväntade kunskapen från registerstudier kan omsättas i förbättrade eller nya behandlingsmetoder, såväl farmakologiskt för inflammationsdämpning och smärtlindring som metoder för rehabilitering och bidra till att minska tidig utslagning från arbetslivet.

De uppgifter som registreras är bl a hereditet, social bakgrund, arbetssituation, omgivningsfaktorer, tidigare sjukdomar och behandlingar samt sjukdomsspecifika karaktäristika ingående i de diagnostiska kriterierna. De variabler som kommer att följas upp vid tre, sex, nio, tolv, 18 och 24 månader och sedan årligen är: SR, CR, antalet ömma och svullna leder enligt 28 ledsindex, läkarens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten, patientens bedömning av smärtan och hälsotillståndet mätt med VAS-skala, patientens funktion enligt Health Assessment Questionnaire och arbetsförmåga, röntgenologisk utveckling av skelettdestruktion. Medicinering med analgetika, antiinflammatorika, kortisoninjektioner och antireumatika, orsak till byte eller utsättning av antireumatika. Behandlingsinsatser med exempelvis kirurgi, fysioterapi, arbetsterapi etc.

#### Kriterier för inklusion

Alla nydebuterade polyartriter, som uppfyller internationella kriterier för reumatoid artrit inom ett år från symtomens början inkluderas om patienten är äldre än 16 år. Samarbete med primärvården inom varje ansluten reumatologenhets upptagningsområde uppmuntras såväl lokalt som centralt med sikte på att fånga upp samtliga insjuknade patienter med RA.

#### Deltagande enheter

32 enheter, vilket motsvarar ca sex miljoner i befolkningsunderlag.

#### Startår

1996-07-01. Under uppbyggnad.

## **Registerhållare**

Staffan Lindblad, Reumatologiska kliniken,  
Karolinska sjukhuset, 171 76 STOCKHOLM.  
Tfn 08/51 77 00 00, Fax 08/51 77 30 80.  
E-Mail: sli@rheum.ks.se

## **Huvudman - registeransvarig**

Stockholms läns landsting

## Appendix 2

### Säkerhetsprover vid antireumatisk farmakoterapi

(Rekommendationer antagna vid Svensk Reumatologisk Förenings vårmöte den 98 05 08)

Medicin	Startprov						Kontroll				
	blod	lever	njurar	urin	annat	intervall	blod	lever	njurar	urin	annat
Azatioprin	√	√	√	√		0-3 mån 14 dag 3-6 mån 1mån 6 mån-2 mån	√ √ √	√ √ √			
Klorokin *	√	√	√	√	ögon >40	ögon 1/år					
Leukeran	√	√	√	√	B-cell=diff	0-3 mån 7 dag 3 mån minst 1 mån	√ √	√ √			
Metotrexat	√	√	√	√	lungrtg.	0-3 mån 14 dag 3-6 mån 1 mån 6 mån minst 2 mån + var 6 mån	√ √ √	√ √ √	√		
Myocrisin	√	√	√	√		Före injektion	√			√	
Penicillamin	√	√	√	√		0-3 mån 14 dag 3 mån 3 mån	√ √			√ √	
(Proresid)**						0-6 mån 3 mån 6 mån 3 mån	√ √	√ √	√ √		
Reumacon	√	√	√	√	B-cell	0-6 mån 1 mån	√				
Ridaura	√	√	√	√		0-3 mån 1 mån 3 mån-3 mån	√ √			√ √	
Salazopyrin	√	√	√	√		0-3 mån 14 dag 3 mån 3 mån	√ √	√ √			
Sandimmun	√	√	√	√	***	0-3 mån 14 dag 3 mån-1 mån + var 6 mån	√ √	√ √	√ √	√	BP BP

I. Sendoxan	√	√	√	√	B-cell=diff	0, 7, 14 dag	√	√	√	√	
T. Sendoxan	√	√	√	√	B-cell=diff	0-3 mån 7-14 dag 3 mån minst 1 mån	√	√		√	dos↑

#### Förkortningar:

**Blod** = Hb, LPK, TPK **Lever** = Alat (Asat); Startprover dessutom Bil, ALP, Asat & Alat **Njure** = kreatinin **Urin** = Urinsticka **BP** = blodtryck

\*) Man kan överväga att slopa ögonkontroll vid Hydroxyklorokin (Plaquenil) behandling se Br J Rheum (1997) 36, 599-601.

\*\*) Enligt tillverkarens rekommendationer för Reumacon frånsatt att de dessutom föreslår B-cell (diff).

\*\*\*) Kreatinin x 3, BP x 2; Vid behov också bestämning av den glomerulära filtrationen.

**Referenser:** ACR-guidelines i Arthritis&Rheum vol 39, 723-731, 1996; Norska reumatologföreningens metodbok; Wijnands & van Riel, Drug safety vol 13, p 219-227, 1995. FASS. Våra egna kliniska erfarenheter när vi avviker från dessa!

**Observandum:** Den rekommenderade provtagningen är minimiprover för att undvika allvarliga biverkningar och inte för att följa patientens sjukdom. Det förutsätts att patienten regelbundet har läkarbesök med utvidgad provtagning för att följa sjukdomsförloppet. Utglesade läkarbesök kan kräva utvidgad provtagning jämfört med förslaget.

#### Arbetsgruppen för LARM-prover inom Svensk Reumatologförening

Dr Lars Cöster, Reumatologklin Universitets-  
sjukhuset, 581 85 Linköping.

Dr Jan-Erik Efverström, Reumatologdisp.

Tegnérgatan 34, 113 59 Stockholm

Dr Marie Vallgård, Reumatologkliniken, RSÖ, 701 85 Örebro Ö

## Deltagarförteckning

### Behandling av reumatoid artrit

**Dr Jane Ahlqvist-Rastad**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Professor Björn Beermann**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Cand pharm Lise Borgen Carlson**

Statens legemiddelkontroll  
Sven Oftedals vei 6  
N-0950 Oslo

**Info sekr Christina Brandt**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Allm praktiker Mette Brekke**

Universitetet i Oslo  
Seksjon for allmenntidmedisin  
Postboks 1130, Blindern  
N-0317 Oslo

**Professor Odd Brørs**

Klinisk kjemisk avd  
Ullevål sykehus  
N-0407 Oslo

**Docent Nils Feltelius**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Dr Cecilia Forslund**

Klin farm avd  
Huddinge sjukhus  
141 86 Huddinge

**Utredningsleder Alice Frøyshov**

Statens legemiddelkontroll  
Sven Oftedals vei 6  
N-0950 Oslo

**Professor Øystein Førre**

Revmatismesykehuset  
Akersbakken 27  
N-0172 Oslo

**Dr Eva-Lena Gannedahl**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Overlege Anne Glennås**

Revmatologisk avd  
Diakonhjemmetsykehus  
Postboks 23 Vinderen  
N-0319 Oslo

**Docent Ingiäld Hafström**

Reumatologiska kliniken R 92  
Huddinge sjukhus  
141 86 Huddinge

**Distriktsläkare Annika Hässler**

Allmänmed enheten  
Borgmästarvillan  
Karolinska sjukhuset  
171 76 Stockholm

**Docent Lennart Jacobsson**

Reumasektionen  
Universitetssjukhuset  
205 02 Malmö

**Overlege Villy Johnsen**

Vest-Agder Sentralsykehus  
N-4604 Kristiansand

**Overlege Anne Grimstvedt Kvalvik**

Haugesund Sanitets-forenings Revmatismesykehus  
Karmsundsgaten 134  
N-5500 Haugesund

**Professor Tore K Kvien**

Revmatologisk avd  
Diakonhjemmet sykehus  
Boks 23  
Vinderen  
N-0319 Oslo

**Professor Marjatta Leirisalo-Repo**

Department of medicine  
University of Helsinki  
FIN-00290 Helsinki

**Dr Staffan Lindblad**

Reumatologkliniken  
Karolinska sjukhuset  
171 76 Stockholm

**Allm praktikere Hans-Peter Madsbu**

Elverum legesenter  
Postboks 173  
N-2401 Elverum

**Professor Gudmund Marhaug**

Barneklubben  
Regionssykehuset i Trondheim  
Olav Kyrres gt. 17  
N-7006 Trondheim

**Docent Ola Nived**

Reumatologkliniken  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund

**Dr Britt-Marie Nyhäll-Wählin**

Reumatologkliniken  
Lasarettet  
791 82 Falun

**Överläkare Med dr Ingemar Petersson**

Spenshults Reumatiker- och Rehabiliteringssjukhus  
313 92 Oskarström

**Docent Solbritt Rantapää Dahlqvist**

Reumatologkliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

**Konsulent Heidi Reinnel**

Statens legemiddelkontroll  
Sven Oftedals vei 6  
N-0950 Oslo

**Docent Bo Ringertz**

Reumatologkliniken  
Karolinska sjukhuset  
171 76 Stockholm

**Klinikchef Thomas Skogh**

Reumakliniken Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

**Öl Marie Vallgård**

Reumatologkliniken  
Regionsjukhuset  
701 85 Örebro

**Docent Ellen Vinge**

Avd för klinisk farmakologi  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund

**Hudlege Atle Wærsted**

Højbjerggårdsvej 22  
DK-2840 Holte

**Docent Qun-Ying Yue**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala