

LEFLUNOMID V LÉČBĚ AKTIVNÍ REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Radim Bečvář

Revmatologický ústav, Praha

V přehledném referátu jsou popsány biologické, farmakologické a terapeutické vlastnosti imunologického preparátu leflunomid jako další alternativy při léčbě revmatoidní artritidy (RA). Jedná se o derivát isoxazolu, jehož účinný metabolit blokuje především syntézu pyrimidinu. Dále inhibuje proliferaci B lymfocytů a tvorbu prozánětlivých cytokinů. Srovnávací dvojslepé studie u nemocných s aktivní RA s metotrexátem (MTX) a sulfasalazinem (SAS) prokázaly podobný účinek, jak na klinické parametry, tak na zpomalení progresu radiografických změn. Toxicita byla srovnatelná s těmito chorobu modifikujícími protirevmatickými léky (DMARDs). Další možností je zařazení tohoto preparátu do kombinací s jinými DMARDs a prostředky biologické léčby. Klíčová slova: leflunomid, revmatoidní artritida, chorobu modifikující léky.

LEFLUNOMIDE IN THE THERAPY OF ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

The biological, pharmacological, and therapeutical properties of leflunomide as a new alternative in the therapy of rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. It is a isoxazole derivative and its active metabolite blocks synthesis of pyrimidine. It also inhibits proliferation of B lymphocytes and production of proinflammatory cytokines. The double-blind studies in the patients with active RA comparing leflunomide with methotrexate and sulfasalazine have shown similar effect on both clinical parameters, and progression of radiographic changes. The overall toxicity was similar as in the mentioned disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Another possibility is to use this drug in combinations with other DMARDs and anticytokine agents.

Key words: leflunomide, rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs.

Úvod

Protože nemocní RA nepochybně potřebují nové DMARDs, bylo v poslední době v některých státech Evropské unie registrováno několik nových preparátů – blokátory faktoru nekrózy tumorů α (TNF α) a leflunomid (LEF). Další látky jsou již klinicky zkoušeny. FDA doporučila předepisovat leflunomid dospělým nemocným s aktivní RA bez ohledu na to, zda byli, nebo nebyli dříve léčeni DMARDs.

V tomto referátu jsou popsány biologické, farmakologické a terapeutické vlastnosti preparátu leflunomid jako další alternativy při léčbě RA.

Biologické vlastnosti a farmakologie

LEF je derivát isoxazolu, který je po perorálním podání rychle ve střevě a v játrech přeměněn otevřením isoxazolového řetězce v účinný metabolit A77 1726 (2). Tento metabolit působí na několika úrovních. Blokuje především syntézu pyrimidinu vazbou na dihydroxyorotátdehydrogenázu, klíčový enzym syntézy pyrimidinů de novo, což vede k inhibici syntézy RNA a DNA. To má za následek disproporci v množství dostupných nukleotidů v T buňkách a poté vratné zablokování buněčného cyklu. Tento efekt se pozoruje na rychle se dělících aktivovaných T lymfocytech, které hrají klíčovou úlohu v patogeneze RA.

LEF dále inhibuje proliferaci B lymfocytů a tvorbu protilátek. S tímto účinkem na T a B buňky zřejmě souvisí pokles titru revmatoidních faktorů u nemocných RA léčených LEF. LEF

dále potlačuje aktivaci a expresi nukleárního faktoru κ B. Jedná se o všudypřítomný transkripční faktor, který je aktivován prozánětlivými cytokiny, jako je TNF α a interleukin-1 (IL-1). Dochází k tomu indukci degradace jeho inhibitoru a následná translokace nukleárního faktoru κ B do jádra vede k aktivaci genů, které kódují různé cytokiny a metaloproteinázy. Je dobře známo, že TNF α a IL-1 hrají zásadní roli v patogenezi kloubních destrukcí u RA. LEF tedy působí na různých úrovních v patogeneze RA zejména na T a B buňky a prozánětlivé cytokiny.

LEF je vylučován ledvinami a střevem. Průměrný poločas činí 14 až 16 dnů. Podání cholestyraminu v dávce 4 g třikrát denně zkracuje poločas LEF asi na jeden den, což je vyvoláno intenzivní enterohepatální cirkulací (2). Protože má jeho aktivní metabolit dlouhý průměrný poločas, doporučuje se podání indukující dávky 100 mg denně po dobu tří dnů k dosažení ustálené hladiny během 4 až 6 týdnů.

Nebyly pozorovány žádné významné interakce mezi LEF a jinými léky. Vazba LEF na bílkoviny nebyla narušena warfarinem, ale zvýšila se v přítomnosti frakcí diklofenaku, ibuprofenu a tolbutamidu. Tyto interakce nebyly však klinicky významné, neboť v lékových studiích současné užití nesteroidních antirevmatik a LEF neprokázalo žádné rozdíly v ukazatelích účinnosti a bezpečnosti.

Klinické studie

Vhodnost LEF ke klinickému použití v léčbě RA je založena zejména na třech zásadních

studiích. Prvá z nich byla provedena v USA a Kanadě a zúčastnilo se jí 482 nemocných s aktivní RA neléčených MTX (7). Nemocní byli rozděleni do 3 skupin a dostávali buď LEF (20 mg/den), nebo MTX (7–15 mg/týden) a nebo placebo po dobu jednoho roku.

Druhá multicentrická studie probíhala v Evropě, Austrálii a Jihoafrické republice a zúčastnilo se jí 358 nemocných s aktivní RA, kteří dříve neužívali SAS (8). Nemocní byli rozděleni do 3 skupin a užívali buď LEF (20 mg/den), nebo SAS (2 g/den) a nebo placebo po dobu jednoho roku.

Třetí studie proběhla v Evropě, Austrálii a na Novém Zélandu a zúčastnilo se jí 999 pacientů s aktivní RA, nikdy neléčených MTX (3). Tito nemocní byli randomizováni a dostávali buď LEF (20 mg/den), nebo MTX (7–15 mg/týden) po dobu jednoho roku.

Účinnost

LEF byl statisticky významně účinnější než placebo u obou placebem kontrolovaných studií a byl rovnocenný s MTX a SAS ve zmírnění klinických příznaků i úpravě objektivních ukazatelů (8, 9). Hlavním ukazatelem účinnosti bylo nejméně 20% zlepšení příznaků podle kritéria American College of Rheumatology (ACR20). Tato kritéria zahrnují zlepšení palpační bolestivosti kloubů, otoků a tři z následujících pěti parametrů: bolest, celkové hodnocení lékařem a pacientem, reaktanty akutní fáze a funkční stav pomocí dotazníku vlastního hodnocení nemocným. Skupiny léčené LEF prokázaly téměř shodnou terapeutickou odpo-

Tabulka 1. Terapeutická odpověď dle ACR kritérií u jednotlivých studií (upraveno dle Olsenové a spol. (4))

Terapeutická odpověď	US301			MN301			MN302	
	L (n.182)	M (n.182)	P (n.118)	L (n.133)	S (n.133)	P (n.92)	L (n.501)	M (n.498)
ACR ≥ 20%	52*	46*	26	55*	57*	29	51	65*
ACR ≥ 50%	34	23	8	33	30	14	31	44
ACR ≥ 70%	20	9	4	10	8	2	10	10

Hodnoty jsou v procentech. ACR American College of Rheumatology, L leflunomid, M metotrexát, S sulfasalazin, *p<0,05

věd ve všech studiích (5) (tabulka 1). Ve všech studiích byl pozorován časnější nástup účinku leflunomidu než u ostatních DMARDs. LEF byl významně účinnější ve srovnání s placebem ve zlepšení funkce a prevenci invalidity (10), což bylo hodnoceno pomocí dotazníku Health Assessment Questionnaire (HAQ) a vlastního hodnocení nemocným.

Ve všech studiích byly provedeny kvalitní rtg snímky rukou a nohou na začátku a na konci studie. Změny na konci byly srovnávány s nálezy na začátku modifikovaným hodnocením podle Sharpa (7). Průměrné změny celkového Sharpova skóre, ukázaly, že LEF stejně jako MTX a SAS zpomalovaly významně vznik kostních erozí (graf 1) ve srovnání s placebem. Rozdíly mezi skóre jednotlivých léků nebyly statisticky významné.

Bezpečnost

LEF měl srovnatelnou hepatotoxicitu s MTX a SAS (2, 8, 10). Ojedíněle byla pozorována nauzea, průjem, alopecie a hubnutí. Frekvence těchto nežádoucích účinků při delším podávání spíše klesala. Život ohrožující nežádoucí reakce nebyly pozorovány. Výskyt nejčastějších nežádoucích účinků v zásadních studiích je uveden v tabulce 2. Více než 80 000 nemocných bylo léčeno v USA a tyto nežádoucí účinky byly vzácné – nebyl pozorován žádný případ pneumonitidy. Raritní výskyt vaskulitidy nelze dávat do souvislosti s léčbou LEF. Naopak tento preparát se ukázal jako účinný v léčbě některých primárních vaskulitid, ne však sekundární vaskulitidy při RA.

Kombinovaná léčba

LEF byl použit v kombinaci s některými klasickými DMARDs, jako jsou MTX, SAS a cyklosporin A. Multicentrická studie probíhající v USA a Kanadě (3) sledovala účinnost a bezpečnost léčby kombinace LEF s MTX u 263 nemocných s aktivní RA ve srovnání s placebem po dobu 24 týdnů. Kritéria ACR20 dosáhlo 46,2% nemocných oproti 19,5% ve skupině s placebem. Četnost přerušení léčby bylo v obou skupinách srovnatelná. Kombinací LEF se SAS se zabývala druhá fáze studie RELIEF (1), kde byla srovnávána účinnost a bezpečnost kombinace LEF a SAS se samotným SAS u skupiny nemocných, kteří neměli adekvátní odpověď na monoterapii LEF po dobu 24 týdnů. Kombinace se ukázala pod-

Tabulka 2. Výskyt nejčastějších nežádoucích účinků v zásadních studiích (2, 7, 8)

Nežádoucí účinek	%
průjem	18–28
vzestup jaterních testů	5–18
nauzea	9–13
bolest hlavy	6–12
raš	8–13
alopecie	10–19
dyspepsie	2–10
bolest břicha	4–7
ulcerace v ústech	3–5
infekce horních cest dýchacích	3–6

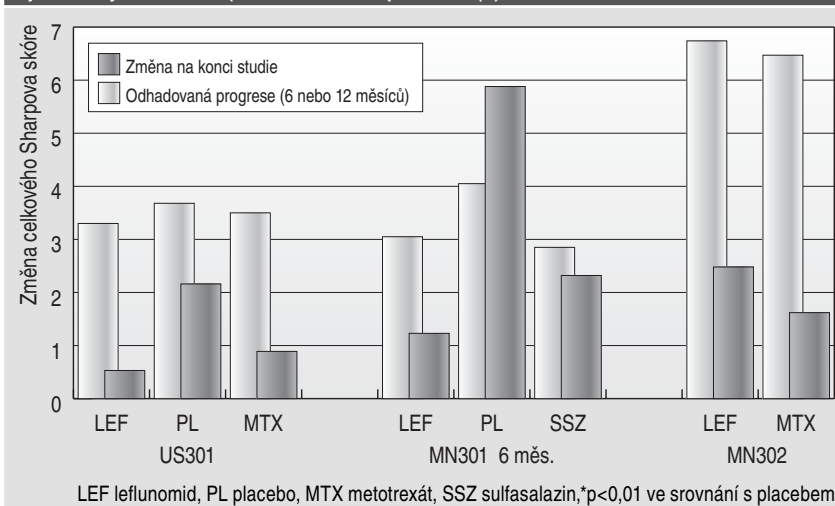
le kritérií ACR20 účinnější, než monoterapie SAS a hepatotoxicita se objevila jen v prvních měsících studie a později došlo k úpravě hodnot jaterních testů. Řecká studie (4) srovnávala účinnost a bezpečnost LEF v kombinaci s cyklosporinem A oproti těmto DMARDs samotným u 106 nemocných s aktivní RA po dobu jednoho roku. Nemocní s kombinací dosáhli statisticky významné zlepšení ACR50 a ACR70 ve srovnání se skupinami s monoterapií. Frekvence výskytu nežádoucích účinků se významně nelišila. Studie však byla otevřená a nebyla nekontrolovaná placebem.

Závěr

Krátkodobé a střednědobé studie prokázaly účinnost LEF, srovnatelnou s MTX a SAS. V dlouhodobých studiích se LEF jevil jako účinnější ve srovnání se SAS. LEF se také ukázal jako účinná součást kombinací

DMARDs při nedostatečné terapeutické odpovědi na vyšší dávky MTX (11). U dvou nemocných dokonce vyvolal remisi. Mimořádně významný je fakt, že LEF po půlročním podávání zpomaluje progresi kloubních destrukcí podle rtg nálezů podobně jako MTX a SAS. Tento účinek dokonce přetrvává delší dobu. LEF je stejně účinný u nemocných s krátkce trvajícím onemocněním (do 2 let) jako u déle trvající RA. Podobně působí stejně u nemocných neléčených DMARDs jako u jedinců, kteří již vystřídali řadu preparátů.

LEF je účinná látka, ale zejména jako monoterapie nevede k vysokému procentu remisí. V tomto ohledu se neliší od ostatních DMARDs a podobně jako infliximab je účinnější v kombinaci s MTX (3, 11). Byly již také zkoušeny kombinace LEF s látkami blokujícími TNF α a dalšími dalšími anticytokinovými preparáty.

Graf 1. Změny celkového Sharpova skóre na konci jednotlivých studií a odhadovaná progresse v jednotlivých studiích (dle Olsenové a spol. 1999 (5))

Literatura

1. Dougados M, Larrey DD, Solal-Celigny PP et al. Hepatic safety of leflunomide (lef) in patients with rheumatoid arthritis: results from the RELIEF study. *Ann Rheum Dis* 2003; (Suppl 62/1): 76.
2. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM et al. and Multinational Leflunomide Study Group Rheumatology. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655–665.
3. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; (Suppl 53/25): 20–26.
4. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A et al. Cyclosporin vs leflunomide vs combination of two drugs in rheumatoid arthritis: long-term optimal results of combination treatment from an open randomized study. *Ann Rheum Dis* 2003; (Suppl 62/1): 85.
5. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 726–733.
6. Olsen NJ, Strand V, Kremer JM. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1999; 48: 1–4.
7. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495–505.
8. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al., and the European Leflunomide Study Group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre study. *The Lancet* 1999; 353: 259–266.
9. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al., and Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542–2550.
10. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. on behalf of the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1870–1878.
11. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–1328.