

A leflunomid hatékonysága és biztonságossága aktív rheumatoid arthritisben

J. S. Smolen és P. Emery. *Rheumatology* 2000. 39 (Suppl 1). 48-56.

A rheumatoid arthritis (RA) terápiájában egyre inkább előtérbe kerül az idejekorán elkezdett, a betegség kórfolyását módosító szerekkel (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drugs) végzett kezelés. A leflunomid, a RA-kezelésére alkalmazható legújabb DMARD immunmoduláns szer. A dihydroorotsav-dehydrogenase, vagyis a de novo pyrimidin-bioszintézis kulcsenzimének működését gátolja. Úgy tűnik, hogy jelentős aktivitást mutató sejtek többek között az aktivált T-lymphocyták különösen érzékenyen reagálnak a leflunomid hatásaira. Ezen kívül a tumornecrosis faktor (TNF) által mediált aktiválódását is gátolja a leflunomid. A T-lymphocytának az RA kialakulásában betöltött fontos szerepét szem előtt tartva a leflunomid egyidejűleg több szinten gátolja a RA pathogenesisét. A szerzők a leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát a placebo-kezelésével, valamint a sulphasalazin- és methotrexat-terápiáival összehasonlító, aktív RA-ben szenvedő betegekben elvégzett III. fázisú klinikai vizsgálatok eredményeit tárgyalják.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatok résztvevői mind az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai alapján kórismézett RA-ben szenvedtek.

Leflunomid vs. placebo vs. sulphasalazin. Erre a nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, párhuzamos betegcsoportokon elvégzett vizsgálatra európai, ausztrál, új-zélandi és dél-afrikai klinikai központokban került sor. A betegeket 3:3:2 arányban, random válogatással sorolták a leflunomiddal (n=133), sulphasalazinnal (n=133), vagy placebo-készítménnyel (n=92) kezelt csoportokba.

Leflunomid vs. placebo vs. methotrexat. Az Észak-Amerikában elvégzett kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat 482, korábban methotrexattal még nem kezelt RA-ben szenvedő résztvevőjét random válogatással sorolták a leflunomiddal (n=182), methotrexattal (n=182), illetve placebo-készítménnyel kezelt (n=118) csoportokba.

Leflunomid vs. methotrexat. E nemzetközi vizsgálat résztvevői a szokványos dózisban (100 mg/nap 3 napon keresztül, majd 20 mg/nap) leflunomidot (n=501), vagy (5 héten keresztül 10 mg/hét, illetve elégtelen hatás esetén a 12. hét után 15 mg/hét) methotrexatot kaptak (n=498). A methotrexattal kezelt csoport betegeinek 53%-ában vált szükségessé a gyógyszeradag növelése.

A kezelés hatékonyságát tükröző mutatók a kezelés hatékonyságát a fájdalmas és duzzadt ízületek száma szerint; a betegek és kezelőorvosaiknak a RA aktivitásáról alkotott véleménye alapján ítélték meg. Értékelték tovább-

bá az érzékeny és a duzzadt ízületek pontszámát, a reggeli ízületi merevség időtartamát; az ízületi fájdalom intenzitását és a laboratoriumi leleteket. A betegségnek a kezelés ideje alatt bekövetkező progresszióját a láb- és a kézfejről a vizsgálat kezdete előtt, illetve a kezelés befejezése után készült röntgenfelvételek alapján ítélték meg.

EREDMÉNYEK

A leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát három nagyszabású klinikai vizsgálatnál értékelték összesen 1839, RA-ben szenvedő betegen. Az egyik, nemzetközi, placebo-kontrollos vizsgálatra Európában, Ausztráliában, Új-Zélandon és Dél-Afrikában került sor. Ezen kívül, Észak-Amerikában placebo-kontrollos, Európában és Dél-Afrikában nemzetközi vizsgálatot végeztek. A random besorolással terápiás csoportokba sorolt betegek több mint 40%-át korábban nem kezelték DMARD-okkal. Az átlagéletkor, a nemek megoszlása, illetve a korábbi DMARD-kezelés tekintetében mind a három klinikai vizsgálat résztvevői összevethetők voltak.

A kezelés összegezett hatékonysága

Leflunomid vs. placebo. A placebo-kontrollos vizsgálat 24 héten keresztül leflunomiddal kezelt résztvevőin szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a fájdalmas és a duzzadt ízületek száma, továbbá a kezelőorvosok és a betegek véleménye is kedvezőbb volt. A felsorolt 4 paraméter javulása már 4 hetes leflunomid-kezelés után észlelhető volt, mértéke a kezelés időtartamával arányosan fokozódott, ezért a 12., illetve 24. héten progresszív javulást regisztráltak. A leflunomid hatása a kezelés hatékonyságát tükröző összes paramétert tekintve szignifikánsan felülmúlta a placebo-készítményét. A sulphasalazin hasonló mértékben bizonyult hatékonynak.

Az észak-amerikai placebo-kontrollos vizsgálatban az összetett ACR-index minden egyes komponensét a placebo-kezelésnél szignifikánsan nagyobb mértékben javította a leflunomid- vagy a methotrexat-kezelés. A panaszos ízületek számának csökkenése és az általános javulás gyorsabb volt a leflunomiddal kezelt csoportban, mint a sulphasalazinnal kezeltéknél.

Leflunomid vs. methotrexat. Az észak-amerikai placebo-kontrollos vizsgálatban az értékelt paraméterek zömét tekintve nem különbözött szignifikánsan a leflunomiddal kezelt betegek funkcionális kapacitása szignifikánsan nagyobb mértékben nőtt, mint a methotrexattal kezeltéké. A nemzetközi vizsgálat során a leflunomid és

a methotrexat az észak-amerikai tapasztalatokkal egyező mértékben csökkentette a fájdalmas és a duzzadt ízületek számát – azonban a methotrexat mindkét paraméter tekintetében szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult.

Leflunomid vs. sulfasalazin. A leflunomid hatása összehasonlítható volt a sulfasalazinnal. Az érzékeny és duzzadt ízületek számának csökkenése illetve a betegek és az orvosok átfogó véleményének javulása gyorsabb volt a leflunomid-kezelés esetén, mint a sulfasalazin esetében. A 24. héten a leflunomid szignifikánsan jobban javította a HAQ értéket, mint a sulfasalazin. ($-0,50$ vs. $-0,29$; $p=0,0086$)

A kezelésre az ACR-kritériumok alapján reagáló betegek részaránya

A nemzetközi, sulphalazin referencia-készítménnyel végzett összehasonlító vizsgálat során a leflunomid mind az ACR-, mind a Paulus-féle kritériumok alapján szignifikánsan hatékonyabb volt a placebo-kezelésnél. Az ACR-kritériumok alapján értelmezett 50%-os responder-ráta a leflunomiddal és a sulphasalazinnal kezelt csoportokban nagyjából azonos volt, illetve szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo-csoportban.

Az észak-amerikai vizsgálatban a 20%-os ACR-hatékonyság gyakorisága a leflunomiddal, illetve a methotrexattal kezelt csoportokban nem különbözött számottevően, illetve szignifikánsan magasabb volt placebo csoportban elértnél. Ezzel szemben, a nemzetközi vizsgálat methotrexatra reagáló betegeinek részaránya (65%) szignifikánsan meghaladta a leflunomidra reagálókét.

A betegség progressziójának lassítása

Az összegezett Sharp-féle pontszám változása alapján ítélve a leflunomid és a sulphasalazin kezelés ideje alatt szignifikánsan lassúbb volt a betegség progressziójának üteme, mint placebo-kezelés után.

Az észak-amerikai vizsgálat leflunomiddal, illetve methotrexattal kezelt betegcsoportjaiban szignifikánsan lassúbb volt a RA progressziója, mint a placebo-csoportban. Ebben a tekintetben a leflunomid hatékonysága felülmúlta a methotrexatét.

A kezelés biztonságossága

Nemzetközi, placebo-kontrollos vizsgálat szerint mellékhatások jelentkezése miatt a leflunomiddal, placebo-készítménnyel, illetve sulphasalazinnal kezelt betegek (sorrendben) 14%-ának, 7%-ának, és 19%-ának kezelését kellett abbahagyni. A leflunomid leggyakoribb mellékhatásai hasmenés, émelygés, hajhullás, és bőrkütiés voltak. A leflunomiddal kezelt betegeken nem észleltek klinikai szempontból számottevő elektrolit- és vesefunkciós zavarokat, vagy haematológiai eltéréseket.

Leflunomid vs. methotrexat. A nemzetközi vizsgálat résztvevői közül szignifikánsan kevesebben hagyták ab-

ba a kezelést a terápia hatástalansága miatt, mint az észak-amerikai, placebo-kontrollos vizsgálat során. Ez a különbség különösen a methotrexattal kezelt csoportokban volt szembeötlő. A leflunomid szedését mellékhatások miatt abbahagyó betegek részaránya hasonló volt. Ezzel szemben, a nemzetközi vizsgálat methotrexattal kezelt résztvevői közül szignifikánsan többen hagyták abba a gyógyszer szedését mellékhatások jelentkezése miatt (16% vs. 10%).

Az észak-amerikai vizsgálat leflunomiddal kezelt résztvevőinek 2,1%-án, kórismétek új keletű hypertóniát

MEGBESZÉLÉS

Az idézett vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy leflunomid adásával hatékonyan és biztonságosan enyhíthetők az aktív RA okozta panaszok és tünetek. Más szóval, a leflunomid klinikai körülmények között is hatásosnak bizonyult. A leflunomid hatékonysága szignifikánsan felülmúlta a placebo-készítményét és az összes értékelt klinikai paramétert tekintve egyenértékű volt a sulphasalazinnal és a methotrexatéval. Ezen kívül, a leflunomid rövid időn belül (6 vagy 12 hónap alatt) a RA radiológiai progresszióját is lelassította.

A leflunomiddal kezelt betegeken hamar jelentkezett javulás. Valószínű, hogy a leflunomid gyors hatása részben a kezelés első 3 napján adott 100 mg-os telítő dózisnak köszönhető.

A fájdalom intenzitásának és a funkcionális rokkantság változásai azt tükrözik, hogy a leflunomid a placebo-kezeléshez képest statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékben javította a betegek állapotát.

Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a leflunomid lassítja a betegség progresszióját. Ráadásul, első ízben derült fény arra, hogy viszonylag rövid időn belül – 6-12 hónap alatt – a RA radiológiai progresszióját is késlelteti.

A vizsgálatok résztvevői jól tolerálták a leflunomidot. Az alkalikus phosphatase, a SGPT és a SGOT aktivitása csupán szórványosan és csak átmenetileg fokozódott – idővel, illetve a gyógyszeradag csökkentése után ez megszűnt. Más DMARD-okkal ellentétben a leflunomid nem idézett elő vérképzőszervi, pulmonális, vagy renális toxicitást. Ezzel szemben, a sulphasalazinnal kezelt betegek közül kettőn is észlelték a gyógyszer jellegzetes mellékhatását, az agranulocytosist.

ÖSSZEFOGLALÁS

A naponta egyszer, szájon át adott leflunomid a RA kórfolyását módosító szer, melynek terápiás hatékonysága felér a sulphasalazinnal és a methotrexatéval. A 2 év alatt összegyűjtött adatok elemzése azt tükrözi, hogy a leflunomid hosszú távú kezelés esetén is biztonságos gyógyszer.