

# A leflunomid monoterápia hatékonysága rheumatoid arthritisben: újabb lépés a DMARD-kezelés céljainak megvalósítása felé

J. Smolen, P. Emerz, J. Kalden és mtsai J Rheumatol 2004;31 Suppl 71:13–20

A rheumatoid arthritis (RA) terápiája 3 célt kíván elérni, ezek a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítése; az ízületek szerkezeti károsodásának (radiológiai vizsgálaton kimutatható erosiók és az ízületi rés beszűkülésének) mérséklése; valamint a betegek fizikai funkcióképességének fokozása. A leflunomiddal elvégzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok adatbázisa 2390 RA-ben szenvedő beteg kórtörténetét tartalmazza; közülük 1339-en részesültek leflunomid-kezelésben.

Ez a szemletanulmány a leflunomid optimális alkalmazását segítő ajánlásokat fogalmaz meg, a leflunomid-vizsgálatok szakértői bizottsági ülésen bemutatott eredményeit összegezi.

## A rheumatoid arthritis okozta panaszok és tünetek enyhülése

Ebben a szakaszban a leflunomidot értékelő 3, meghatározó jelentőségű, randomizált, kettősvak, III. fázisú (egy amerikai és két nemzetközi) vizsgálat legfontosabb megállapításait tekintik át.

A RA fennállásának időtartama 3,7 évtől 7,0 évig terjedt. A résztvevők 33–53%-át még nem kezelték DMARD-okkal, a fennmaradó hányad korábban már legalább egyféle DMARD-ot kapott. A leflunomid-kezelés első három napján 100 mg/nap telítő dózist adtak, majd ezt követően 20 mg-os napi adagot alkalmaztak.

A klinikai vizsgálatok egyöntetűen hatásosnak találták a leflunomid-kezelést – mind az ACR (American College of Rheumatology) 20%-os javulásnak megfelelő kritériumai, mind az érzékeny/duzzadt ízületek számának változása, sőt a betegek és orvosaik átfogó értékelése alapján egyaránt. A tünetek a kezelés elkezdése után egy hónapon belül enyhülnek és ez a javulás hosszú távon tartós marad. Mindhárom szemlézett vizsgálatban a kezelés 4. hetében jelentősen nagyobb volt a kezelésre reagáló betegek részaránya a leflunomid-csoportban. Ez a hatás hosszú távon érvényesült, nevezetesen 1, illetve 2 éves kezelés után a résztvevők 52%-án, illetve 79%-án mutatkozott javulás. Ráadásul két nemzetközi vizsgálat résztvevőinek 214 fős (a vizsgálatokat követő nyílt kiterjesztésben részt vevő) alcsoportjában ez a hatás 5 éven keresztül fennmaradt.

A placebo-kontrollos vizsgálatok populációinak alcsoport-elemzése alapján, a leflunomid hasonló mértékben bizonyul hatásosnak kezdődő, illetve előrehaladott rheumatoid arthritisben. A III. fázisú klinikai vizsgálatok post hoc elemzése kimutatta, hogy a leflunomid DMARD-okkal már kezelt, illetve nem kezelt betegekben hasonló mértékben bizonyul hatásosnak.

*A leflunomid hatékonysága a klinikai gyakorlatban.* Az egy év időtartamú, nemzetközi, multicentrikus RELIEF vizsgálat a klinikai gyakorlatban kezelhető hasonló betegpopuláción tanulmányozta a leflunomid hatékonyságát. Az eredmények azt bizonyítják, hogy a leflunomid következetesen és tartósan érvényesülő hatására a mindennapi gyakorlatban is számíthatunk.

*A vizsgálatok tehát azt bizonyítják, hogy a leflunomid hatása rövid időn belül mutatkozik, majd következetesen és tartósan érvényesül.*

## Az ízületek szerkezeti károsodásának (erosiók és az ízületi rés beszűkülése) mérséklődése

A RA jellemző sajátossága az idült ízületi gyulladás és károsodás, ami már a betegség kialakulását követő első 2 évben kialakul, az ízületi károsodás a betegség fennállásának időtartamával arányosan súlyosbodik és a 10–20 évnél hosszabb időre mérsékli a RA okozta szerkezeti károsodást. A leflunomid RA progresszióját lassító hatása már 6 havi kezelés után mutatkozott és a kezelés során mindvégig fennmaradt.

## A betegek fizikai funkcióképességének és egészségfüggő életminőségének javulása

A III. fázisú vizsgálatok mindegyikében szignifikánsan javultak a leflunomiddal kezelt résztvevők erre vonatkozó pontszámai. A leflunomid-csoport pontszámának javulása már a 4. héttől kezdve, egészen a 6. hónapig statisztikailag szignifikáns mértékben múlta felül a placebo-, illetve a sulfasalazin- és methotrexat csoportban talált javulást. A különböző csoportok pontszámai között kimutatott különbségek a kezelés második évében is fennmaradtak.

## A leflunomid monoterápia elkezdésének időzítése és módja

A más DMARD-ról történő átállítás legmegfelelőbb módjának kiválasztásánál kétféle klinikai szituációt vettek figyelembe: az egyikben a korábban alkalmazott DMARD hatástalansága, a másikban annak csekély tolerálhatósága miatt válik szükségessé a gyógyszerelváltás.

*A korábban választott DMARD hatástalansága.* Három különböző stratégiát mértek fel. Az első szerint a korábbi DMARD elhagyása után nyomban a leflunomid adásával folytatják a kezelést. A második esetben beve-

zetése után még 2–4 hétig a korábbi DMARD-dal együtt adják a leflunomidot. A harmadik szerint a DMARD teljes elhagyása után elkezdett leflunomid-kezelést a terápiás leflunomid vérszint eléréseig corticosteroidok adásával egészítik ki, majd annak bekövetkezése után fokozatosan csökkentik a steroid-dózist.

*A korábban választott DMARD csekély tolerálhatósága.* Fontos különbséget tenni a szubjektív mellékhatások (például alopecia, émelygés) és az objektív reakciók (például leukopenia, transaminase-aktivitás fokozódása). Az utóbbiak fennállása esetén szükségesnek bizonyulhat „kimosási” periódust beiktatni a korábbi DMARD elhagyása után – ennek időtartama a mellékhatások megszűnésének ütemétől, illetve a betegség aktivitásától függ. Aktív RA-ben szenvedő betegen a korábbi DMARD elhagyását indokoló mellékhatások megszűnése után azonnal elkezdhető a leflunomid-kezelés.

*Fenntartó adag.* A különböző (5 mg-os, 10 mg-os és 25 mg-os) leflunomid-dózisokkal végzett II. fázisú klinikai vizsgálatok során megállapították, hogy az aktív metabolit 24 napos kezelés után kialakult plazmaszintje az alkalmazott dózis nagyságával egyenesen arányos. A számítások szerint napi 20 mg leflunomid adásával a betegek legalább 95%-ában elérhető a terápiás küszöbként azonosított, 13 mg/l-es plazmaszint. Ennélfogva, a III. fázisú klinikai vizsgálatok során már 20 mg volt a leflunomid javasolt napi adagja.

A 21 fős szakértői bizottság tagjainak 90%-a 20 mg/nap fenntartó dózisban alkalmazta a leflunomidot; csupán 25%-uk számolt be arról, hogy ezt sűrűn változtatja (vagyis 20 mg-os napi dózissal kezdi a kezelést, ám ezt később – mellékhatások jelentkezésekor – 10 mg-ra csökkenti).

*Telítő adag.* A II. és III. fázisú vizsgálatok adatai alapján elvégzett számítógépes szimulációk szerint telítő dózis alkalmazása után rövidebb időn belül mutatkozik a leflunomid hatása, sőt ennek híján (folyamatosan napi 20 mg leflunomid adása esetén) 4 hét alatt érhető el a 13 mg/l-t (terápiás küszöböt) meghaladó plazmaszint. A fenntartó adagot változatlanul hagyva, 3 napon keresztül 100 mg/nap telítő dózist adva minden esetben 3 napon belül elérhető a terápiás küszöb.

A szakértői bizottság tagjainak 86%-a nyilatkozta azt, hogy 100 mg-os telítő adagot alkalmaz, 3 napon keresztül. Nem bizonyított, hogy a telítő dózis adása kedvezőbben befolyásolná a RA hosszú távú kórlefolását. A szakértők azt javasolják, hogy a kezelőorvos mindig egyedileg, a kezelés tolerálhatósága és gyors hatása közötti egyensúlyt szem előtt tartva döntsön. Telítő adag alkalmazása esetén fontos gondoskodni a beteg hatékony monitorozásáról. Ha ez nem biztosítható, akkor ajánlatos a telítő dózis helyett inkább adjuváns corticosteroidokat alkalmazni a terápiás leflunomid plazmaszint eléréseig.

*A betegek terápiás fegyelmének javítása.* Fontos meggyőzni a betegeket arról, hogy türelemmel várják ki a leflunomid terápiás hatásának kiteljesedését. A RELIEF vizsgálatban például a 4–29. hónapok közötti időszakban 56%-ról 70%-ra nőtt a kezelésre reagálók részaránya. Fontos a mellékhatást panaszoló betegek hatékony ellátását biztosító infrastruktúra kialakítása.

*A leflunomid monoterápia leállításának időzítése és módja.* A szakértők többsége (86%-a) arról számolt be, hogy betegek legalább 1 évig, illetve jelentős hányaduk 2 évnél hosszabb ideig folytatja a leflunomid-kezelést. A szakértők 52%-a szerint leggyakrabban tápcsatornai mellékhatások miatt, 39% tapasztalata szerint hatástalanság miatt szükséges áttérni más DMARD alkalmazására. Legalább 3–4 hónapos leflunomid monoterápia hatástalansága esetén mérlegelni kell a gyógyszer váltás szükségességét. Ha a beteg kezdetben reagált a leflunomidra, akkor újabb gyógyszerrel egészíthető ki a kezelés, ellenkező esetben másik gyógyszert kell választani.

## Következtetések

A leflunomid teljesíti mind a három, DMARD-okkal szemben támasztott alapkövetelményt: enyhíti a betegség okozta panaszokat és tüneteket; meggátolja az ízületek szerkezetének károsodását; javítja a betegek fizikai funkcióképességét. Hatása rövid időn belül és tartósan érvényesül; a rheumatoid arthritis kezdeti és korai szakában egyaránt hatásos – függetlenül attól, hogy a beteget korábban kezelték-e más DMARD-okkal. A leflunomid III. fázisú klinikai vizsgálatok során tapasztalt következetes hatékonyságát a mindennapi gyakorlat körülményei között lebonyolított RELIEF vizsgálat eredményei is alátámasztják. A leflunomid biztonságossága megfelelő és lehetséges mellékhatásai kiszámíthatóak.

A leflunomid-kezelés elkezdésének mérlegelésekor mindenképp azt kell felmérni, hogy a korábban választott DMARD elhagyása hatástalansága vagy pedig csekély tolerálhatósága miatt vált-e szükségessé. A leflunomid monoterápia hatékonyságát csak legalább 3–4 hónapos kezelés után szabad felmérni. A fenntartó kezelés elkezdhető 10 mg-os napi dózissal, amit később 20 mg-ra kell növelni, illetve megfordítva, adható 20 mg-os kezdő adag, amit mellékhatás jelentkezése esetén 10 mg-ra csökkentenek. A telítő dózis alkalmazásáról a beteg egyedi szükségleteit mérlegelve kell dönteni. Ily módon, a RA leflunomid kezelése során mind a fenntartó, mind a telítő dózisok alkalmazásához rugalmas terápiás szemlélet szükséges. A leflunomid-kezelés első heteiben gyakori lemorzsolódás elkerülhető, ha a telítő dózis helyett adjuváns prednisonolt adnak. Mellékhatások esetén gondoskodni kell a betegek megfelelő tájékoztatásáról és szakszerű ellátásáról.

*Forgács Sándor dr.*