

Postavení leflunomidu v léčbě aktivní revmatoidní artritidy

David Suchý, Jan Voříšek

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

V přehledném referátu jsou shrnuty biologické, farmakologické a terapeutické vlastnosti leflunomidu. Leflunomid představuje v monoterapii nebo v rámci kombinační léčby účinné imunosupresivum vyvinuté k léčbě revmatoidní artritidy. Lze jej použít v první linii léčby revmatoidní artritidy (RA) u pacientů, kteří netolerují methotrexát, nebo u kterých je kontraindikován. Přidání leflunomidu k terapii u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii methotrexátem může zlepšit kontrolu aktivity onemocnění. Leflunomid lze kombinovat i s anti-TNF či dalšími biologickými léky, přičemž účinnost i bezpečnost je srovnatelná s kombinací anti-TNF nebo jiného biologického léku plus methotrexát. Běžné nežádoucí účinky zahrnují průjem, nauzeu, zvracení, rash, alopecii a běžné infekce. Závažné nežádoucí účinky představuje plicní postižení, těžké infekce a cytopenie. Riziko nežádoucích účinků roste se souběžnou medikací, zejména methotrexátem, požíváním alkoholu a nízkou tělesnou hmotností.

Klíčová slova: leflunomid, farmakologie, revmatoidní artritida.

The place of leflunomide in the treatment of active rheumatoid arthritis

The biological, pharmacological and therapeutic properties of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. Leflunomide alone, or in combination with other antirheumatic drugs, is an effective and potent immunosuppressant developed for the treatment of moderate to severe RA. Leflunomide can be used as a first-line DMARD in patients with RA who cannot tolerate methotrexate or in whom the drug is contraindicated. The addition of leflunomide to methotrexate in patients with RA who do not respond adequately to methotrexate monotherapy can help improve disease activity control. Leflunomide may be used in combination with anti-TNF and other biological agents, with its effectiveness being comparable to treatment with the combination of methotrexate plus an anti-TNF or another biologic agent. Common adverse events include diarrhoea, nausea, vomiting, rash, alopecia, and minor infections. Major adverse events include significant lung injury, severe infection, and cytopenia. The risk of adverse events is increased with concurrent medication, particularly methotrexate, alcohol consumption, and a low body weight.

Key words: leflunomide, pharmacology, rheumatoid arthritis.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(2): 65–67

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) postihuje asi 1 % populace a je příčinou progresivního kloubního postižení i značné invalidity. Dlouhodobým cílem je zabránit progresi onemocnění a zachovat kvalitu života nemocných. Základem moderní léčby RA je včasné podávání chorobu modifikujících léčiv, které jsou schopny v různé míře snížit aktivitu onemocnění a zpomalovat rentgenovou progresi kloubních změn. Volba léčebné strategie zahrnuje řadu proměnných, jako jsou stadium a aktivita onemocnění, komorbidita, negativní prognostické faktory RA, věk pacienta, přání pacienta a další. Doporučena je tzv. léčba k cíli, který představuje remise onemocnění nebo alespoň stav nízké aktivity onemocnění, definované většinou na základě kompozitních indexů aktivity (1). Pokrok ve znalostech o patogenezi revmatoidní artritidy vedl k vývoji cílených biologických terapií, které působí přímo na úrovni protizánětlivých cytokinů nebo povrchových buněčných molekul. Biologické látky patří v kombinaci s klasickými (syntetickými) chorobu modifikujícími léky mezi nejúčinnější nástroje ovlivnění aktivity RA, protože jsou

schopny vyvolat remisi onemocnění. Přesto je stále většina pacientů léčena monoterapií nebo kombinací syntetických chorobu modifikujících léků (DMARD).

Biologické vlastnosti, farmakologie a účinnost leflunomidu

Leflunomid je syntetický DMARD, který je licencován pro použití u RA již déle než 14 let s rozsáhlou databází údajů o jeho účinnosti v monoterapii nebo v kombinační léčbě, stejně jako jeho bezpečnosti (2, 3, 4).

Leflunomid je jediný nonbiologický DMARD, který byl vyvinut speciálně pro léčbu RA. Jedná se o derivát isoxazolu a jeho aktivní metabolit, teriflunomid (dříve známý jako A771726), působí jako inhibitor dihydro-orotát dehydrogenázy (DHODH). DHODH je enzymem důležitým při de novo syntéze pyrimidinových nukleotidů v aktivně se dělících T i autoreaktivních T lymfocytech. Farmakogenetické studie poukazují na dopad polymorfismu izoenzymu cytochromu P450 (CYP 2C19) na hladiny teriflunomidu s potenciálním vlivem na účinnost terapie a nežádoucí účinky terapie leflunomidem (5). Hlavním cílem

leflunomidu jsou tedy aktivované T lymfocyty, které hrají klíčovou roli v patogenezi autoimunitního zánětu u revmatoidní artritidy. Blokáda jejich aktivace má zásadní význam pro snížení aktivity synovitidy. Mechanismus účinku LEF shrnuje tabulka 1.

Doporučená terapeutická dávka leflunomidu je 20 mg denně. Původně užívaná iniciační nárazová dávka 100 mg denně po dobu 3 dnů se již nepoužívá, protože s tímto terapeutickým schématem byl spojen vyšší výskyt nežádoucích účinků, zejména průjmů a bolestí hlavy (6). Data z klinických studií ukázala, že polovina běžné denní dávky (tj. 10 mg/den) či 100 mg jednou

Tabulka 1. Mechanismus účinku LEF (2, 3, 4)

Mechanismus účinku leflunomidu
Inhibice aktivace T lymfocytů
Ovlivnění proliferace B buněk nezávislé na T buňkách
Inhibice produkce tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa)
Inhibice exprese adhezivních molekul a chemotaxe leukocytů
Inhibiční účinek na různé tyrozin kinázy

týdně rovněž vykazují signifikantní klinický efekt (7, 8).

Leflunomid prokázal v randomizovaných kontrolovaných studiích účinnost v potlačení klinických a laboratorních příznaků revmatoidní artritidy a kromě toho i schopnost zpomalení rentgenové progresy RA (2, 3, 4, 5). Krátkodobá účinnost a bezpečnost leflunomidu v monoterapii byla prokázána v několika dobře navržených dvojité slepých randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT), které srovnávaly leflunomid s placebem, methotrexátem nebo sulfasalazinem (tabulka 2) (2, 5, 6). Bylo zjištěno, že účinnost leflunomidu je jednoznačně vyšší oproti placebo, ale byla srovnatelná se sulfasalazinem ve smyslu ovlivnění aktivity onemocnění, funkčního stavu a rentgenové progresy během 6–12 měsíců. Nicméně po 2 letech bylo zlepšení v ukazatelích aktivity onemocnění signifikantně vyšší ve skupině léčené leflunomidem oproti pacientům léčeným sulfasalazinem (3). Léčba leflunomidem byla ve studii US 301 dle ACR (American College of Rheumatology) kritérií účinnější než terapie methotrexátem, ale byla méně účinná v následujícím klinickém sledování MN 302 (2, 3, 6).

Zejména u pacientů s revmatoidní artritidou s trváním onemocnění do 5 let je větší pravděpodobnost snížení aktivity při léčbě methotrexátem než leflunomidem (9). Dlouhodobá účinnost leflunomidu byla zdokumentována po dobu 5 let (5). Existují i důkazy ve prospěch použití leflunomidu v léčbě pacientů s časnou RA. K dispozici jsou výsledky německé otevřené, neintervenci studie u 334 pacientů s nejvýše rok trvající RA. Účinek terapie leflunomidu nastupoval poměrně rychle, signifikantní pokles aktivity onemocnění byl pozorován po 12 týdnech terapie, 25 % pacientů dosáhlo klinické remise definované jako hodnota DAS < 2,6. Nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika, frekvence závažných nežádoucích účinků byla 1,2 % (10).

Bylo provedeno též zhodnocení účinnosti a bezpečnosti leflunomidu v kombinaci s nonbiologickými a biologickými DMARDs (5). Leflunomid v kombinaci s methotrexátem je účinnější než samotný methotrexát, zatímco kombinace leflunomidu a sulfasalazinu nebyla statisticky významně lepší než sulfasalazin samotný (6). Podávání leflunomidu v kombinaci s anti-TNF je stejně účinné a bezpečné jako terapie kombinací anti-TNF + methotrexát (12, 13). Je třeba poznamenat, že terapie účinnou kombinací leflunomidu s infliximabem může být spojena s výskytem antinukleárních protilátek,

Tabulka 2. Terapeutická odpověď dle ACR v základních klinických studiích s leflunomidem (hodnoty jsou v procentech (podle 2))

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
ACR – American College of Rheumatology, L – leflunomid, M – methotrexát, S – sulfasalazin, P – placebo								
*p < 0,05								

protilátek proti dvouválcové DNA a lupus-like syndromem (14).

Subanalýza studie TOWARD prokázala, že kombinace leflunomidu a tocilizumabu (TCZ) je zřejmě stejně účinná jako kombinace TCZ plus MTX při srovnatelném výskytu nežádoucích účinků (4). Totéž bylo potvrzeno i pro kombinaci leflunomidu s abataceptem ve studii ASSURE (16). Data z 10 evropských registrů biologické léčby potvrzují vyšší účinnost kombinace rituximab plus leflunomid oproti kombinaci rituximabu s methotrexátem nebo monoterapii rituximabem (17).

Kombinace leflunomidu s anti-TNF prokázala svoji účinnost i v běžné praxi klinického registru (RABBIT, SCQM). Leflunomid může být vhodnou alternativou u pacientů, kteří netolerují MTX, či mají nedostatečnou odpověď v kombinaci MTX s anti-TNF, u pacientů s kontraindikací MTX pak i volbou první (3, 4, 6).

Nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky léčby leflunomidem hlášené z klinických studií a postmarketingového sledování jsou gastrointestinální poruchy (průjem, dyspepsie, nevolnost a zvracení, bolesti břicha, afy), zvýšené hladiny jaterních enzymů, vypadávání vlasů, kožní vyrážky, pokles hmotnosti, infekce a hypertenze. Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky leflunomidu zahrnují periferní neuropatii a intersticiální plicní fibrózu (ILD) (2, 6, 18). Jelikož metabolit leflunomidu, teriflunomid, je teratogenní, podávání leflunomidu je kontraindikováno (kategorie X dle FDA) u těhotných žen a žen, které mohou otěhotnět (18, 19, 20). Proto je během užívání leflunomidu doporučeno používat spolehlivou metodu antikoncepce. U pacientek, které si přejí otěhotnět, by mělo být vzhledem k dlouhému poločasu aktivního metabolitu teriflunomidu odloženo těhotenství na dobu nejméně 2 let po vysazení léku, alternativně lze hladiny metabolitu snížit 11denní eliminační kúrou cholestyraminem nebo aktivním uhlím. Poté je nicméně nutno 2× vyšetřit sérovou hladinu leflunomidu, a je-li zvýšena nad doporučenou normu, pokračuje

se v podávání cholestyraminu (4, 6). Podobný je postup i při hematologických a hepatálních komplikacích (6). Nedávná studie ukázala, že porodní výsledky u 64 těhotných žen s RA léčených leflunomidem, z nichž většina podstoupila eliminační kúru s cholestyraminem, se statisticky významně nelišily ve srovnání s 108 těhotnými pacientkami s revmatoidní artritidou a 78 zdravými těhotnými z kontrolní skupiny (18).

Postavení leflunomidu v léčbě RA

Cílem léčby RA je navození remise nebo nízké aktivity onemocnění. V první linii terapie RA je doporučena terapie methotrexátem, který je účinný, dobře tolerovaný a levný. Leflunomid může být použit jako první linie DMARD u pacientů s RA, kteří netolerují methotrexát, nebo u kterých je kontraindikován (1). Cochrane databáze uvádí, že účinnost leflunomidu je podobná nebo dokonce lepší než u sulfasalazinu nebo cyklosporinu (9). Kombinace leflunomidu s methotrexátem u pacientů s RA, kteří nedostatečně reagují na monoterapii methotrexátem, může pomoci zlepšit kontrolu aktivity onemocnění. A konečně, leflunomid může být použit v kombinaci s anti-TNF s účinností a bezpečností srovnatelnými s léčbou kombinací methotrexátu a anti-TNF (1, 3, 6). Je nutné podotknout, že kombinace leflunomidu s methotrexátem či kombinace leflunomidu s biologickou léčbou není povolena v SPC leflunomidu ani v SPC biologických preparátů.

Na závěr, po více než 14 letech, kdy byl schválen pro použití v léčbě RA, je leflunomid považován za stejně účinný jako methotrexát, i když s vyšší mírou jednotlivých nežádoucích účinků, včetně gastrointestinálních symptomů, hypertenze, kožní vyrážky a alopecie (3, 6). Z toho vyplývá i poněkud horší adherence k léčbě leflunomidem oproti methotrexátu (5).

Literatura

1. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Čes. Revmatol., 2010; 18(4): 182–191.
2. Bečvář R. Leflunomid v léčbě aktivní revmatoidní artritidy. Klin. Farmakol Farm., 2004; 18: 45–48.

3. Osiri M. Is there a place for leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis? *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6: 387–389, doi: 10.1038/nrrheum.2010.76.
4. Pavelka K, Šedová L. Leflunomid v současném algoritmu léčby revmatoidní artritidy. *Čes. Revmatol.*, 2009; 17(4): 192–199.
5. Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis-strength and weaknesses. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 282–287.
6. Alcorn N, Saunders S & Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf.*, 2009; 32: 1123–1134.
7. Poór G, et al. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg vs 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2004; 43: 744–749.
8. Jakez-Ocampo J, Richaud-Patin Y, Simón JA & Llorente L. Weekly dose of leflunomide for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot comparative study. *Joint Bone Spine*, 2002; 69: 307–311.
9. Osiri M, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047, 2002; doi: 10.1002/14651858.CD002047.
10. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis – results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol.*, 2010; 29(8): 913–920. Epub 2010 May 23; doi: 10.1007/s10067-010-1425-3.
11. Finckh A, Dehler S & Gabay C. The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 33–39.
12. Strangfeld A, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1856–1862.
13. Stefano R, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin. Rheumatol.*, 2010; 29: 517–524.
14. Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P & Valadão Barcelos AT. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 4072–4073.
15. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 2968–2980.
16. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2807–2816.
17. Gabay C, Chatzidionysou K, Lie E, et al. Effectiveness of different DMARDs cotherapies in rituximab treated rheumatoid arthritis (RA) patients. Results of one year follow up study from the CERRERA collaboration. *ACR 2010, Abstract 1802.*
18. Pavelka K, Šedová L. Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy monitorování jejich bezpečnosti-I. *Choroby modifikující léky revmatoidní artritidy (DMARDs). Klin Farmakol Farm.*, 2002; 17: 102–109.
19. Chambers CD, et al. Birth outcomes in pregnant women taking leflunomide. *Arthritis Rheum.*, doi: 10.1002/art.27358. Shankaranaryana S, Barrett S, Kubler P. The safety of leflunomide. *Aust Prescr.*, 2013; 36: 28–32.

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2014

MUDr. David Suchý, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie

Fakultní nemocnice Plzeň

tř. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

suchyd@fnplzen.cz
