

A leflunomid mellékhatásai uralhatók

P. van Riel, J. Smolen, P. Emery és mtsai. *J. Rheumatol.* 2004;31 Suppl. 71:21-24

2003-ban, Párizsban megrendezett szakértői bizottsági ülésen áttekintették a reumatológiában nemzetközi szaktekintélyekként számon tartott vizsgálok által elvégzett, meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálatok eredményeit, a rheumatoid arthritis (RA) kezelésére adott leflunomid biztonságosságát illetően.

A leflunomiddal elvégzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során összesen 1693 beteget kezeltek, és ennek során 2533 beteg-életévnek megfelelő tapasztalatot szereztek. A leflunomid biztonságossága az összes III. fázisú vizsgálatban kielégítő volt. A leggyakoribb mellékhatások hasmenés, a hepaticus alanin-aminotransferase (ALT) aktivitás fokozódása, alopecia és bőrkiütés voltak.

A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-monitorozás során gyűjtött spontán bejelentések több mint 80 000 beteg-életévnyi kezelés tapasztalatait tükrözik. Ezek elemzése alapján a májelégtelenség gyakorisága leflunomiddal kezelt betegeken 14/100 000 beteg-életév, vagyis nem nagyobb, mint más, korszerű DMARD-ok (disease-modifying antirheumatic drug) alkalmazásakor.

A más, gyógyszerfüggő mellékhatásokról beszámoló bejelentések alapján a leflunomid biztonságossága a mindennapi gyakorlatban is hasonló a klinikai vizsgálatok során felmérthez. Jelentős, kórházi ellátást indokoló, gyógyszer-okozta hepatotoxicitás ritka (0,02%). Ráadásul a kezelt betegek számának jelentős gyarapodása ellenére ritkultak a leflunomiddal kezelt betegeken észlelt hepaticus mellékhatásokról beszámoló spontán bejelentések.

A leflunomid biztonságossága az epidemiológiai vizsgálatok során

Két farmako-epidemiológiai vizsgálatot végeztek; az egyik az Aetna adatbázist elemezte, a másik esetkontrollos vizsgálat volt. Az Aetna elemzése során egy 6,5 millió személy adatait tároló amerikai egészségbiztosítási adatbázis 40 594 rheumatoid arthritises beteget nyilvántartó rekordjain értékelték a mellékhatások gyakoriságát. Ez a vizsgálat lehetővé tette a leflunomid, a methotrexat, a sulfasalazin és egyéb DMARD-ok alkalmazásával járó mellékhatások gyakoriságának felmérését. Az értékelt DMARD-ok hasonló gyakorisággal idéztek elő májműködés-zavarokat, illetve egyéb mellékhatásokat.

Az esetkontrollos vizsgálatot egészségügyi adatbázisok részleges elemzésével több mint 40 000 DMARD-dal (köztük 15% leflunomiddal) kezelt betegen regisztrált mellékhatásokat azonosították. Más szerekhez képest a leflunomid alkalmazása nem járt a jelentős (hepaticus, vérképzőszervi, hasnyálmirigy-működést károsító) mellékhatások fokozott kockázatával.

A forgalombahozatalt követő mellékhatás-monitorozás és az epidemiológiai adatok a klinikai vizsgálatok tapasztalataival egybehangzóan tükrözik tehát a leflunomid biztonságosságát. A mellékhatások összegezett gyakoriságát tekintve a leflunomid kezelés kockázata nem nagyobb a többi DMARD esetében.

Mellékhatások kezelése

A szakértői bizottság kezelhetőnek értékelte a leflunomid-kezelés során fellépő mellékhatásokat. A kezelés felfüggesztését indokoló mellékhatások jelentkezése esetén a szakértők jelentős hányada a későbbiekben megfontolná a leflunomid-terápia újratekintését. Kisebb jelentőségű mellékhatások esetében a gyakorló orvos cholestyramin- vagy charcoal-próbával bizonyosodhat meg arról, hogy valóban a leflunomid dózisfüggő mellékhatása jelentkezett-e, és ha ez a helyzet, akkor az a leflunomid adagjának csökkentése után várhatóan megszűnik.

A betegeket tájékoztatni kell a mellékhatások jelentkezésének lehetőségéről, azonban azt is hangsúlyozni kell, hogy ezek gyakorisága valószínűleg a kezelés folytatása ellenére is csökken. Fontos továbbá gondoskodni a mellékhatást tapasztaló betegek szakszerű ellátásáról.

Hasmenés. Ha előfordul egyáltalán, akkor rendszerint a kezelés első 3 hónapjában jelentkezik, és az esetek 98%-ában tüneti kezeléssel megszüntethető. Lehetséges okaként – többek között – a leflunomid tápcsatornai nyálkahártya sejtciklusára kifejtett hatását tételezik fel. Mindazonáltal nem észlelték, hogy a leflunomid tápcsatornai biztonságossága dózisfüggő lenne. A szakértők kb. 75%-a a leflunomid kezelés elkezdésekor eleve óvintézkedéseket tesz a hasmenés megelőzésére. Ha ennek ellenére mégis jelentkezik hasmenés, 75%-uk csökkenti a leflunomid adagját, és kb. 50%-uk hasmenés elleni szert rendel. A szakértők kb. felének meggyőződése, hogy megfelelő kezeléssel megszüntethető a hasmenés.

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy a leflunomid kezelés során gyakori a hasmenés, ami azonban az esetek zömében csupán enyhe-közepes mértékű, és a kezelés folytatása ellenére spontán megszűnik. Az epizodikus hasmenés ideje alatt módosítani kell az étkezési szokásokat. Rövidtávú tüneti kezelés is szóba jöhet, azonban a hasmenés gyakran spontán szűnik a leflunomid kezelés folyamán.

Alopecia. A leflunomid gyakori mellékhatása, ami azonban általában enyhe-közepes mértékű és múló jellegű. Az alopecia megszüntetése érdekében a szakértői bizottság tagjainak 56%-a javasolja a leflunomid adagjának csökkentését; 31% ezt nem tenné, és csupán 13% hagyná abba teljesen a leflunomid adását. A betegeket fi-

gyelmeztetni kell az alopecia lehetőségére. Megfontolandó a gyógyszeradag csökkentése 10 mg-ra – ha ezt a RA súlyossága lehetővé teszi.

Májműködés-zavar. A leflunomid ismert mellékhatása a transaminase-aktivitás fokozódása. Rendszerint a plazma ALT (SGPT) aktivitása fokozódik, olykor az AST (SGPT) aktivitásával együtt. Az Európai Unió szakhatósága megköveteli, hogy a leflunomid-kezelés elkezdése előtt ellenőrizzék az ALT (SGPT) aktivitást, és ezt (a vérésejt-számlálásával azonos gyakorisággal) a kezelés első 6 hónapjában kéthetenként, illetve a későbbiekben 8 hetenként ismételjék. A szakértők a leflunomid-kezelés első 6 hónapjában rendkívül fontos teendőknek tekintik a májműködés ellenőrzését. Tapasztalataik szerint a betegek 15%-án figyelhető meg a májenzim-aktivitás 2-3-szoros fokozódása, ám ezt 58%-uk reverzibilisnek tekint. A májenzim-aktivitás normál tartomány felső határát háromszorosan meghaladó fokozódása a betegek csupán 4%-án jelentkezik.

Bőrreakciók. A klinikai vizsgálatok során sűrűn (<10%) észleltek allergiás bőrreakciókat (bőrkiütést, purpúrát), azonban ezek az esetek 90%-ában enyhék-közepes intenzitásúak voltak, és a kezelés folytatása ellenére megszűntek. A szakértők zöme (95%-a) szerint a bőrkiütés a kezelés 1-3. hónapjaiban fordul elő. Bár 53%-uk nyilatkozta azt, hogy ez a reakció csak a leflunomid elhagyása után szűnik meg, enyhe-középsúlyos bőrkiütés jelentkezésekor 56%-uk – csökkentett dózissal – folytatná a kezelést. Enyhe reakció jelentkezésekor folytatható a leflunomid-kezelés, szükség esetén tüneti, antiallergiás szerekkel kiegészítve. Az izolált pruritus H1-receptor antagonistákkal enyhíthető. A szájnyalvákahártya kifelélyesedésekor gondosan figyelemmel kell kísérni a beteg állapotát, és makacs vagy súlyosbodó fekélyképződés esetén abba kell hagyni a leflunomid-kezelést.

Hypertonia. A hatályos alkalmazási előírás a kezelés elkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt időszakosan írja elő a vérnyomás ellenőrzését. A szakértői bizottság tagjainak 94%-a észlelte a hypertonia súlyosbodását vagy kialakulását leflunomiddal kezelt betegeken. A szakértők zöme (94%) szerint a leflunomid-kezelés ideje alatt jelentkező hypertonia – a dózis változatlanul hagyásával (56%), illetve csökkentésével (39%) – és vérnyomás-csökkentők adásával uralható.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a leflunomid mellékhatásként hypertóniát okozhat. Az újonnan kialakult hypertóniát kezelni kell; indokolt esetben a leflunomid adagjának csökkentése vagy adagolásának abbahagyása is szóba jöhet.

Fertőzés. A szakértők többségének (79%) véleménye szerint a fertőzések gyakorisága leflunomid-kezelés során sem nagyobb, mint más DMARD-ok alkalmazásakor. Leggyakrabban légúti fertőzésekről számoltak be. Ezek körlefolysa a szakértők kétharmada szerint enyhe, 95%-uk szerint a folyamat spontán megszűnik a leflunomid kezelés során.

Cytopenia. A leflunomid Európai Unióban hatályos alkalmazási előírása a kezelés elkezdése előtt, továbbá a ke-

zelés első 6 hónapjában kéthetenként, a későbbiekben 8 hetes időközönként ír elő teljes vérképvizsgálatot. Ezt nem szükséges sűrűbben végezni, mint más DMARD alkalmazásakor. A neutropenia a szakértők egybehangzó véleménye szerint reverzibilis – a kezelés során, illetve abbahagyása után megszűnik. Cytopenia észlelésekor mindenképp előtérbe kell hozni a gyógyszerkölcsönhatás lehetőségét és egyéb okokat kell kizárni. Ha biztosan a leflunomid idézett elő jelentős mértékű cytopeniát, megfelelő intézkedéseket kell tenni, például leállítani a leflunomid-kezelést, és szükség szerint alkalmazni kell a kimosási eljárást.

Kimosási eljárás. Súlyos reakció – a buccális vagy genitális nyálkahártya gyulladás, láz, testszerte jelentkező bőrkiütés (például hólyagképződés), illetve anaphylaxia tüneteinek (például angio-oedema) észlelésekor, valamint nagyfokú és a beteg által kevésbé tolerált alopecia kialakulásakor azonnal abba kell hagyni a leflunomid adását, és el kell kezdeni a kimosási eljárást. A gyógyszeradagolás beállítását követően 11 napos kimosás következik; ennek ideje alatt naponta 3×8 g cholestyramint – vagy napi 50 g aktív szén – kell adni. Megjegyzendő, hogy a kimosási időszak hossza a klinikai jellemzők és laboratóriumi értékek függvényében változhat. Már egy napos kezelés (3×4 g cholestyramin) hatására nagymértékben rövidül a leflunomid felezési ideje, és 3 hét alatt a betegek 90%-ában a kimutathatószintje alá csökken a szérumszintje.

Összefoglalás

A rheumatoid arthritis kezelésére adott leflunomid biztonságosságát klinikai vizsgálatok, és a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-monitorozás tapasztalatai, továbbá epidemiológiai vizsgálatok eredményei bizonyítják. Az utóbbi kettő összhangban áll a klinikai vizsgálatok tapasztalataival – a gyakorlati alkalmazás során nem észleltek fokozott kockázatot más DMARD-okkal végzett kezeléshez képest. A leflunomid-kezelés leggyakoribb mellékhatásai: hasmenés, májenzimek aktivitásának fokozódása, alopecia, valamint bőrkiütés. A szakértői bizottság tagjainak 95%-a szerint a leflunomid mellékhatásai uralhatók. Sőt mi több, ha a kezelést mellékhatás miatt félbe kellene szakítani, a szakértők tetemes hányada a későbbiekben megfontolná a leflunomid-terápia újratevésését. Kisebb jelentőségű mellékhatások esetében a gyakorló orvos cholestyramin- vagy charcoal-próbával bizonyosodhat meg arról, hogy valóban a leflunomid dózisfüggő mellékhatása jelentkezett-e, és ha ez a helyzet, indokolt a leflunomid adagjának csökkentése. A betegeket tájékoztatni kell a mellékhatások jelentkezésének lehetőségéről, azonban azt is hangsúlyozni kell, hogy ezek gyakorisága valószínűleg a kezelés folytatása ellenére is csökken. Gondoskodni kell a mellékhatást tapasztaló betegek szakszerű ellátásáról, és megosztani velük a gondozás teendőit. Ennek érdekében például felajánlható a leflunomid adagjának csökkentése és/vagy tüneti kezelés alkalmazása.

Forgács Sándor dr.