

WYDAWCA

Termedia sp. z o.o.
Wydawnictwo Medyczne

PREZES ZARZĄDU REDAKTOR NACZELNY WYDAWNICTWA

Janusz Michalak

DYREKTOR WYDAWNICTWA

Andrzej Kordas

REDAKTOR PROWADZĄCY

Mariusz Bryl

ADRES WYDAWNICTWA

Termedia sp. z o.o.
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
<http://www.termedia.pl>

REDAKCJA

tel. +48 61 822 77 81 wew. 505
e-mail: termedia@termedia.pl

BIURO W WARSZAWIE

tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail:
biuro.warszawa@termedia.pl

SEKRETARIAT REDAKCJI

tel. +48 61 822 77 81 wew. 600
e-mail: sekretariat@termedia.pl

DZIAŁ MARKETINGU I REKLAMY

tel. +48 61 822 77 81 wew. 500
e-mail: marketing@termedia.pl

DYSTRYBUCJA I PRENUMERATA

tel. +48 61 656 22 02
tel./faks +48 61 656 22 00
e-mail: prenumerata@termedia.pl

Studio Graficzne

tel. +48 61 822 77 81 wew. 704
e-mail: studio@termedia.pl

OPRACOWANIE GRAFICZNE

studio termedia

Wydawca eReumatologia News
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych
w eReumatologia News
odpowiadają reklamodawcy.
Reklamy leków wydawanych na receptę
są skierowane tylko do lekarzy,
którzy posiadają niezbędne uprawnienia
do ich przepisywania.

eReumatologiaNews

PISMO PORTALU eReumatologia.pl

spis treści

Zasadność stosowania leflunomidu w terapii chorób reumatycznych

3

Józef Gawęda

ZASADNOŚĆ STOSOWANIA LEFLUNOMIDU W TERAPII CHOROÓB REUMATYCZNYCH

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii, Szpital Specjalistyczny św. Łukasza w Końskich

Leflunomid zaliczany jest do grupy leków antyreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drug* – DMARD). Jest to preparat podawany w formie proleku, jako pochodna izoksazolowa. Po wchłonięciu w ścianie jelita jest przekształcany do formy aktywnej (metabolizm odbywa się w ścianie jelita i wątrobie), która w przeszło 99% wiąże się z białkami osocza (przede wszystkim z albuminą), dzięki czemu czas półtrwania w osoczu jest długi i wynosi przeważnie 15 dni (zakres od 5 do 40 dni). Istnieje możliwość bardzo szybkiego usunięcia formy aktywnej leflunomidu (np. w przypadku przedawkowania) wraz z kwasami żółciowymi poprzez podanie kolestyraminy (cholestyraminy).

Leflunomid zaliczany jest do selektywnych leków immunosupresyjnych. Mechanizm działania tego preparatu polega na inhibicji syntezy pirymidyn poprzez odwracalne blokowanie dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). W konsekwencji dochodzi do zahamowania proliferacji limfocytów T i B (ich proliferacja jest ściśle zależna od syntezy pirymidyn). Leflunomid działa też przeciwzapalnie poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2), a także zaburza sygnalizację międzykomórkową związaną z procesem immunologicznym [1, 2]. W tkance maziowej stawu leflunomid zmniejszał liczbę makrofagów i poziom cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 oraz metaloproteinaz. Redukcji ulegała także ilość neutrofilii. Obniżał się poziom interleukin (IL)-6 i IL-10 [1]. Leflunomid zmniejszał stężenie chemokin prozapalnych w surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [3]. Hamował także destrukcję kości poprzez blokowanie kaskady sygnałowej indukowanej przez RANKL i prowadzącej do różnicowania osteoklastów [4].

Leflunomid stosuje się w różnych postaciach zapalenia stawów [RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, tłuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) itd.] [5–7]. Może być również z powodzeniem stosowany u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym [8].

Ze względu na długi czas trwania terapii w schorzeniach reumatycznych niezwykle istotna jest tolerancja leku przez pacjenta. Niestety, w przypadku leczenia leflunomidem blisko połowa pacjentów zaprzestaje terapii, z czego większość (ok. 60%) w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

Podczas terapii mogą się pojawić niepożądane efekty uboczne. Do najczęściej występujących zalicza się:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej);
- nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby. Obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, przekraczającą dwa lub więcej razy górną granicę normy (ang. *upper limit of normal* – ULN). Z uwagi na potencjalną hepatotoksyczność zaleca się wykonanie testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia i stałą kontrolę w jego trakcie – co miesiąc (wg producenta preparatu co 2 tygodnie) przez pierwsze pół roku, później co 8 tygodni. Jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) wzrośnie 2 do 3 razy powyżej ULN, należy zredukować dawkę leku i monitorować czynność wątroby raz w tygodniu. Jeżeli aktywność ta utrzyma się lub przekroczy 3-krotną wartość ULN, zaleca się zaprzestanie leczenia i wymyście leku z organizmu (np. kolestyraminą);
- skórne odczyny polekowe;
- łysienie;
- infekcje;
- utrata wagi;
- nadciśnienie;
- niedokrwistość [1, 9–11].

Istnieją podejrzenia, że podawanie leflunomidu może się wiązać z występowaniem neuropatii obwodowej i śródmiąższowej choroby płuc, jednak nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających te hipotezy.

Dane na temat wpływu leflunomidu na płodność u mężczyzn są bardzo ograniczone, jednak zaleca się zaprzestanie leczenia na 3 miesiące przed planowanym poczęciem. Istnieje również podejrzenie ryzyka przenie-

sienia toksycznego działania leku na płód przez męski układ rozrodczy [1].

W badaniach na modelu zwierzęcym leflunomid uznano za preparat o działaniu teratogennym i zwiększającym ryzyko śmierci embrionu. U ludzi zaobserwowano, że może on nieznacznie zwiększać ryzyko wystąpienia przedwczesnego porodu, ale nie wykazano jego bezpośredniego związku z uszkodzeniami płodu. Niemniej zaleca się, aby na 2 lata przed planowaną ciążą zaprzestać leczenia tym preparatem [12]. Należy unikać stosowania leflunomidu u kobiet karmiących piersią, gdyż lek ten przedostaje się do mleka (badania na modelu zwierzęcym) [1].

Leflunomid stosowany jest najczęściej jako preparat zawierający 10 lub 20 mg substancji czynnej. Badania wykazały jednak, że kliniczny efekt leczenia wzrasta proporcjonalnie do wzrostu dawki leku, ale powyżej 11 mg dziennie obserwuje się już efekt *plateau*, co dowodzi, że w przypadku przyjmowania przez pacjenta większej ilości preparatu nie należy się spodziewać znaczącego wzrostu prawdopodobieństwa sukcesu klinicznego. Powinno się przy tym uwzględnić wartość stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym dla aktywnego metabolitu leku, gdzie efekt *plateau* obserwowany był dla wyższej dawki (powyżej 13 mg dziennie). Uwzględniając stosunek pomiędzy dawką leku a efektem klinicznym, ustalono, że leflunomid powinno się stosować w dawce powyżej 11 mg dziennie, ale nie przekraczać 25 mg (minimalizacja ekspozycji na lek i akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii). U dorosłych chorych na RZS zalecano stosowanie standardowej dawki 20 mg dziennie, ale jeśli u pacjenta profil bezpieczeństwa okaże się niezadowolający, powinno się zmniejszyć dawkę do 10 mg [13]. Także inne badania potwierdzają efektywność stosowania leflunomidu w dawce od 10 do 20 mg dziennie w leczeniu aktywnego RZS. Większe dawki leku wiązały się z częstszym występowaniem działań niepożądanych [14]. Chociaż istnieją też dane dowodzące, że częstość występowania działań ubocznych leflunomidu w dawce 10 i 20 mg dziennie nie różni się istotnie [15].

W terapii leflunomidem zalecano stosowanie dawki wysycającej 100 mg przez pierwsze 3 dni terapii, jednak zależy to od stosunku pomiędzy tolerancją leku przez chorego a skutecznością preparatu i jest kwestią indywidualną dla każdego pacjenta [16]. Zaobserwowano, że efekty uboczne (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nudności, biegunka) występowały rzadziej, kiedy stosowano leflunomid (10 do 20 mg codziennie) bez dawki wysycającej. Co więcej, zauważono, że zwiększona aktywność enzymów wątrobowych była zjawiskiem odwracalnym (czasem niezbędne było zmniejszenie dawki leku) [10]. Nowsze badania sugerują jednak, że wykluczenie dawki wysycającej ogranicza jedynie poważne działania niepożądane, nie wpływając na efekt terapii [17].

W przypadku RZS nie zanotowano statystycznie istotnych różnic w skuteczności terapii leflunomidem (terapia ze wstępną dawką wysycającą 100 mg/dobę przez 3 dni) w zależności od wieku pacjentów (zakres wieku w grupie badanej od 24 do 83 lat) [6].

Istnieją prace sugerujące większą skuteczność (w zakresie aktywności choroby określanej wg kryteriów *American College of Rheumatology* – ACR) terapii RZS z zastosowaniem leflunomidu w porównaniu z metotreksatem czy sulfasalazyną, aczkolwiek różnice te nie są istotne statystycznie. W zakresie ograniczenia uszkodzeń stawów również nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi leflunomidem, metotreksatem i sulfasalazyną [1].

Istnieją liczne dane dowodzące skuteczności terapii leflunomidem w skojarzeniu z innymi lekami antyreumatycznymi. Dobre rezultaty uzyskiwano, łącząc leflunomid z lekami biologicznymi (etanercept) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [7] i aktywnego zapalenia stawów (w skojarzeniu z rytuksymabem) [18]. Leczenie było także skuteczne w przypadku włączenia innych leków z grupy DMARD. Ponad 50% pacjentów z wczesnym RZS dobrze tolerowało terapię skojarzoną: leflunomid + metotreksat + hydroksychlorochina, z czego niemal u 100% tych chorych nastąpił wyraźny spadek aktywności choroby lub remisja [19]. Istnieją badania wskazujące, że stosowanie leflunomidu w terapii skojarzonej z metotreksatem jest bezpieczne dla pacjenta i bardziej efektywne niż monoterapia. Co więcej, w części przypadków, w których stwierdzano niewystarczającą skuteczność metotreksatu, włączenie do leczenia leflunomidu redukowało objawy choroby. U pacjentów obserwowano poprawę ogólnego samopoczucia i zwiększenie aktywności fizycznej, redukcję bólu i liczby tkliwych oraz opuchniętych stawów, a także poprawę w zakresie oznaczeń laboratoryjnych [białko C-reaktywne (CRP), czynnik reumatoidalny (RF)] [10]. Nie występowały interakcje w farmakokinetyce obu leków [9, 10]. Nie obserwowano pojawienia się dodatkowych efektów ubocznych w porównaniu z monoterapią [10]. Stosunkowo często jednak zaprzestawano leczenia (ok. 38% pacjentów). Odstawienie terapii wynikało głównie z braku skuteczności (ok. 18% przypadków) oraz wystąpienia działań niepożądanych (ok. 15% przypadków) [9, 10].

W przypadku ŁZS roczna terapia leflunomidem u niemal 50% pacjentów umożliwiła zmniejszenie o ponad 40% liczby wrażliwych i obrzękniętych stawów. Włączenie do leczenia dodatkowego preparatu z grupy DMARD (metotreksat) nie powodowało dodatkowych reakcji niepożądanych w porównaniu z grupą, w której stosowano monoterapię (leflunomidem) [20]. W tym schorzeniu również obserwowano większą skuteczność terapii leflunomidem w skojarzeniu z innymi DMARD (metotreksat, sulfasalazyna) niż monoterapii [21].

Inne prace także potwierdzają skuteczność terapii skojarzonej (leflunomid 10 mg dziennie + metotreksat 7,5 mg tygodniowo zwiększane do 15 mg tygodniowo). U 40% pacjentów wystąpiły jednak działania niepożądane (głównie zaburzenia funkcji wątroby, zapalenie błony śluzowej żołądka, bóle głowy, zapalenie nosogardzieli), przy czym u ponad 30% wymagały one leczenia [22].

U pacjentów, u których wykazano nieskuteczność DMARD pierwszego wyboru (zazwyczaj metotreksat),

sugeruje się rozważenie leczenia leflunomidem [23]. Należy jednak pamiętać, że hormony płciowe żeńskie obniżają aktywność przeciwzapalną leflunomidu, natomiast hormony męskie (testosteron) wykazują działanie synergistyczne. Potwierdza to obserwowaną klinicznie większą skuteczność tego leku u mężczyzn z RZS [24].

Nie obserwuje się interakcji pomiędzy leflunomidem i innymi DMARD lub przeciwreumatycznymi lekami biologicznymi, ale możliwe są niepożądane interakcje z innymi preparatami. Wykazano, że metabolit leflunomidu hamuje cytochrom P450 (CYP) 2C9. Z tego powodu należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków metabolizowanych z udziałem CYP, np. warfaryny czy fenytoiny. Obserwowano także wypieranie ibuprofenu i diklofenaku z połączeń z białkami osocza, przez co ich wolne frakcje zwiększały się nawet o 50%. W przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny obserwowano wzrost stężenia (o ok. 40%) aktywnego metabolitu leflunomidu. Z uwagi na możliwość nasilenia działania hepatotoksycznego w trakcie leczenia leflunomidem nie należy spożywać alkoholu. Z kolei palenie tytoniu zwiększa klirens leflunomidu.

In vivo nie wykazano interakcji leflunomidu z cymetydyną i trójfazowymi środkami antykoncepcyjnymi [1].

W leczeniu stosowano leflunomid w postaci tabletek zawierających 10 i 20 mg substancji czynnej. Od niedawna lek dostępny jest również w dawce 15 mg. Wydaje się to najbardziej optymalnym rozwiązaniem, gdyż wykazano, że aby osiągnąć maksimum prawdopodobnego sukcesu klinicznego u 95% pacjentów leczonych leflunomidem, stężenie jego aktywnego metabolitu w osoczu powinno wynosić 30 mg/l, co odpowiada dawce dziennej 16 mg leflunomidu [13].

PIŚMIENNICTWO

- Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009; 32 (12): 1123-1134. doi: 10.2165/11316650-000000000-00000.
- Fox R.I., Herrmann M.L., Frangou C.G., Wahl G.M., Morris R.E., Strand V., Kirschbaum B.J. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93 (3): 198-208.
- Klimiuk P.A., Sierakowski S., Kita J., Chwiecko J. The changes in serum chemokines following leflunomide therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 3): 673.
- Urushibara M., Takayanagi H., Koga T., Kim S., Isobe M., Morishita Y., Nakagawa T., Löeffler M., Kodama T., Kurosawa H., Taniguchi T. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (3): 794-804.
- Behrens F., Meier L., Thaci D., Burkhardt H. Efficacy of leflunomide in psoriatic joint and skin disease: results from a large german prospective observational study of psoriatic arthritis treated with leflunomide (OSPAL). *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl. II): 99.
- Hajdya I., Skura A., Banaś T., Batko B. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007; 45 (1): 11-17.
- Horneff G., Foeldvari I., Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination therapy with etanercept and leflunomide in active juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 268.
- Wu G.C., Xu X.D., Huang Q., Wu H. Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus? *Rheumatol Int* 2013; 33: 273-276.
- Dendooven A., De Rycke L., Verhelst X., Mielants H., Veys E.M., De Keyser F. Leflunomide and methotrexate combination therapy in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 833-834 (doi: 10.1136/ard.2005.043620).
- Kremer J., Genovese M., Cannon G.W., Caldwell J., Cush J., Furst D.E., Luggen M., Keystone E., Bathon J., Kavanaugh A., Ruderman E., Coleman P., Curtis D., Kopp E., Kantor S., Weisman M., Waltuck J., Lindsley H.B., Markenson J., Crawford B., Fernando I., Simpson K., Strand V. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31 (8): 1521-1531.
- Somayaji R., Barnabe C., Martin L. Steroids and leflunomide, not biologics, are the major risk factors for infection following total joint arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 3): 362.
- Partlett R., Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int* 2011; 31: 445-449.
- Weber W., Harnisch L. Use of a population approach to the development of leflunomide: a new disease-modifying drug in the treatment of rheumatoid arthritis. In "COST B1 medicine. European cooperation in the field of scientific and technical research. The population approach: measuring and managing variability in response, concentration and dose." 1997, Report.
- Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B., Jajic I., Mihajlovic D., Dordevic J., Popovic M., Dimitrijevic M., Zivkovic M., Campion G., Musik P., Löw-Friedrich I., Oed C., Seifert H., Strand V. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (11): 1595-1603.
- Poór G., Strand V., Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (6): 744-749.
- Smolen J.S., Emery P., Kalden J.R., Van Riel P.L., Dougados M., Strand C.V., Breedveld F.C. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2004; 71 (Suppl.): 13-20.
- Arava S., Uppuluri R.R., Fatima F., Mohiuddin M.Y., Rani A., Kumar D., Challa S., Jonnada S., Sri Purna D. Side effect profile in patients with rheumatoid arthritis on leflunomide with and without loading dose. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3): 1099.
- Wendler J., Soerensen H., Tony H., Richter C., Krause A., Rubbert-Roth A., Bogdan M., Burmester G. Effectiveness and safety of rituximab (RTX)-monotherapy compared to RTX-combination therapy with methotrexate (MTX) or leflunomide (LEF) in the german RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. 3): 76.
- Semenova O., Thompson H., Kallankara S., Ogunbambi O., Patel Y., Baguley E. Treat to target in early rheumatoid arthritis clinic (EAC): remission rates on combination of leflunomide, hydroxychloroquine and methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 3): 896.
- Asiri A., Thavaneswaran A., Chandran V., Kalman-Lamb G., Gladman D.D. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (10): 1325.
- Iaremenko O., Fedkov D., Iaremenko K. Efficacy and toxicity of leflunomide monotherapy versus leflunomide combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 3): 576.
- Lee S.S., Park Y.W., Park J.J., Kang Y.M., Nam E.J., Kim S.I., Lee J.H., Yoo W.H., Lee S.I. Combination treatment with leflu-

nomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38 (1): 11-14. doi: 10.1080/03009740802360632.

23. Maddison P., Kiely P., Kirkham B., Lawson T., Moots R., Proudfoot D., Reece R., Scott D., Sword R., Taggart A., Thwaites C., Williams E. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* 2005; 44: 280-286.
24. Soldano S., Montagna P., Brizzolara R., Villaggio B., Triolo P., Clerico P., Felli L., Meroni M., Sulli A., Serio B., Secchi M., Cutolo M. Sex hormones modulate the effects of leflunomide on cytokine production by cultures of human monocytic/macrophage cells. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. 3): 364.
25. Leflunomide medac. Assessment report according to Procedure No. EMEA/H/C/001227/X/0012/G. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (dostępne pod adresem http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001227/WC500151737.pdf)

