

## KITEKINTÉS

### Aktív rheumatoid arthritis kezelése leflunomiddal, illetve sulfasalazinnal – két év időtartamú, placebo-kontrollos vizsgálat

D. Scott, J. Smolen, J. Kalden, L. és mtsai. *Am Rheum Dis* 2001.60. 913-923.

A rheumatoid arthritis (RA) hagyományos kezelésének alapja a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) adása, illetve súlyosabb esetekben a corticosteroidok és a betegség kórlefolására ható szerek (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) mértéktartó alkalmazása. Mindazonáltal, a jelenleg választható DMARD-ok többsége mellékhatások vagy a terápiás hatás hosszú távon mutatózó csökkenése miatt nem alkalmas tartós kezelésre. Ily módon, új, nagy hatékonyságú és biztonságos gyógyszerek kifejlesztése szükséges.

Az isoxazol származék leflunomid már a DMARD-ok új kategóriájába tartozik. A RA kezelésére adott leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok bizonyították. A leflunomid a dihydro-orotát dehydrogenase – a de novo pyrimidin szintézis kulczenzimjének – szelektív gátlásával fejt ki hatását; aminek következménye a RNS és DNS szintézis csökkenése.

Kettősvak, randomizált vizsgálatban aktív RA-ben szenvedő betegeken a placebo-, illetve a sulfasalazin-kezelésével hasonlították össze a leflunomid hatékonyságát. Ez a közlemény a kezelés folytatása során a sulfasalazin terápia eredményeihez képest észlelt további – egyes mutatók esetében szignifikáns mértékű – javulásról számol be.

#### Módszerek

A vizsgálati populációt önként jelentkező, legalább 18 éves, az ACR (korábban ARA) kritériumai alapján aktív RA-ben szenvedő betegek alkották.

Randomizált, kettősvak, (az első 6 hónapban) placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatot párhuzamos betegcsoportokon és nemzetközi együttműködésben (ausztrál, új-zélandi, dél-afrikai, valamint európai központokban) végeztek. 24 hónapon keresztül (az első 3 napban 100 mg/nap kezdő-, majd ezt követően 20 mg/nap fenntartó dózisban adagolt) leflunomiddal, (az első három héten hetente növelve 0,5 g, 1,0 g, majd 1,5 g, illetve a 4. héttől kezdve 2,0 g-os napi dózisban adagolt) sulfasalazinnal, illetve azonos küllemű placebo-készítménnyel kezelték a betegeket. Hat havi terápiát értékelhetően teljesítő betegek 12 vagy 24 hónapig folytathatták a kezelést. A leflunomiddal, illetve sulfasalazinnal kezelt csoportok gyógyszeradagját nem módosították, a 6 hónapig place-

bo-készítménnyel kezelt betegeket (vak feltételek között) sulfasalazinra állították át, melynek napi adagját gyors ütemben 2,0 g-ra növelték. Összesen 358 beteget soroltak random válogatással a leflunomiddal (n=133), a sulfasalazinnal (n=133), vagy a placeboval (n=92) kezelt csoportokba. A 6 hónapos kezelést értékelhetően befejezett 230 beteg közül (az előbbi sorrendben) 168, illetve 146 folytatta tovább a kezelést kettősvak feltételek között, 12 vagy 24 hónapig.

Értékeltek az érzékeny és duzzadt ízületek számát; a betegek és kezelőorvosok átfogó véleményét; a fájdalom intenzitása; a reggeli ízületi merevség időtartamát, a funkcióképesség beszűkülésének mértékét és laboratóriumi eltéréseket.

A betegség progresszióját mindkét kéz és láb röntgenvizsgálatával követték nyomon. A vizsgálat kezdetekor, továbbá 6, 12, illetve 24 havi kezelés után készítettünk röntgenfelvételeket.

A kezelés biztonságosságát fizikális vizsgálat, mellkasröntgen-felvételekkel, klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal monitorozták, különös tekintettel a mellékhatásokra.

#### Eredmények

A három betegcsoport vizsgálat kezdetekor meghatározott jellemzői hasonlóak voltak. A 6 hónapos kezeléssel elért terápiás hatás 12, illetve 24 hónap után is fennmaradt. A 24 hónapon keresztül leflunomiddal kezelt csoportban az orvosok és a betegek átfogó megítélése szerint egyaránt szignifikánsan nagyobb mértékű volt javulás (–1,46 vs. –1,11;  $p=0,03$ , illetve –1,61 vs. –1,04;  $p<0,0001$ ), a betegek nagyobb hányadán jelentkező ACR-kritériumoknak megfelelő hatás (82% vs. 60%;  $p<0,01$ ) és nagyobb mértékben javult a funkcióképesség. Más mutatók tekintetében hasonló mértékű javulást észleltek a két, aktív szerrel kezelt csoportban – többek között lassult a betegség progressziója is. A 6, 12, illetve 24 hónapos leflunomid kezelés hatására a kezelésre nem reagálóknak nagyobb hányadán észlelték a HAQ-pontszám javulását, mint a sulfasalazinnal kezelt csoportokban (24%, 29%, 35%, vs. 8%, 10%, 27%). Ugyanezt állapították meg az ACR-reszponderekre vonatkozóan is (leflunomid: 63%, 62%, 66%, vs. 50%, 64%, 44%).

A 2 éves kezelés ideje alatt nem észleltek váratlan mellékhatást vagy késői toxicitást. A vizsgálat első 6 hónapjában a leflunomiddal kezelt betegekben a következők voltak leggyakoribb gyógyszerfüggő mellékhatások: hasmenés (leflunomid 17% vs. sulfasalazin 9%), émelygés (10% vs. 17%) és hajhullás (8% vs. 5%). Folyamatos kezelés esetén ritkábban jelentkezett hasmenés, émelygés, illetve alopecia. A hasmenés gyakorisága pl. 17%-ról 2%-ra, az alopeciáé 8%-ról 5%-ra csökkent. A leflunomid 20 mg-os dózisban alkalmazva tehát jól tolerálhatónak bizonyult.

## Megbeszélés

A hat, illetve 12 havi kezelés korábban ismertetett eredményei amellet szoltak, hogy a leflunomid hatékonyan és biztonságosan alkalmazható aktív RA kezelésére; hatékonysága szignifikánsan felülmúlja a placebo-kezelését. A leflunomid 24 hónapos kezelés során is hatékony, illetve biztonságos. A leflunomid funkcióképességet javító és a betegség progresszióját gátló hatása is mindvégig érvényesült. A leflunomid-csoportban a 24.hónapra szignifikánsan nagyobb mértékben javultak a globális mutatók pontszámai, a betegek funkcióképessége, és az ACR-reszponderek részaránya.

A kezelés időtartamának növelése ellenére tartós a hatékonysága. Új DMARD kifejlesztésekor hosszú távú vizsgálatokkal szükséges bizonyítani a szer tolerálhatóságát és esetleges késői toxicitását. A leflunomid 20 mg-os napi dózisban, 2 éven keresztül adva biztonságos és jól tolerálható gyógyszernek bizonyult. A toxikus mellékhatások zöme a kezelés korai szakaszában jelentkezett; váratlan mellékhatást nem észleltek. A kezelés időtartamának növekedésével párhuzamosan csökkent néhány mellékhatás (pl. a hasmenés, az émelygés és a hajhullás) gyakorisága. A kezelést mind a két aktív szerrel kezelt csoportban elsősorban mellékhatások és nem toxicitás jelentkezése miatt hagyták abba betegek. A vizsgálat placebo-kontrollos szakaszában a leflunomid csoportban 28%, a placebo-csoportban 45%, a sulfasalazin csoportban 38% volt a lemorzsolódók részaránya. A leflunomiddal kezelt betegekben nem észleltek klinikai szempontból számottevő vérképzőszervi toxicitást.

Az egyik legszembetűnőbb különbség a leflunomid és

más DMARD-ok (pl. sulfasalazin, methotrexat) klinikai hatásai között, hogy az előbbi hatására javulnak a HAQ pontszámok. a funkcióképesség javulása – a sulfasalazin hatásával ellentétben – a kezelés teljes időtartama alatt kitart. Hat hónapos leflunomid-kezelés után a placebo-csoporthoz viszonyítva 92%-os volt a javulás. A HAQ pontszám kezelés előtti állapothoz képest, 6, 12, illetve 24 hónapos kezelés után bekövetkezett változásai (44%, 50%, 59%) úgyszintén erősen szignifikánsak.

A funkcióképesség korai és tartós – ACR-reszponderekben és a kezelésre nem reagálókon egyaránt bekövetkező – javulása is alátámasztja a leflunomid RA-ben érvényesülő hatékonyságát.

A placebo-kezeléshez képest a leflunomid és a sulfasalazin már 6 hónap alatt szignifikánsan mérsékli a betegség radiológiai progresszióját. Két éves vizsgálat során nem észlelték az ízületi károsodás további súlyosbodásának radiológiai jeleit, illetve a leflunomid tartósan fékezte a betegség progresszióját. Hat hónapos kezelés után a leflunomid-csoportban szignifikánsan kisebb mértékű volt az erodált ízületek számának változása, mint a placebo-csoportban ( $p=0,025$ ). A leflunomid-kezelés javulást eredményezett, de legalább is megállította a betegség progresszióját.

## Következtetések

A leflunomid kedvező klinikai hatása 2 éves kezelés után is fennmarad. 20 mg-os napi dózisban adva biztonságos és jól tolerálható gyógyszer; a 2 éves kezelés során nem jelentkeztek váratlan mellékhatások. A kezelés második évének végén a funkcióképesség javulása, a kezelés általános hatékonysága és az ACR-reszponderek részaránya mind nagyobb mértékű volt a leflunomiddal kezelt csoportban, mint a sulfasalazinnal kezeltben. A funkcióképesség rövid időn belül jelentkező és tartós javulása minden bizonnyal a leflunomid sajátos és ezt a szeret más DMARD-októl megkülönböztető tulajdonsága. A jelenleg elfogadott terápiás stratégia már a betegség korai szakaszában szorgalmazza a DMARD-ok alkalmazását. Ezek a hosszú távú eredmények amellet szólnak, hogy a leflunomid hatékony és biztonságos, a betegség körlefordására ható antirheumaticum.