

Leflunomid – et nytt sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel

Leflunomid er det første spesifikke antirevmatiske legemiddel (såkalt DMARD) som er registrert i Norge på over ti år. Legemidlet er spesielt utviklet for behandling av revmatoid artritt, men indikasjonsområdet innen både revmatiske og andre immunmedierte sykdommer vil muligens kunne utvides, da preparatet har flere immunmodifiserende egenskaper.

Medikamentet er utprøvd i en fase 2-studie og senere i tre store kliniske fase 3-studier med i alt 1 839 pasienter med revmatoid artritt. Alle studiene har hatt en prospektiv og randomisert design. To av fase 3-studiene har vært multinasjonale undersøkelser, og en har vært amerikansk. I fase 3-studiene er leflunomid sammenliknet med placebo, metotreksat og sulfasalazin.

Leflunomid er i en studie som gikk over seks måneder funnet å være like effektivt som sulfasalazin og i to studier over ett år likeverdig eller noe mer effektivt enn metotreksat. Studiene er videreført i til sammen to år og har vist at leflunomid og metotreksat har sammenliknbar effekt. Forekomsten av bivirkninger er ikke vesentlig forskjellig.

Leflunomid vil trolig bli et nyttig medikament i behandlingen av revmatoid artritt, men videre studier og klinisk praksis er nødvendig for å avklare preparatets betydning som et sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel.

Revmatoid artritt er en kronisk inflammatorisk sykdom som fører til betydelig sykdomshet, økt mortalitet, tidlig arbeidsuførhet og mangeårig og hyppig behov for helseressurser (1). Legemidler er grunnleggende i behandlingen av sykdommen. Den tradisjonelle behandlingsstrategien ved revmatoid artritt var en vente-og-se-strategi. Ny kunnskap om sykdommen og bruken av sykdomsmodifiserende legemidler har ført til at denne strategien er endret til en mer aktiv medikamentell behandling, som startes så snart diagnosen er fastslått. Da effekten av

Erik Rødevand*
erodevan@online.no
Revmatologisk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Tore Kristian Kvien
Revmatologisk avdeling
Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo

Villy Johnsen
Revmatologisk avdeling
Vest-Agder Sentralsykehus
4604 Kristiansand S

*Nåværende adresse:
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Rødevand E, Kvien TK, Johnsen V.

Leflunomide – a novel disease modifying anti-rheumatic drug.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3181–4.

Background. Leflunomide is a novel disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) for treatment of rheumatoid arthritis. The agent has been developed for the treatment of rheumatoid arthritis, but its multiple immunomodulatory properties may in the future be of interest in the treatment of other rheumatic and immunological diseases.

Material and methods. Review of the literature in order to present the current relevant clinical documentation of the drug.

Results. The clinical documentation is mainly based on three large, prospective, randomized trials of six months «to two years» duration comparing leflunomide with placebo, sulphasalazine or methotrexate. The efficacy of leflunomide in all trials was superior to placebo and comparable to sulphasalazine and methotrexate. The frequency of adverse events was also comparable to the comparators.

Interpretation. Leflunomide is a safe and efficacious addition to the roster of antirheumatic drugs, but further clinical trials and experience from clinical practice are needed in the evaluation of its place as a disease-modifying agent.

tidligere medikamenter er utilstrekkelig, bivirkningsfrekvensen høy og pasientetterlevelsen lav, er det behov for nye og bedre preparater (2). Leflunomid er et nytt antirevmatisk legemiddel som er velkjent blant spesialister i revmatologi, men det vil være nyttig for alle leger som kommer i kontakt med leddgiktspasienter å kjenne til preparatets egenskaper.

Virkningsmekanisme

Leflunomid er et isoxazolderivat som absorberes raskt ved peroral tilførsel og som i tarmepitel og lever omdannes til en aktiv metabolitt etter åpning av isoxazolringen. Preparatet hemmer enzymet dihydro-orotatdehydrogenase (DHODH), som er et nøkkelenzym i pyrimidinsyntesen. Dette fører til nedsatt DNA- og RNA-syntese og reversibel nedsatt proliferasjonsevne av både B- og T-lymfocytter, men spesielt T-lymfocytter, som spiller en viktig rolle i patogenesen ved revmatoid artritt. Leflunomid tåler også sin immunosuppressive virkning ved å nedsette produksjonen av antistoffer. Genekspresjonen av nukleære faktorer blir også nedsatt, noe som fører til redusert produksjon av cytokiner, f.eks. tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og interleukin-1, som er viktige cytokiner i patogenesen og utviklingen av leddstruksjonene ved revmatoid artritt (3–5).

Farmakokinetikk

Den intestinale absorpsjonen er god, og varierer mellom 80 % og 95 %. Leflunomid omdannes hurtig og nærmest fullstendig i lever og tarm til én primær aktiv og flere mindre vesentlige metabolitter. Den aktive metabolitten er svært proteinbundet (albumin), og halveringstiden er omtrent 15 dager. Medikamentet utskilles i lik grad i nyrene og gallen og har et enterohepatisk kretsløp (4). Farmakokinetikken er lineær i doseintervallet 5–25 mg. Ytterligere klinisk effekt kan ikke påregnes utover 25 mg daglig (6, 7).

Klinisk dokumentasjon

Kliniske studier

Den kliniske dokumentasjonen av leflunomid bygger på en randomisert og placebo-kontrollert fase 2-studie og tre randomiserte

og blindede fase 3-studier med til sammen over 2000 pasienter. Lengden på studiene har variert fra seks til 12 måneder, men alle fase 3-studiene er videreført som randomiserte studier i 24 måneder. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet ved inklusjon var 4–8 år, slik at effekten kunne bedømmes hos pasienter med både kort og lang sykdomsvarighet. I fase 3-studiene har man sammenliknet effekten av leflunomid, metotreksat, sulfasalazin og placebo (6, 8–10).

Effektvurdering

Behandlingseffekten i studiene ble primært bedømt ved kliniske variabler som antall hovne og ømme ledd, morgenstivhet, pasientens vurdering av smerte (VAS-skala), pasientens selvvalgte funksjonsevne (Health Assessment Questionnaire, HAQ), pasientens og legens vurdering av sykdomsaktiviteten, endring i CRP og senkningreaksjonen. Resultatene ble rapportert som endringer i de enkelte variablene, men også sammenfattet i de såkalte ACR (American College of Rheumatology)-responskriteriene (tab 1). Resultatene angis som en prosentvis bedring i kliniske variabler og oppgis som henholdsvis ACR 20 (20% bedring), ACR 50 (50% bedring) og ACR 70 (70% bedring) (11). ACR 20-respons tilsvarende en moderat, men relevant klinisk effekt. Røntgenundersøkelser på forhåndsbestemte tidspunkter ble utført for å måle effekten på strukturelle leddforandringer (6, 8–10).

Studieresultater

I en åpen randomisert fase 2-studie over seks måneder med i alt 402 pasienter sammenliknet man leflunomid i dosering 5 mg, 10 mg og 25 mg med placebo. Pasientene som brukte 10 mg og 25 mg leflunomid daglig, hadde signifikant bedre effekt enn placebo-gruppen. Effekten i placebo-gruppen og 5 mg-gruppen var den samme. Resultatene viste et klart dose-respons-forhold. 31% av pasientene i placebo-gruppen og 5 mg-gruppen oppnådde en såkalt ACR 20-respons. I gruppen som brukte 25 mg daglig, var det 60% ACR 20-respondere, men det ble også registrert flere bivirkninger. Av 402 pasienter måtte 23 (5,7%) avbryte studien på

Tabell 1 American College of Rheumatologys (ACR) responskriterier for kliniske studier ved revmatoid artritt (11)

Kriterier	Variabler
Obligate kriterier ¹	Antall ømme ledd Antall hovne ledd
Tilleggs-kriterier ¹	Pasientens generelle vurdering Legens generelle vurdering Smerteintensitet HAQ-skåre ² Senkningsreaksjonen eller CRP

¹ ACR 20-respons krever 20% bedring i begge obligate variabler og i tre av fem tilleggskriterier

² Health Assessment Questionnaire – måleinstrument for fysisk funksjon ved revmatiske sykdommer

grunn av bivirkninger. De fleste brukte 25 mg daglig (6). Resultatene førte til at anbefalt maksimal dose for videre studier ble 20 mg daglig.

Tre store fase 3-studier, to multinasjonale og en amerikansk, er gjennomført. Alle er prospektive, randomiserte dobbeltblinde multisenterundersøkelser der man sammenliknet leflunomid 20 mg daglig enten med sulfasalazin 2 g daglig eller metotreksat 7,5–15 mg ukentlig. To av studiene hadde også en placebo-gruppe (8, 10). Alle de tre studiene hadde noenlunde lik design, og randomiseringen i hver studie gav sammenliknbare pasientgrupper.

I alle de tre studiene var effekten på variabler som antall ømme og hovne ledd, CRP, senkning, smerter og morgenstivhet omtrent den samme i leflunomid-gruppene, og effekten var signifikant bedre enn placebo (8–10). Statistisk signifikante forskjeller i favør av metotreksat etter ett års behandling kunne i en multinasjonal studie påvises for flere av disse variablene, men forskjellen forsvant etter to års behandling (9). Effekten på disse variablene var likeverdig for leflunomid og sulfasalazin (8) og for leflunomid

og metotreksat i den nordamerikanske studien (10). Leflunomid har i alle studiene vist raskere innsettende effekt enn sulfasalazin og metotreksat (8–10).

Bedringen i ACR-respons er nokså lik for leflunomid i alle studiene, med en bedring av ACR 20 hos omtrent halvparten av pasientene etter 6–12 måneders behandling. ACR 50-respons ble observert hos ca. 30% av pasientene, og hos en signifikant høyere andel enn i placebo-gruppen. Effekten av leflunomid var numerisk noe bedre enn sulfasalazin (8), men resultatene var noe spridde i forhold til metotreksat, som til nå har vært ansett som det mest effektive legemidlet ved revmatoid artritt (8–10). Den amerikanske studien viste bedre effekt av leflunomid etter ett års behandling (10), mens den multinasjonale studien viste det motsatte (9) med hensyn til andel pasienter som oppnådde behandlingsrespons i henhold til ACR-kriteriene. I sistnevnte studie var imidlertid resultatene likeverdige etter to år (9). Forskjellen i effekt mellom leflunomid og metotreksat i den amerikanske og den multinasjonale studien kan sannsynligvis forklares med at de amerikanske pasientene fikk folat-tilskudd, mens dette ikke var tilfellet i den multinasjonale studien (9, 10). De kliniske effektene er sammenfattet i tabell 2 (12). Manglende effekt førte til at 7–16% av pasientene ikke fullførte studiene (8–10).

Helserelatert livskvalitet og leddforandringer

Livskvalitetsmålinger ved hjelp av HAQ og/eller SF-36 og røntgenologisk vurdering av strukturelle ledddeleggelser har vært viktige resultatmål i fase 3-studiene. I alle studiene gav leflunomid signifikant bedre helsereelatert livskvalitet enn placebo og likeverdig eller bedre livskvalitet enn metotreksat og sulfasalazin. Resultatene for radiologisk påvisbar progrediering av ledddeleggelsene ble vurdert ved hjelp av flere ulike og anerkjente metoder. En metode (Larsens metode) viste at sulfasalazin og leflunomid var mer effektive enn placebo med hensyn til å bremse radiologisk progrediering, men det var ingen sikker forskjell mellom de to legemidlene (8). I en samlet vurdering av radio-

Tabell 2 De viktigste kliniske effekter etter seks og 12 måneders behandling i studiene med leflunomid. Resultatene er angitt som endringer i de enkelte variablene (8–10, 12)

Legemiddel	Reduksjon hovne ledd (%)	Reduksjon ømme ledd (%)	Reduksjon CRP (%)	HAQ-skåre ¹	ACR 20-respondere (%)	Utvikling strukturelle leddforandringer ³
Leflunomid	42–44	48–52	30–55	0,3–0,5	51–56 (65) ²	Reduserer
Metotreksat	42–44	42–48	27–70	0,2–0,5	46–65 (77) ²	Reduserer
Sulfasalazin	40	48	32	0,3	56	Reduserer
Placebo	20	4–18	5–19	0,04–0,1	26–28	Ingen effekt

¹ Endringer på mer enn 0,22 regnes som klinisk relevant

² Andel respondere etter to års behandling er angitt i parentes

³ Ingen signifikant forskjell mellom leflunomid, metotreksat og sulfasalazin

logiske forandringer ved hjelp av Sharps metode ble leflunomid funnet signifikant mer effektiv enn placebo, men ikke signifikant bedre enn sulfasalazin og metotreksat (13).

Bivirkninger

Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler har ofte mange bivirkninger og manglende effekt. Type og forekomst av de viktigste registrerte bivirkninger i kliniske studier med leflunomid er sammenfattet i tabell 3 (8–10, 12). Diaré og kvalme er hyppigst de første ukene, mens håravfallet er mildt og reversibelt. Forhøyede leverenzymverdier forekommer, men er mindre hyppig med leflunomid enn med metotreksat. Under behandling med leflunomid er mild til moderat hypertensjon observert, men i studiene er dette hyppigst hos pasienter under behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller hos pasienter med kjent hypertensjon (9). Det er ikke registrert klinisk relevante forandringer i elektrolytt- eller kreatininnivå. Leukopeni kan forekomme, som ved andre antirevmatiske legemidler. Vekttap, som ble registrert i fase 2-studiene, ble ikke påvist i fase 3-studiene. I de kliniske studiene har det ikke vært dødsfall relatert til leflunomid.

Kombinasjonsbehandling

Kombinasjonsbehandling har de senere årene fått økende omfang ved revmatoid artritt. Foreløpig foreligger det resultater fra en åpen studie over ett år med 30 pasienter der man vurderte effekten av kombinasjonen av metotreksat 10–25 mg ukentlig og leflunomid 10–20 mg daglig. Sammenliknet med metotreksat alene var det ytterligere bedring hos 53% når leflunomid ble gitt i tillegg. Kombinasjonen ble godt tolerert, og det var

Tabell 3 Forekomsten av de hyppigste bivirkningene i prosent ved bruk av leflunomid, metotreksat, sulfasalazin og placebo i randomiserte studier (8–10, 12)

Bivirkning	Leflunomid	Metotreksat	Sulfasalazin	Placebo
Diaré	16–27	7–13	8	4–17
Kvalme	11–12	14–16	14	8–18
Hodepine	6–11	5–12	8	5–8
Utslett	7–11	3–5	9	9
Håravfall	10–16	6–10	5	1–5
Magesmerter	4–7	2–6	5	5–7
Dyspepsi	2–8	6–8	9	9–12
Luftveisinfeksjoner	1–5	1–5	3	3
Leverenzymavvik	5–15	10–16	3	2–3

ingen sikker interaksjon mellom medikamentene. Asymptomatisk økning av leverenzymene var hyppigste bivirkning (14). Nye studier med andre kombinasjoner er allerede igangsett.

Dosering, interaksjoner og forsiktighetsregler

Leflunomid har lang halveringstid. Det er derfor nødvendig med en høyere dose i startfasen for å få rask effekt. Metningsdosen er 100 mg daglig i tre dager, for deretter å fortsette med en vedlikeholdsdose på mellom 10 og 20 mg daglig. Klinisk erfaring tilsier at denne metningsdosen med fordel kan spres over et par uker, det er da mindre risiko for gastrointestinalt ubehag. Det er registrert få interaksjoner med leflunomid, men forsiktighet må utvises med legemidler med sterk proteinbinding eller medikamenter som metaboliseres via cytokrom P450 2C9. Interaksjoner med fenytoin, warfarin, p-piller, orale antidiabetika, ikke-steroid antiinflammato-

riske legemidler eller kortikosteroider er ikke observert (7).

Dyrestudier har ikke påvist mutagene eller karsinogene egenskaper, men potensielle teratogene effekter er påvist hos rotter og kaniner. De viktigste forsiktighetsreglene er sammenfattet i tabell 4. Spesielt bør man være oppmerksom på farene for teratogene skader ved planlagt og inntrådt svangerskap, på grunn av den lange halveringstiden, og ved amming, da leflunomid passerer over i morsmelken. Sikker prevensjon anbefales til kvinner i fertil alder.

En utvaskingsprosedyre kan bli nødvendig ved behov for rask eliminering av leflunomid. Utvaskingsprosedyren fører til raskt fall i serumnivået, og gjennomføres med kolestyramin eller aktivt kull i inntil 11 dager. Ved bruk av kolestyramin gis 8 g tre ganger daglig, alternativt 50 g kull fire ganger daglig. Resultatet bør kontrolleres med plasmakonsentrasjonsmålinger, hvor konsentrasjonen bør ligge under 0,02 mg/l. Der-

Tabell 4 Forsiktighetsregler, potensiell risiko og tiltak ved bruk av leflunomid

Forsiktighetsregler	Potensiell risiko	Tiltak
Kvinner i fertil alder	Føtal toksisitet	Sikker prevensjon
Menn med reproduksjonsønske	Overføring føtal toksisitet	Serumkonsentrasjonsmålinger Utvaskingsprosedyre ¹
Amming	Passerer over i morsmelk	Amming ikke anbefalt
Inntrådt graviditet	Fosterskade	Utvaskingsprosedyre Serumkonsentrasjonsmålinger Vurdere svangerskapsavbrudd
Planlagt graviditet	Fosterskade	Avslutte behandlingen i god tid før konsepsjon Serumkonsentrasjonsmålinger Utvaskingsprosedyre
Forhøyede leverenzymmer ²	Reversibel leverskade	Avbryte behandlingen Vurdere utvaskingsprosedyre
Anemi, leukopeni, trombocytopeni ³	Beinmargssuppresjonssvikt	Avbryte behandlingen Vurdere utvaskingsprosedyre
Hypertensjon ⁴	Forverring av hypertensjon	Streng indikasjonsvurdering Blodtrykkskontroll

¹ Kolestyramin 8 g tre ganger daglig eller aktivt kull 50 g fire ganger daglig i inntil 11 dager

² Verdier 2–3 ganger referanseverdien

³ Klinisk betydningfulle endringer ikke observert i kliniske studier

⁴ Som regel moderat og reversibel

som full utvaskningsprosedyre ikke kan gjennomføres, bør resultatet kontrolleres med en tidligere plasmakonsentrasjonsmåling. Ved graviditetsønske bør til plasmakonsentrasjoner målt med 14 dagers intervall vise verdier under 0,02 mg/l før konsepsjon. I tillegg bør konsepsjonen utsettes minst tre måneder fra det tidspunkt første plasmakonsentrasjon er under 0,02 mg/l. Utvaskningsprosedyren kan påvirke absorpsjonen av medikamenter, spesielt østrogener og progesteroner, slik at annen sikker prevensjon bør anvendes i tilknytning til utvaskingen. Produsenten av leflunomid vil være behjelpelig med å gjennomføre serumkonsentrasjonsmålingene (7).

Leflunomidosen bør reduseres eller seponeres ved vedvarende leverenzymforhøyelse med verdier to til tre ganger referanseverdien, ved infeksjoner og andre alvorlige bivirkninger. Ved alvorlige bivirkninger bør iverksettelse av utvaskningsprosedyren overveies. Ved bytte til lever- og hematotoksiske preparater bør leflunomid ha vært seponert noen uker og utvaskningsprosedyre gjennomført. Preparatet er ikke undersøkt hos barn og er derfor foreløpig kun indisert hos voksne. Ved beinmargssvikt, moderat til alvorlig nyresvikt, nedsatt leverfunksjon, alvorlig hypoproteinemi, alvorlig infeksjonssykdom og immunsvikt, som for eksempel AIDS, er leflunomid kontraindisert (7).

Kontrollrutiner

I likhet med det som gjelder for andre anti-revmatiske legemidler, anbefales regelmessige kontroller ved bruk av leflunomid. Før behandlingsstart bør måling av leverenzymmer, differensialtelling av hvite blodceller og telling av trombocytter utføres. Produsenten anbefaler telling av hvite blodceller og trombocytter hver annen uke og kontroll av leverenzymmer i hvert fall månedlig de første seks månedene, deretter hver åttende uke (7). Da ingen klinisk relevante hematologiske bivirkninger ble rapportert i de kliniske studiene (8–10), kan kontrollrutinene med celledtelling synes for omfattende. Når mer erfaring med preparatet foreligger, bør trolig disse revurderes. Siden nye opplysninger om alvorlige leverbivirkninger er kommet til, er anbefalingene om monitorering av leverenzymmer, leverfunksjon og seponering ved tegn til leveraffeksjon og samtidig bruk av andre levertoksiske medikamenter nylig innskjerpet. Mild hypertensjon kan forekomme, og blodtrykket bør derfor kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandlingen (7).

Konklusjon

Leflunomid er et nytt sykdomsmodifiserende legemiddel med god klinisk dokumentasjon brukt alene i behandlingen av revmatoid artitt. De gjennomførte studiene har dokumentert reduksjon av leddhevelser og leddsmertor og bedret funksjonsevne og helse-relatert livskvalitet. Røntgenundersøkel-

ser tyder på at leflunomid har like god eller bedre effekt enn sulfasalazin og metotreksat på strukturelle skader på bein og brusk. Preparatet har raskt innsettende effekt og en tilfredsstillende bivirkningsprofil. Leflunomid synes å være et likeverdig alternativ til sulfasalazin og metotreksat når det er indikasjon for sykdomsmodifiserende behandling av revmatoid artritt. Den kliniske erfaringen i Norge er ennå begrenset, men preparatet vil bli nyttig i den fremtidige behandlingen av leddgikt.

Alle forfatterne er medlemmer av en nasjonal rådgivningsgruppe for produsenten av leflunomid, Aventis Pharma.

Litteratur

1. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 123–51.
2. Grefslie H, Kvien TK, Toverud EL. Sykdomsmodifiserende legemidler ved reumatoid artritt – behandlingsvarighet og seponeringsårsaker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 958–62.
3. Ruckemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, Hawrylowicz CM, Richards DF, Kirschbaum B et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymfocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998; 273: 21682–91.
4. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1999; 93: 198–208.
5. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 841–9.
6. Mladenovic V, Domljan Z, Roman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595–603.
7. Preparatomtale Arava. Statens legemiddelkontroll 2000; 3: 13–8.
8. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial. *Lancet* 1999; 353: 259–66.
9. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655–65.
10. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 242–50.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727–35.
12. Smolen JS, Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 48–56.
13. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Fridrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 43: 495–505.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrel M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–8. ○

Annonsse