

A psoriasis és az arthritis psoriatica kezelésére adott leflunomid hatékonysága és biztonságossága nemzetközi, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat tapasztalatai alapján

J. Kaltwasser, P. Nash, D. Gladman, és mtsai.: *Arthr. Rheum.* 2004. 50. 1939–1950.

Az arthritis psoriatica (PsA) a psoriasisban szenvedő betegek 5–30%-át sújtja – pikkelysömörben a lakosság kb. 1–3%-a betegszik meg. Kórleletani jellemzője az aktivált T-sejtek megjelenése mindenekelőtt az ízületi nedvben és a synovia szöveteiben.

A leflunomid DMARD; a pyrimidinek de novo szintézisét gátolja. Az aktivált lymphocyták pyrimidin-szükséglete tetemes, ezért a leflunomid a T-sejtek aktiválódását és proliferációjának gátlása révén befolyásolhatja a RA, a PsA és a psoriasis kialakulásához vezető kórfolyamatokat.

Ez a közlemény a nemzetközi, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollos TOPAS (Treatment of Psoriatic Arthritis Study) eredményeiről számol be.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban 18–70 éves, a PsA legalább egy válfájában szenvedő férfiak és nők vehettek részt, ha a gyulladás legalább 3 ízületben aktív volt, továbbá teljes testfel-színük legalább 3%-án psoriasis zajlott.

Randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos, 24 hét időtartamú klinikai vizsgálat a psoriasis, illetve arthritis psoriatica kezelésére 20 mg/nap dózisban adott leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát értékelte. A vizsgálatban 31 klinikai központ vett részt.

A kezelés kezdetekor 3 napon keresztül 100 mg leflunomidot vagy placebót, majd az ezt követő 6 hónapban napi 20 mg leflunomiddal (vagy ezzel azonos küllemű placebo-készítménnyel) adtak.

A betegek állapotának klinikai és laboratóriumi értékelésére a kezelés elkezdése előtt, majd 2, 4, 8, 12, 18 és 24 havi kezelés után került sor. Bőrelváltozásokat a kezelés elkezdése előtt térképezték fel. Az ACR 20%-os javulást tükröző, arthritis psoriaticára alkalmazott kritériumait (módosított ACR20 kritériumok), a HAQ (Health Assessment Questionnaire) funkcionális rokkantsági indexét, a PASI-t (Psoriasis Area & Severity Index), és a DLQI-t (Dermatology Life Quality Index) a kezelést követően értékelték.

Vizsgálati végpontok. Az elsődleges hatékonysági mutató a kezelésre a PsARC alapján reagáló betegek részaránya volt a PsARC összetett mérőszám, mely egyidejűleg tükrözi az érzékeny és a duzzadt ízületek száma alapján generált pontszámokat, valamint a betegek, illetve kezelőorvosaik átfogó értékelését.

A másodlagos hatékonysági mutató a PsA értékelésére

alkalmassá tett ACR20 kritériumok voltak. Az utóbbiak csupán az értékelt ízületek számában különböznek a hagyományos kritériumoktól. A kezelés bőrelváltozásokon érvényesülő hatékonyságát a PASI és az értékelt bőrelváltozás állapotának változása alapján mérték fel. A kezelt betegek életminőségének alakulását a HAQ és a DLQI tükrözték.

A terápia biztonságosságát a kezelés során fellépő mellékhatások monitorozásával ellenőrizték. Rheumatooid arthritises betegeken súlyos májkárosodás és neutropenia kialakulásáról számoltak be, ezért ezeket a mutatókat is figyelembe vették.

Eredmények

A résztvevők besorolása. A szűrt 236 beteg közül 190 felelt meg a bevonási feltételeknek, közülük 98-at soroltak random válogatással a leflunomiddal és 92-t a placebo-készítménnyel kezelt csoportban. A kezelés hatékonyságának felmérésére használható teljes adatkészlet 95 leflunomiddal és 91 placebo-készítménnyel kezelt beteg adatait tartalmazta. A placebo-kezeléshez képest a leflunomid szedését szignifikánsan kevesebb beteg hagyta abba (38 vs. 51; $p=0,03$). A lemorzsolódás legfőbb oka a kezelés hatástalansága volt. A vizsgálatot 58 leflunomidot szedő és 41 placebo-kezelésben részesülő beteg fejezte be értékelhetően.

Demográfiai és kezelés előtti jellemzők. A leflunomid és a placebo-csoport kezelés előtti demográfiai jellemzői jól egyeztek. A PsA válfajai hasonló gyakorisággal fordultak elő a két betegcsoportban. A két csoport az egyidejűleg szedett gyógyszerek tekintetében is hasonló volt. A kezelés időtartama a leflunomid-csoportban átlagosan $19,1 \pm 7,5$ hét, a placebo-csoportban $17,1 \pm 7,6$ hét volt.

A PsA kezelésére adott leflunomid hatékonysága. Az elsődleges hatékonysági mutató (a PsARC-reszponderek kezelés befejezésekor felmért száma) tekintetében a leflunomid hatékonysága szignifikánsan felülmúlta a placebo-kezelését. A leflunomid-csoport 95 tagja közül 56 (58,9%; 95% CI 48,4–68,9), míg a 91 fős placebo-csoportban csupán 27 beteg (29,7%; 95% CI 20,6–40,2) volt PsARC-reszponder ($p<0,0001$).

A másodlagos hatékonysági mutatók értékelése további bizonyítékokat szolgáltatott a leflunomid placebo-kezelését felülmúló hatékonyságára. Ezt tükrözte mind a 4 PsARC kritérium (ízületi fájdalom/érzékenység pontszáma, ízületi duzzanat pontszáma, orvosok illetve a bete-

gek átfogó értékelése). A leflunomid a módosított ACR20 kritériumok szerinti javulást elért betegek számát tekintve is szignifikánsan hatékonyabb volt a placebo-kezelésnél.

A leflunomid hatása a psoriasisra. A psoriasis súlyosságát a PASI segítségével értékelték. A PASI pontszám a psoriaticus bőrelváltozás kiterjedtségének és súlyosságának változását tükrözi. A leflunomid hatására a 24 hetes kezelés ideje alatt szignifikánsan javult a pontszám. A vizsgálat végére a leflunomid-csoport 91 tagja közül 44 (48,4%) legalább is kismértékű (kb. 25%-os) javulást észlelt, míg ez a 90 placebo-kezelésben részesülő beteg közül csupán 23 (25,6%) esetben volt megállapítható ($p=0,0048$).

A leflunomid hatása a betegek életminőségére. A betegek életminőségének felmérésére választott eszközök alapján ítélve a leflunomid a placebo-kezelésnél hatékonyabban javította a betegek életminőségét.

Biztonságosság. A 96 leflunomiddal kezelt beteg közül 82 (85,4%), míg a 92 placebo-kezelésben részesülő közül 70 (76,1%) panaszolt mellékhatásokat. Potenciálisan gyógyszerfüggő mellékhatást 61 leflunomiddal kezelt (63,5%), illetve 37 placebo-készítményt szedő betegen (40,2%) észleltek. Legfőképpen ezek jelentkezése indokolta a kezelés abbahagyását a leflunomid-csoport 10 tagja (10,4%), illetve a placebo-csoport 2 tagja (2,2%) esetében. Súlyos fertőzés vagy haláleset nem fordult elő. A leflunomiddal kezelt betegek között a hasmenés, míg a placebo-készítményt szedőkön az aggraviációs reakció (=bármilyen eleve fennálló kórfolyamat súlyosbodása) volt a leggyakoribb.

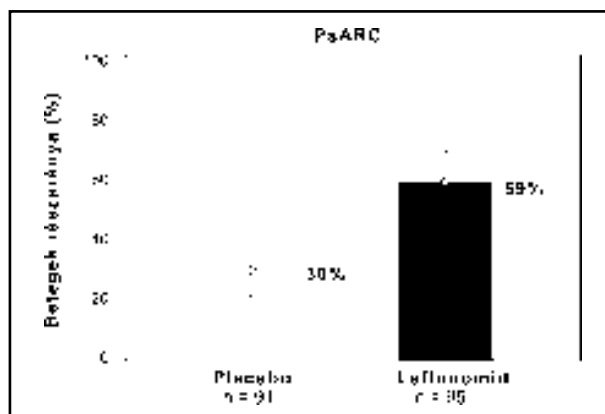
A leflunomid-csoportban 13/96 betegen (13,5%), a placebo-csoportban 5/92 betegen (5,4%) alakult ki jelentős mellékhatás, amit a kezelőorvos 6 leflunomidot szedő beteg esetében gyógyszerfüggőnek minősített (neutropenia; májenzim aktivitás fokozódása).

A leflunomiddal kezelt betegek fehérvérsejt-, lymphocyta-, és thrombocytaszáma a placebo-kezelésben részesülőknél nagyobb mértékben csökkent – ez a leflunomid gyulladásgátló aktivitására vezethető vissza. A szokványosnál szigorúbb határértéken 4 leflunomiddal kezelt betegen észleltek neutropeniát.

A leflunomid csoportban a vérnyomás átlagértékének csekély mértékű csökkenését észlelték. A leflunomid-csoport 4 tagján jelentették a hipertónia súlyosbodását.

Megbeszélés

A leflunomid rheumatoid arthritisben érvényesülő hatása és lymphocyta-elleni aktivitása alapján felmerült, hogy ez a gyógyszer a psoriasis és a PsA kezelésére is beválhat. A közlemény megerősíti, hogy a leflunomid nem csak a bőrelváltozásokat, hanem az ízületi rendellenességeket is enyhíti. A vizsgálat végén erősen szignifikáns



A leflunomid és a placebo hatásossága arthritis psoriaticában

különbség mutatkozott a kezelésre a PsARC kritériumok alapján reagáló leflunomidot, illetve placebo-készítményt szedő betegek között (58% vs. 30%; $p<0,0001$) (ld. ábra). A leflunomid hatékonyságát támasztotta alá hogy a placebo-kezeléshez képest szignifikánsan kevesebb beteg hagyta abba a leflunomid szedését.

Hathavi kezelés után a leflunomiddal kezelt betegek 30,4%-án mutatkozott mérhető és klinikai szempontból is számottevő javulás a bőrelváltozások terén.

A leflunomid szignifikáns mértékben javította a betegek funkcionális állapotát (a HAQ pontszám alapján ítélve) és a bőrbetegség-függő életminőségét.

A placebo-csoporthoz képest a leflunomidot szedő betegeken sűrűbben észlelt reakciók közül a hasmenés és az ALT-aktivitás fokozódása voltak a leginkább figyelemre méltóak. A transaminase-aktivitás fokozódása minden esetben reverzibilisnek bizonyult. A vizsgálati populáció zömében normális maradt a májenzimek aktivitása. Mindezt amellől szól, hogy a leflunomid biztonságosan alkalmazható, feltéve, hogy szakszerűen monitorozzák a májenzimek aktivitásának változásait. A leflunomid hepatitis mellékhatásai nagyjából azonos gyakorisággal fordulnak elő RA miatt kezelt betegekben (14,8%), illetve arthritis psoriatica miatt kezelt betegekben (12,5%). A rheumatoid arthritisben szenvedőkön elvégzett vizsgálatok eredményei amellől szólnak, hogy a leflunomid akár 5 éven keresztül alkalmazva is hatékony, illetve biztonságos.

Következtetések

A leflunomid számos előnyt kínál az arthritis psoriaticában, illetve psoriasisban szenvedő betegek számára. A betegek zöme jól tolerálja, hatékonyan enyhíti az ízületi és bőrtüneteket, valamint javítja a betegek életminőségét. A leflunomid az arthritis psoriaticával szövődött pikkelysömör kezelésének fontos alternatívájává válhat.

Forgács Sándor dr.