

# A leflunomid hatékonysága és biztonságossága, továbbá a terápia várható hatékonyságát előre jelző tényezők jelentősége aktív rheumatoid arthritisben: a RELIEF vizsgálat első 6 hónapjának tapasztalatai

Dougados, M., Emery, P., Lemmel, E-M. és mtsai.: J. Rheumatol 2003;30:2572-9.

A RA kórlefolyását megváltoztató gyógyszerek (DMARD – disease modifying drugs) alkalmazásával megelőzhető vagy a lehető legkisebbre mérsékelhető az ízületi károsodás. Ajánlatos mihamarabb, az ízületi károsodás bekövetkezése előtt elkezdni a DMARD-kezelést.

A leflunomid a DMARD-ok új csoportjának első képviselője; szerkezete különbözik minden más antirheumaticumétól. Szelektíven gátolja a dihydro-orotát dehydrogenase (a de novo pyrimidin-szintézis kulcsenzimének) aktivitását, ill. ezáltal a RNS- és DNS-szintézist. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy a leflunomid kezelés szignifikánsan – a placebo-készítménynél és a sulfasalazinnal hatékonyabban – javította a betegek funkcióképességét és életminőségét. Az elért javulás hosszú távon (akár 5 éven keresztül is) tartósan bizonyul.

Nem ismert azonban, hogy az elsőként választott DMARD-ra nem kielégítően reagáló betegek esetében milyen terápiás stratégiát célszerű alkalmazni. Úgy tűnik, hogy ezeknek a betegeknek a kezelését egy második DMARD-dal kiegészítve nagyobb terápiás hatás érhető el.

A 48 hét időtartamú, multicentrikus, nemzetközi RELIEF (Rheumatoid arthritis Evaluation of Leflunomide further Insights into its Efficacy) vizsgálat 2 szakaszból állt. Az első 24 héten nyílt feltételek között lebonyolított kohorszvizsgálattal értékelték a leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát. A leflunomidra kielégítően vagy jól reagáló betegek kezelését további 24 hétig folytatták (második nyílt vizsgálati szakasz). A RELIEF második, kettősvak szakaszában azt vizsgálták, hogy az első 24 héten a kezelésre nem kielégítően reagáló betegek esetében vajon előnyösebb-e sulfasalazinnal kiegészíteni a leflunomid-kezelést, vagy sulfasalazin monoterápiára kell-e áttérni.

Ebben a közleményünkben a RELIEF vizsgálat első, 24 hetes, nyílt feltételek között lebonyolított szakaszának eredményeiről számolnak be.

## Betegek és módszerek

**Betegek.** A vizsgálati populáció 18–75 éves, aktív RA-ben szenvedő betegekből állt. A RA aktivitását a DAS 28 pontszám (>3,2), ill. az ARA (American Rheumatology Association) kritériumai alapján állapították meg.

A vizsgálati protokoll előírásának megfelelően a korábbi DMARD-kezelést a vizsgálat kezdete előtt legalább 4 héttel abba kellett hagyni.

**A vizsgálat felépítése.** Nemzetközi, multicentrikus, 24 hét időtartamú, nyílt kohorszvizsgálatra a 48 hetes RELIEF vizsgálat első szakaszaként került sor, 14 európai és dél-amerikai ország, valamint Ausztrália és Új-Zéland 162 klinikai központja együttműködésében. Egy-két hetes szűrés után a betegek 3 napon keresztül  $1 \times 100$  mg/nap telítési dózisban kapták a leflunomidot, majd a vizsgálat végéig 20 mg/nap fenntartó dózis alkalmazására tértek át.

**A kezelés biztonságossága.** Ezt fizikális vizsgálattal és az életfontosságú működések monitorozásával, az EKG-, ill. a mellkasröntgen leletek alapján valamint laboratoriu- mi vizsgálatokkal ítélték meg.

**Hatékonyság.** Az elsődleges hatékonysági mutatót négyhetenként és a 24 hetes kezelés végén vizsgálták az EULAR kritériumai alapján. Másodlagos hatékonysági mutatóként az ACR 20%, ACR 50%, vagy ACR 70% kritériumoknak megfelelő javulást elért betegek részarányát határozták meg négyhetenként és a 24 hetes kezelés befejezésekor.

**A kezelés várható hatékonyságát előre jelző tényezők.** A 24. héten a kezelésre reagáló betegek kezelés elkezdése előtt rögzített adatait összevetették a kezelésre nem reagálókéval, hogy azonosíthassák a kezelés várható hatékonyságának előre jelzésére potenciálisan alkalmas mutatókat.

## Eredmények

**Betegek és a vizsgálat menete.** 969 beteget vontak be a vizsgálatba; közülük 806 beteget kezeltek leflunomiddal 24 héten keresztül. A résztvevők 72,1%-át kezelték már legalább egy DMARD-dal. Ez leggyakrabban (75%) methotrexat volt.

A lemorzsolódók részaránya csekély volt: A vizsgálatból kimaradt 191 beteg (19,7%) közül 107 (11%) mellékhatás jelentkezése vagy fennálló reakció súlyosbodása miatt morzsolódott le.

**A kezelés biztonságossága.** A minden bizonnyal gyógyszerfüggő mellékhatások összegezett gyakorisága 11,4% volt. A leggyakoribb, potenciálisan gyógyszerfüggő mellékhatások a hasmenés (14,6%), az alopecia (13,8%), a fejfájás (6,1%), az émelygés (5,8%), a hypertonia (5,4%) és a bőrkiütés (4,5%) voltak. A 24. héten a vizsgálok 76 résztvevőn (7,5%) állapítottak meg hypertoniát, amit 52 esetben (5,4%) potenciálisan gyógyszerfüggőnek ítélték.

Leukopeniát 20 betegen (2,1%), a fehérvérsejtek rendelkezésük 25 betegen (2,6%) találtak. Ezeket a reakciókat gyógyszerfüggőnek minősítették. A legfontosabb, laboratóriumi ellenőrzést igénylő paraméter a neutrophil sejtszám volt, ami 25 esetben fordult elő, 5 betegen a kezelés abbahagyásához vezetett. A 25 neutropeniás beteg vérképe a kezelés folytatása során, ill. abbahagyása után kivétel nélkül javult.

**Hatékonyág.** A vizsgálat végén 673 fő volt a kezelést értékelhetően befejező és a kezelésre reagáló betegek létszáma (69,6%). A terápiás hatás 234 beteg (24,2%) esetében megfelelő, 439 esetben (45,4%) kielégítő volt. A 4. héten 286 beteg (29,5%) minősült reszpondernek; állapotuk javulása a 24. héten is észlelhető volt. A vizsgálat végére szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) javultak az egyes hatékonysági mutatók is. A kezelés elkezdése előtti állapothoz képest a betegek és az orvosok egybehangzóan úgy ítélték, hogy összességében mérséklődött a betegség aktivitása.

Összességében a DAS 28 pontszám és az ACR 20% kritériumok együttes értékelése alapján 570 beteg (58,8%) reagált a kezelésre, míg az említett mutatók egyike vagy másika alapján ítélve 278 beteg (28,7%) non-reszpondernek minősült.

**A kezelés várható hatékonyságát előre jelző tényezők.** A beteg életkora és neme nem bizonyult predikciós tényezőnek. A 2 évnél hosszabb ideje zajló RA-ben szenvedők között valamivel több volt a reszponder. Hasonlóképpen, az ARA I. kategóriájú betegek között nagyobb volt a kezelésre reagálók részaránya, mint az ARA II-III. osztályúak körében. A RA súlyosságának mutatói nem befolyásolták a kezelésre reagálók részarányát.

## Megbeszélés

A RELIEF részét képező, 6 hónapos kohorszvizsgálatunk eredményei megerősítik, hogy az aktív RA kezelésére adott leflunomid elegendően hatékony és biztonságos gyógyszer. A leflunomid a betegek számos különböző alcsoportjában beválik,

A betegek jól tolerálták a leflunomidot; újabb vagy váratlan mellékhatásokat nem észleltek. A korábban biztosan nem hypertóniás betegek 7,4%-án mértek magas vérnyomást, a vérnyomás-emelkedés általában enyhe fokú volt.

A normál tartomány felső határát, ill. annak kétszeresét vagy háromszorosát meghaladó szérumszintű ALT aktivitást a betegek 31,9%-án, 6,7%-án, ill. 2,8%-án, ugyanekkor mértékű AST aktivitás-fokozódást 20%-án, 2,6%-án, ill. 0,9%-án észleltek. A májenzimek aktivitásának fokozódása nem idézett elő panaszokat vagy tüneteket.

A lemorzsolódók részaránya csekély volt. A kezelést a résztvevők 11%-a mellékhatás jelentkezése, 2,7%-a ha-

tástalansága miatt hagyta abba. A betegek 6%-a egyéb ok miatt maradt ki a vizsgálatból.

A leflunomid-kezelés a betegek jelentős hányadában bizonyult hatásosnak. Az EULAR kritériumokat alapul véve, a DAS 28 pontszám alapján 69,6%, míg az ACR 20%, ACR 50%, ill. ACR 70% kritériumok szerint 60,6%, 33,5%, ill. 9,6% volt a kezelésre reagálók részaránya. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatunk során megállapított reszponder-ráta mind a vártnál, mind a leflunomid hatásait értékelő randomizált vizsgálatok alkalmával észleltől magasabb volt.

A leflunomid hatása rövid időn belül érvényesült: az EULAR kritériumokat és a DAS 28 pontszámot tekintve a betegek 29,5%-ában már a kezelés 4. hetében mutatkozott klinikai hatás. Ez a kezelés 24. hetéig is fennmaradt, sőt a vizsgálat végéig a résztvevők további 40%-a került a reszponderek csoportjába.

A leflunomidra reagáló, ill. nem reagáló betegek kezelése előtti jellemzőit is összehasonlították. Két lehetséges predikciós tényezőt találtak, nevezetesen az ARA I-es funkcionális stádiumot és a betegség fennállásának időtartamát. A beteg életkora és neme, a betegség aktivitása és súlyossága, valamint a korábbi DMARD-kezelés nem alkalmasak a kezelés várható hatékonyságának felmérésére. A leflunomid a betegek különféle csoportjaiban hatásos.

## Összefoglalás

A szerzők a 48 hetes, multicentrikus, nemzetközi RELIEF vizsgálat első, 24 hét időtartamú, a leflunomid hatékonyságát és biztonságosságát, valamint kezelés várható hatékonyságát előre jelző tényezőket tanulmányozó, nyílt kohorszvizsgálat eredményeiről számolnak be. A kezelés első 3 napján  $1 \times 100$  mg/nap, ezt követően  $1 \times 20$  mg/nap dózisban adagolták a leflunomidot. A terápiás hatékonyságot az EULAR kritériumai alapján mérték fel, kezelésre reagálók részarányának meghatározására használatos DAS 28 (Disease Activity Score) skála, valamint az ACR kritériumai segítségével.

A vizsgálatba 969 beteget vontak be. 673 (69,6%) fejezte be a 24 hetes kezelést, 587 betegen (60,6%) a kezelés hatásosnak bizonyult. A kezelés hatékonyságának felmérésében szoros korrelációt mutattak ki az EULAR és az ACR kritériumok között. Ezen kívül, a vizsgálat befejezéséig 240 beteg (24,8%) DAS 28 pontszáma alacsony értékre ( $> 3,2$ ) csökkent, ill. 123 betegé (12,7%) a betegség remisszióját tükrözte (DAS 28  $< 2,6$ ).

A RELIEF vizsgálat első, nyílt feltételek között lebonyolított szakaszának tapasztalatai alapján a leflunomid jól tolerálható gyógyszer hatékonysága és biztonságossága klinikai szempontból megfelelő.

*Forgács Sándor dr.*