

A leflunomid 10, illetve 20 mg-os napi adagjának hatékonysága és biztonságossága aktív rheumatoid arthritisben – nemzetközi, kettősvak, randomizált vizsgálat

Poór Gy. és Strand V. Rheumatology 2004. 43. 744-749.

Az isoxazol-származék leflunomid hatásmechanizmusa egyedi, különbözik a többi DMARD-étól. A leflunomid ún. előanyag („prodrug”), mely a bélfalban, a vérplazmában és a májban rövid idő alatt átalakul aktív metabolitá, gyulladásgátló és immunmoduláns hatást fejt ki. A leflunomid 20 mg-os napi adagját randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok is hatékonynak és biztonságosnak találták, ezért ezt a dózist alkalmazták. Mindazonáltal, ha a beteg ezt nem tolerálta, helyénvalónak tartották 10 mg-ra csökkenteni a napi adagot. Ebben a tanulmányban a betegség aktivitását a lehető leghatékonyabban és a lehető legkevesebb toxicitás árán csökkentő fenntartó napi dózis meghatározása érdekében a 10 mg-os és a 20 mg-os napi adag hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze.

Egy munkahypothézis szerint a 10 mg-os napi adaggal végzett kezelés hatékonysága nem marad el a 20 mg-os napi adaggal végzettétől. Ennek bizonyítására vagy megdöntésére kiszámították az érzékeny, illetve a duzzadt ízületek számának (TJC – tender joint count, illetve SJC – swollen joint count), valamint a HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) pontszám változásában észlelhető különbségek 95%-os megbízhatósági intervallumait és ezeket előre meghatározott tartományokban összehasonlították.

Beteganyag és módszerek

Európa 12 országának 62 klinikai központjában lebonyolított nemzetközi, randomizált, kettősvak, párhuzamos-csoportos vizsgálatban 402 rheumatoid arthritises beteg vett részt.

A vizsgálatba 18–75 éves betegeket vontak be, ha az ACR kritériumai alapján kórismézett, aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek. A vizsgálati populáció zömmel nőbetegekből állt (83%); a RA fennállásának átlagos időtartama 9,6 év volt. A résztvevőket azonos arányban, random válogatással sorolták hatosával a 24 héten keresztül kezelt csoportokba. A vizsgálat 1–3. napjain adott 100 mg-os telítő dózis után az egyik csoportot (n=202) 10 mg/nap a másik csoportot (n=200) 20 mg/nap leflunomiddal kezelték.

Hatékonysági és biztonságossági mutatók. A kezelés hatékonyságát mindenekelőtt az érzékeny (TJC) és a duzzadt (SJC) ízületek (28 ízület értékelésével meghatározott) száma, valamint – 6 hónapos kezelés után – a HAQ-DI pontszám alapján mérték le. Másodlagos hatékonysá-

gi mutatóként az ACR 320%, ACR 350% és ACR 370% javulást mutató betegek részarányát határozták meg. A betegek és a vizsgáló orvosok ötfokozatú Likert-skála alapján értékelték átfogóan a betegség aktivitását (1 – rendkívül jó, 5 – rendkívül kedvezőtlen). A betegek az ízületi fájdalom intenzitását 100 mm-es vizuális analóg skálán jelölték.

A kezelés biztonságosságát fizikális vizsgálatokkal, laboratoriumi vizsgálatokkal továbbá a mellékhatások és a jelentős mellékhatások (SAE) monitorozásával ellenőrizték.

Eredmények

Hatékonyság. Mindhárom elsődleges hatékonysági mutató kezelés előtti értékei hasonlóak voltak a két betegcsoportban. A kezelés befejezéséig a TJC a 10 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban –7,57-tel, a 20 mg/nap leflunomiddal kezeltben –8,89-cel csökkent ($p=0,0617$). Az SJC csökkenése (ugyanebben a sorrendben) –6,38, illetve –6,96 volt ($p=0,3041$), a HAQ-DI javulása –0,37, illetve –0,49 ($p=0,0946$) volt.

A vvt.-süllyedés kivételével az összes másodlagos mutató javulása számszerűen nagyobb volt a 20 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban. Az ACR 320% reszponderek részaránya 10 mg/nap leflunomid alkalmazása esetén 49,8%, 20 mg/nap adásakor 56,6% volt. A III. fázisú klinikai vizsgálatok tapasztalataival összhangban, az ACR 320% reszponderek részaránya 3 hónapos kezelés után mindkét terápiás csoportban tetőzött, az ACR 350% és ACR 370% reszpondereké azonban a vizsgálat 6 hónapja alatt tovább emelkedett. A CRP szint és a vvt.-süllyedés csökkenése már 4 hetes kezelés után maximális mértékű volt. Az összes hatékonysági mutató (TJC, SJC, HAQ-DI, ACR 350%, ACR 370%, betegek/vizsgálók átfogó értékelése, reggeli ízületi merevség időtartama, fájdalomintenzitás) az ACR 320% reszponderek részarányával párhuzamosan változott.

A résztvevők kb. 60%-a részesült egyidejű corticosteroid kezelésben. A 10 mg/nap leflunomiddal kezelt betegek 22,3%-ának, míg a 20 mg/nap leflunomidot szedők csupán 6,6%-ának rendeltek nagyobb napi dózisban corticosteroidot. Ezzel összhangban, a 20 mg/nap leflunomiddal kezelt betegek 26,2%-a abbahagyta a corticosteroid kezelést, míg a 10 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban ez csak a betegek 18,2%-ában következett be (a különbség statisztikailag szignifikáns, $p=0,0026$).

Mellékhatások. A 10 mg/nap leflunomidot szedő betegek 45%-a (n=91), míg a 20 mg/nap dózissal kezelték 50,5%-a (n=101) panaszolt mellékhatást. A 10 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban a 20 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban regisztrálnál nagyobb volt a kezelést mellékhatás (például RA súlyosbodása, anaémia, hasmenés, bőrküetés) miatt abbahagyó betegek száma (31 vs. 24 – 15,3% vs. 12%). A jelentős mellékhatások (SAE) úgyszintén a 10 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban voltak gyakoribbak.

A klinikai szempontból figyelemre méltó májenzim-aktivitás fokozódás esetszámát tekintve nem volt különbség a két csoport között. A systolés/diastolés vérnyomás átlagértéke a 10 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban 1,5/1,6 Hgmm-rel, a 20 mg/nap dózissal kezeltben 5,0/2,2 Hgmm-rel nőtt a kezelés befejezéséig. A betegek testsúlya (ugyanebben a sorrendben) $0,7 \pm 3,05$ kg-mal, illetve $1,0 \pm 2,96$ kg-mal csökkent.

Megbeszélés

Ez a vizsgálat elsőként hasonlította össze a javasolt 20 mg-os, illetve a 10 mg-os fenntartó adagokkal végzett kezelést jellemzőit. A klinikai gyakorlatban az esetben javasolják 10 mg-ra csökkenteni a leflunomid napi adagját, ha a beteg nem tolerálja megfelelően a 20 mg-os fenntartó napi dózist.

Hatékonyaság. A leflunomid mindkét dózisa kedvezően befolyásolta az elsődleges hatékonysági mutatókat (TJC és SJC) és javította a fizikai funkcióképességet. A non-inferioritás kritériumai azonban csak az SJC-re vonatkozóan teljesültek, ezért el kellett vetni azt a munkahipotézist, miszerint a 10 mg-os napi dózis hatása nem múlja alul a 20 mg-os napi dóziséét. A primer hatékonysági mutatók alapján levont következtetést a másodlagos hatékonysági mutatók, az ACR-kritériumok és (a vvt.-súlyyedést leszámítva) minden egyéb paraméter változása is alátámasztotta. Egy előre meghatározott szempontok szerint végrehajtott, klinikai szempontból releváns elemzés szerint a 20 mg-os napi dózissal kezelt betegek közül többen hagyták abba az egyidejű steroid-kezelést – ezt már korábbi vizsgálatok során is kimutatták. Figyelembe kell venni azonban, hogy a 10, illetve 20 mg/nap leflunomiddal kezelt betegek kezelés előtti corticosteroid dózisa eleve eltérő volt és ez longitudinális torzulást eredményezhetett.

A 10 mg/nap dózisú leflunomid-kezelést több beteg hagyta abba mellékhatás jelentkezése (15,8% vs. 12%), illetve a kezelés hatástalanság miatt (5,4% vs. 3,0%). A 10 mg/nap dózisban adagolt leflunomid szedésének abbahagyását leggyakrabban a RA aktivitásával összefüggő mellékhatások tették szükségessé – ezek akár a terápia hatástalanságának mutatóiként is minősíthetők. Figyelemre méltó, hogy a 20 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportban ACR 320% javulást elérők részaránya (57%) hasonló volt a III. fázisú klinikai vizsgálatok során észlelt 55%-os, 52%-os, illetve 51%-os hányadhoz. Ez a tény meggyőzően támasztja alá a 20 mg-os napi dózis antirheumatikus hatékonyságát és a hatás reprodukálhatóságát.

Biztonságosság. A 10, illetve 20 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportokban hasonló volt a mellékhatásokat panaszolók részaránya (66% vs. 68%). A 20 mg/nap leflunomiddal kezelt csoportjában legsűrűbben előfordult mellékhatások – hasmenés (16%), émelygés (10%), alpoecia (10%), fejfájás (6%) – gyakorisága alacsonyabb volt a többi, III. fázisú vizsgálat során észlelnél. A májenzimek aktivitásának klinikai szempontból figyelemre méltó emelkedését ritkán észlelték. A vizsgálat eredményei tehát megerősítik a gyógyszer hatályos alkalmazási előírásának ajánlását, miszerint a leflunomidot 10–20 mg napi dózisban javasolt alkalmazni. A klinikai gyakorlatban, ha a beteg nem tolerálja megfelelően a 20 mg-os napi adagot, szóba jöhet ennek csökkentése napi 10 mg-ra.

Következtetések

A vizsgálat eredményei rácsfolnak arra a munkahipotézisre, miszerint a 10 mg-os fenntartó napi adag hatékonyság tekintetében nem rosszabb mint a 20 mg-os napi dózis. A 20 mg-os napi fenntartó adag alkalmazása mellett szól az is, hogy 10 mg/nap leflunomidot szedő betegcsoportban a kezelés abbahagyásához vezető, illetve a jelentős mellékhatások száma is nagyobb volt. Tehát:

- A leflunomid fenntartó kezelésként adagolt 20 mg/nap dózisa hatékonyabbnak tűnik a 10 mg/nap dóziséénél.
- A rheumatoid arthritis terápiájának ajánlott, biztonságos módja a 20 mg/nap leflunomiddal végzett fenntartó kezelés.