

KITEKINTÉS

A leflunomid hatékonysága és biztonságossága aktív rheumatoid arthritisben. Öt év időtartamú, nyomon követéses vizsgálat eredményei

Kalden J., Schattenkirchner M., Sörensen H. et al. *Arthr. Rheum.* 2003. 48. 1513-1520.

Rheumatoid arthritisben (RA) az idejekorán, a betegség kórlefolását módosító szerekkel (DMARD) elkezdett kezeléssel minimálisra csökkenthető az ízületi károsodás, illetve késleltethető a betegség súlyosbodása. A leflunomid a DMARD-ok újabb csoportjának képviselője, mely a májban alakul át aktív, gyulladásgátló és immunoduláns aktivitású metabolitá. A leflunomid a pyrimidinintermelés, illetve az ezt követő DNS-szintézis gátlásával akadályozza meg a T-lymphocyták proliferációját.

A rövidebb időtartamú vizsgálatok tapasztalatai szerint a 2 éven keresztül 20 mg/nap dózisban adagolt leflunomid biztonságos, és ezt a kezelést a betegek többsége jól tolerálja. A szerzők 2 korábbi III. fázisú klinikai vizsgálat során leflunomiddal sikeresen kezelt RA-s betegek számára tették lehetővé a terápia folytatását. Elsőként számolnak be a leflunomid 5 éven keresztül kezelt rheumatoid arthritises betegeken felmért hatékonyságáról és biztonságosságáról.

Betegek és módszerek

Az eredeti III. fázisú vizsgálatok részvételi feltételei előírták a rheumatoid arthritis ACR alapján megállapított aktivitását és a betegek Steinbrocker-féle funkcionális stádiumokba (I, II és III) sorolását. A nyílt, kontroll csoport nélküli, nemzetközi vizsgálatban 85 német, norvég, szlovén, dél-afrikai, holland, belgiumi, brit, dán, finn, francia, magyar, ír és svéd klinikai központ vett részt.

A III. fázisú vizsgálatok betegpopulációinak összetétele hasonló volt és a résztvevők azonos dózisban (10 vagy 20 mg/nap) kapták a leflunomidot. A kiterjesztés során egységes protokoll alapján kezelték a betegeket. A 2 éves kezelést értékelhetően befejezett és a hosszú távú kiterjesztésbe bevont betegek állapotát a kiterjesztés kezdetekor, illetve ezt követően 6 hónaponként ellenőrizték. A kezelés hatékonyságát az ACR reszponderek részaránya alapján ítélték meg. Ez a mutató az érzékeny és duzzadt ízületek számának 20%-os csökkenését, illetve 20%-os javulást tükröz a következő 5 paraméter közül három esetében: a vizsgáló átfogó értékelése, a beteg általános véleménye, fájdalomintenzitás, testi rokkantság, CRP szint és vvt.-süllyedés. A fizikai funkcióképességet HAQ kérdőív segítségével értékelték.

A két III. fázisú vizsgálatból toborzott betegek kezelés

előtti demográfiai jellemzői hasonlóak voltak. A kiterjesztett kezelésbe bevont 214 beteg (74,8% nőbeteg) átlagéletkora 57 év (29–79 év), a betegség fennállásának átlagos időtartama 4,1 év (1–26,6 év) volt. A betegek 44%-án a rheumatoid arthritisét a vizsgálatba történt bevonásukat megelőző 2 éven belül kórismézték. A leflunomid-kezelés átlagos időtartama 4,6 év (28–5,8 év) volt; 182 beteg legalább 4 – illetve 58 közülük legalább 5 – éven keresztül szedett leflunomidot.

Eredmények

Klinikai hatékonyság. A kiterjesztett kezelésbe bevont 214 beteg közül 163 (76,2%) a vizsgálati végpont eléréseig szedte a leflunomidot. A lemorzsolódás okai között mellékhatás 20 esetben (9,3%) fordult elő.

Az 1 éves kezeléssel elért reszponder-ráták a vizsgálat 4. évéig vagy a végpont eléréseig fennmaradtak. A betegek átfogó véleménye már 1 éves kezelés után javulást tükrözött, ami a vizsgálat végéig megmaradt. A reggel ízületi merevség 1 év alatt a kezelés előtti 145,2 percről 24,7 percre csökkent. Ez a javulás a kezelés 4. évéig vagy a vizsgálati végpont eléréseig fennmaradt.

A CRP szint, a vvt.-süllyedés és a rheumatoid faktorszint esetében úgyszintén javulás mutatkozott az első év végére. Ez a javulás a 4. évig vagy a vizsgálati végpont elérésig tartós maradt.

A funkcióképesség HAQ pontszámokban tükröződő javulása 1 éves kezelés után vált észlelhetővé, és ez a 4. évben, sőt a vizsgálati végpont eléréseig megmaradt.

A kezelés biztonságossága. Összesen 56 beteg (26,2%) számolt be feltehetően gyógyszerfüggő primer mellékhatásról. Ezek közül a leggyakoribb a hasmenés (5,6%), a hypertonia (2,8%), a májfunkciós próbák eredményének kórossá válása (2,8%); bőrkiütés (2,8%) és eczema volt (2,3%). A primer mellékhatásként bejelentett fertőzések közül a felső légúti fertőzések (hörghurut, pharyngitis) és a húgyúti fertőzések voltak a leggyakoribbak. A hosszú távú, kiterjesztett kezelés során észlelt primer mellékhatások természete rendkívül jól egyezett a két III. fázisú klinikai vizsgálat során 2 éves kezelés ideje alatt megfigyeltével.

A kezelés abbahagyásához vezető primer mellékhatások gyakorisága alacsony, 12 betegen 13 volt (5,6%). Öt

haláleset következett be. Ezek közül csupán egy (a műtet követő septicus shock) minősült potenciálisan gyógyszerfüggőnek.

A systolés és a diastolés vérnyomás kezelés kezdetekor mért átlagértéke kismértékben növekedett. A kiterjesztett kezelés ideje alatt 11 betegen (5,1%) észlelték első ízben klinikai szempontból számottevő vérnyomás-emelkedést.

A betegek többségének májenzim-aktivitása a vizsgálat kezdetekor és befejezésekor egyaránt normális volt. A kiterjesztett kezelés ideje alatt 4 betegen észlelték az AST-aktivitás klinikai szempontból számottevő fokozódását. Összesen 7 betegen észlelték enyhe-középsúlyos májműködés-zavart. A vizsgálok egy kivétellel e reakciót mindegyikét feltehetően gyógyszer okozta mellékhatásnak minősítették, mely miatt 4 beteg kezelését kellett abahagyni.

21 betegen (11,5%) fordult elő a kezelés elkezdésekor normális leukocytaszám kóros változása a vizsgálat befejezéséig: 11 beteg (6,0%) fehérvérsejtszáma megemelkedett, 10 beteg (5,5%) csökkent.

Megbeszélés

A tanulmányozott beteganyagban már 4 hetes kezelés után enyhültek a RA okozta panaszok és tünetek, és ez a javulás 5 éven keresztül tartós maradt. A klinikai javulást a mindennapi élet tevékenységeinek elvégzésére való alkalmasság és a fizikai funkcióképesség fokozódása is kísérte. A betegek jól tolerálták a leflunomidot, és nem észlelték váratlan mellékhatásokat. A regisztrált mellékhatások gyakorisága a kiterjesztett kezelés ideje alatt alacsonyabb volt.

A DMARD-okat immár két évtizede alkalmazzák RA kezelésére. Bár ezek a szerek hatékonyan enyhítik a panaszokat, idővel fokozatosan gyengül a hatásuk, és toxikus mellékhatásaik miatt egyre újabb szerek kifejlesztésével próbálkoznak. A leflunomidról III. fázisú klinikai vizsgálat bizonyította be, hogy hatékonyabb a placebokezelésnél, valamint legalább is egyenértékű a methotrexattal és a sulfasalazinnal.

Az egyes primer hatékonysági mutatók és az ACR reszponderek részarányának már 1 éves leflunomidkezelés után észlelhető javulása akár 5 éven keresztül is tartósnak bizonyult (a kezelés maximális időtartama 5,8 év volt). Ez amellet szól, hogy a RA kezelésére adott leflunomid rövid időn belül megmutatkozó hatékonysága hosszú távon is érvényesül. A HAQ pontszám klinikai szempontból számottevő csökkenése a vizsgálat teljes időtartama alatt a leflunomiddal kezelt betegek funkcióképességének fokozódását tükrözte.

A hosszú távú leflunomidkezelés során nem jelentkeztek új, vagy a korábbiaktól eltérő természetű mellékhatások. Ráadásul, a mellékhatások többségét a kezelés kezdeti szakában észlelték, vagyis a leflunomidkezelés időtartalmának hosszabbodásával egyre csökkent a gyakoriságuk.

A vizsgálat résztvevőinek többségében a kezelés befejezésekor is normális volt a májenzimek aktivitása – ez kizárja a jelentős májkárosodás lehetőségét. A májenzimaktivitás rendszeres ellenőrzése és a gyógyszeradag megfelelő módosítása esetén elenyésző a leflunomidkezelés hepatotoxicitása.

Tizenegy betegen észlelték a vérnyomás klinikai szempontból jelentős emelkedését, 3 kivétellel mindegyik beteg vérnyomása normalizálódott.

A rheumatoid arthritises betegek többsége anaemiás és a vörösvérsejtszám csökkenése az idült gyulladáso betegség heveny fellángolására figyelmeztethet. A vizsgálat kezdetekor és a kiterjesztett kezelés végén egyaránt normálisak voltak a vörösvérsejt-jellemzők, vagyis a kezelés hatékonyan megátolta a RA aktiválódását. A résztvevők zömének fehérvérsejt- és thrombocytaszáma mind a kezelés elkezdésekor, mind a befejezésekor normális volt.

Összefoglalás

A szerzők két III. fázisú klinikai vizsgálat során (3 napon keresztül 100 mg/nap, majd 10 vagy 20 mg/nap dózisban adagolt) leflunomiddal kezelt és a 2 éves kezelést értékelhetően befejezett, rheumatoid arthritisen szenvedő betegek számára lehetővé tették, hogy nyílt vizsgálati feltételek között, változatlan dózissal folytassák a kezelést. A kezelés hatékonyságát az ACR kritériumai, HAQ kérdőív és a C-reaktív proteinszint meghatározásával mérték fel. A kezelés biztonságosságát a mellékhatások monitorozásával és laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizték.

Összesen 214 beteget kezeltek átlagosan 4,6 évig (2,8–5,8 év) leflunomiddal. Az átlagéletkor 57 év, a nők részaránya 74,8% volt. A betegség fennállásának időtartama átlagosan 4,1 év volt. A betegek 44%-ának rheumatoid arthritisének a vizsgálatba történt bevonásuk időpontját megelőző 2 évben kórismézték. A betegek 32%-át korábban nem kezelték a RA kórlefolását módosító szerrel.

Az ACR reszponderek részaránya és a HAQ-pontszám egyéves kezeléssel elért javulása a vizsgálati végpont elérésig fennmaradt. Ezidáig nem ismert mellékhatásokat nem észlelték, és a betegek többségének mind a vizsgálat kezdetekor, mind pedig a befejezésekor normális volt a májműködése. A betegek ezen válogatott csoportjában észlelt hatékonyság és biztonságosság, más DMARD-okéhoz képest hamarabb mutatkozó terápiás hatás alapján a leflunomidnak fontos helyet kell biztosítani a rheumatoid arthritis kezelésére használatos gyógyszerek sorában.

A betegek funkcióképességének, illetve a orvos által megítélt hatékonysági mutatóinak javulása akár 5 éven keresztül is fennmaradt. Ez amellet szól, hogy a leflunomid RA-ben rövid időn belül megmutatkozó hatékonysága hosszú távon érvényesül, és a hosszú távú biztonságosság is bizonyítható.

Forgács Sándor dr.