

Profil bezpieczeństwa leflunomidu

Leflunomide safety profile

Bożena Targońska-Stępnik

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: leki modyfikujące przebieg choroby, leflunomid, zapalenie stawów, bezpieczeństwo.

Key words: disease-modifying antirheumatic drugs, leflunomide, arthritis, safety.

Streszczenie

Leflunomid (LEF) jest lekiem modyfikującym przebieg choroby (LMPCh) w terapii reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów. Wyniki badań klinicznych i następnie obserwacji post-marketingowych wykazały skuteczność działania leku, który zmniejsza aktywność choroby i poprawia jakość życia chorych. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii wskazują, że stosowanie LEF nie zwiększa istotnie ryzyka działań niepożądanych, w porównaniu z innymi LMPCh. Częstość występowania objawów niepożądanych LEF nie różni się istotnie od częstości takich zdarzeń podczas terapii metotreksatem lub sulfasalazyną. Najczęstszymi objawami niepożądanymi leczenia LEF są: biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wypadanie włosów i wysypka skórna. Działania niepożądane występują zwykle w ciągu pierwszych 1–3 mies. leczenia. W trakcie leczenia LEF, zwłaszcza w okresie pierwszych 6 mies., konieczna jest uważna kontrola parametrów funkcji wątroby oraz morfologii krwi.

Summary

Leflunomide (LEF) is one of the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used in the treatment of rheumatoid and psoriatic arthritis. Results of clinical trials and post-marketing studies documented that LEF is effective in reducing disease activity and improving quality of life. The safety data show no increased risk of adverse events during LEF treatment, in comparison with other DMARDs. The incidence of adverse events during LEF therapy is not significantly different from that observed with methotrexate or sulfasalazine treatment. The most common LEF-associated adverse events include: diarrhoea, elevated liver enzymes, alopecia and rash. Adverse events are usually observed during the first 1-3 months of therapy. Careful monitoring of liver function tests and complete blood cell count is necessary during LEF therapy, especially within the first 6 months of treatment.

Wstęp

Leflunomid (LEF) jest lekiem o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym, stosowanym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz innych chorób zapalnych i autoimmunologicznych [1].

Leflunomid jest przekształcany w błonie śluzowej jelita i wątrobie do aktywnego metabolitu A77 1726, który odpowiada za terapeutyczne działanie leku. Podstawowym mechanizmem działania LEF jest wybiórcze zablo-

kowanie syntezy *de novo* pirymidyn przez hamowanie aktywności enzymu dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH). Zasadniczym celem działania LEF są aktywne limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid zatrzymuje cykl komórkowy limfocytów w fazie G1, co hamuje ich proliferację i ekspansję. Lek ten wywiera mniejszy wpływ na inne komórki, które wykorzystują szlaki ratunkowe w celu wytwarzania prekursorów pirymidyn [1–3]. Leflunomid hamuje także prolifera-

Adres do korespondencji:

dr med. Bożena Targońska-Stępnik, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90; faks +48 81 724 45 15, e-mail: bozena.stepniak@am.lublin.pl

Praca wpłynęła: 19.11.2008 r.

cję aktywowanych monocytów/makrofagów oraz limfocytów B, jest również inhibitorem kinazy tyrozynowej, jednak w stężeniach znacznie większych niż osiągnięte podczas leczenia. Inne prawdopodobne mechanizmy działania LEF obejmują: hamowanie aktywności czynnika jądrowego κB (*nuclear factor* κB – NF κB), hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, upośledzenie chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie wytwarzania przez monocyty wolnych rodników tlenowych [2].

Dane z badań klinicznych z randomizacją

Wyniki wielu badań klinicznych z randomizacją i późniejszych wieloletnich obserwacji wskazują, że LEF jest skutecznym i bezpiecznym lekiem modyfikującym przebieg choroby w RZS [4–9] i ŁZS [10]. W badaniach klinicznych fazy II i III leczenie LEF przeprowadzono łącznie u 1693 chorych (w przeliczeniu 2533 pacjentolat). Oceniając działania niepożądane pomiędzy chorymi otrzymującymi LEF lub *placebo*, najczęściej obserwowano różnice częstości występowania biegunki (27 vs 12%), podwyższenia aktywności enzymów: aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) (10 vs 2%), wypadania włosów (9 vs 1%) oraz wysypek skórnych (12 vs 7%) [1, 4, 11]. W większości przypadków objawy były przemijające, o łagodnym nasileniu, ustępowały podczas kontynuacji leczenia LEF lub po zmniejszeniu jego dawki [1, 11]. W 2-letnim badaniu oceniającym rezultaty leczenia LEF w porównaniu z MTX u chorych na RZS stwierdzono, że w pierwszym roku terapii u osób leczonych LEF spośród działań niepożądanych najczęściej obserwowano: biegunkę, wypadanie włosów i nudności [7]. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowano 3-krotnie częściej u pacjentów leczonych MTX niż LEF (16,3 vs 5,4%). W drugim roku terapii nadciśnienie tętnicze i wysypka skórna były najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z leczeniem LEF [7]. Częstość objawów niepożądanych zmniejszyła się w drugim roku leczenia [7, 8].

Analiza terapii LEF prowadzonej u 214 chorych na RZS w fazie otwartej przedłużonego ponad 2 lata badania klinicznego wykazała, że profil bezpieczeństwa leku był zgodny z danymi uzyskanymi podczas wcześniejszych faz badania. Nie obserwowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych, natomiast ich częstość zmniejszyła się podczas przedłużonego leczenia LEF [3]. Oceniono, że objawy niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem leku pojawiły się u 26,2% chorych, najczęściej były to: biegunka (5,6%), nadciśnienie tętnicze (2,8%), nieprawidłowa aktywność AlAT, AspAT (2,8%), wysypka skórna (2,8%) i wyprysk (2,3%). Poważne objawy działania niepożądanego związane z terapią LEF występowały rzadko (4,2%), mała była częstość tych objawów, które doprowadziły do przerwania leczenia (5,6%) [3].

Dane z badań obserwacyjnych

W obserwacjach postmarketingowych i analizach epidemiologicznych wykazano zgodność profilu bezpieczeństwa LEF z danymi pochodzącymi z badań klinicznych. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych podczas leczenia LEF w porównaniu z innymi LMPCh [11]. Uznano, że LEF jako LMPCh w terapii RZS charakteryzuje się pozytywnym wskaźnikiem korzyści/ryzyko leczenia [11].

Analiza przeprowadzona w grupie 40 594 chorych leczonych na RZS w Stanach Zjednoczonych wykazała, że częstość występowania wszystkich objawów niepożądanych jest znacząco mniejsza podczas monoterapii LEF (94 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z częstością w trakcie stosowania MTX (145/1000) lub innych LMPCh (143/1000) oraz w przypadku niestosowania LMPCh (383/1000). Leczenie skojarzone LEF z MTX było związane z mniejszą częstością działań niepożądanych niż leczenie skojarzone MTX z innymi LMPCh (42,8 vs 69,5/1000 pacjentolat) [12]. Częstość objawów uszkodzenia wątroby była porównywalna u chorych leczonych LEF i innymi LMPCh (LEF 4,1/1000 pacjentolat vs MTX 6,25 vs inne LMPCh 4,2) [12].

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane dotyczące zaprzestania leczenia LEF z powodu działań niepożądanych nie są jednorodne. Na podstawie analizy wyników 6 badań klinicznych, w których objęto leczeniem 2044 chorych na aktywną postać RZS, stwierdzono, że częstość przerwania leczenia i występowania objawów niepożądanych nie różniły się istotnie w grupie chorych leczonych LEF w porównaniu z osobami leczonymi sulfasalazyną (SS) czy metotrekstatem (MTX) [13].

Analiza zbiorcza podsumowująca dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia LEF w badaniach klinicznych fazy II i III wykazała podobną częstość występowania działań niepożądanych (także poważnych) podczas leczenia LEF, MTX i SS [1]. Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu objawów niepożądanych następowało z porównywalną częstością we wszystkich grupach. W związku z tymi objawami terapię przerwano u 20,7% osób leczonych LEF, u 19,8% MTX i 25,6% SS [1].

Spośród objawów niepożądanych, które spowodowały przerwanie leczenia LEF w pierwszym roku terapii, najczęściej opisywano: zwiększenie aktywności aminotransferaz, nudności, biegunkę i wypadanie włosów. W drugim roku leczenia przyczynami przerwania terapii LEF były: nadciśnienie tętnicze, wysypka skórna i wypadanie włosów [7].

W innym badaniu obserwacyjnym trwającym 42 mies. wykazano, że częstość przerywania leczenia LEF z powodu działań niepożądanych leku była niższa niż podczas terapii MTX lub SS. Zaprzeszanie leczenia następowało istotnie wcześniej u chorych leczonych LEF niż MTX [14]. Znaczny odsetek wczesnego przerywania terapii mógł wynikać ze stosowania wysokiej dawki nasycającej leku (100 mg/dobę przez 3 kolejne dni) [14].

Odmienne wnioski podano na podstawie trzyletniej obserwacji prowadzonej wśród chorych na RZS leczonych ambulatoryjnie. Stwierdzono, że w ciągu pierwszego roku leczenie LMPCh było przerywane z powodu działań niepożądanych częściej w przypadku stosowania LEF (41,6%) niż MTX (10,4%) oraz innymi LMPCh [15]. Zaprzeszanie leczenia LEF było związane z objawami ze strony przewodu pokarmowego (19%), zmianami skórными (19%), nadciśnieniem tętniczym (18%), znaczącym ubytkiem masy ciała (12%), uszkodzeniem wątroby (podwyższenie aktywności ALAT, AspAT >2 razy powyżej normy) (10%), leukopenią (2%) oraz innymi objawami (21%). Autorzy zwracali uwagę, że grupa chorych, w której stosowano LEF, charakteryzowała się dłuższym czasem trwania RZS i starszym wiekiem, co wskazuje na to, że LEF był stosowany u chorych z ciężką postacią choroby, prawdopodobnie źle reagujących na stosowane wcześniej metody leczenia. Nietolerancja była główną przyczyną przerwania leczenia LEF [15].

W grupie chorych na ŁZS obserwowanych przez 2 lata również stwierdzono, że zaprzestanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi następowało częściej podczas terapii LEF (29,2%) niż MTX (10,8%), głównie w pierwszym roku leczenia. Objawami, które spowodowały przerwanie terapii, były: podwyższenie aktywności ALAT i AspAT, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz leukopenia [16].

Ostatnio opublikowana metaanaliza badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na ŁZS wykazała, że spośród LMPCh najczęściej z powodu działań niepożądanych przerywano podawanie LEF. Mimo to, LEF charakteryzuje się jednym z najkorzystniejszych wskaźników skuteczność/tolerancja leczenia – drugim po inhibitorach TNF (*tumour necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworów) [17].

Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że u chorych na RZS nie obserwuje się istotnych różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia LEF, MTX czy SS. W ciągu 2 lat obserwacji przerwanie leczenia z powodu objawów niepożądanych następowało z częstością 8,2% u osób leczonych LEF i 5,9% MTX oraz 10% u leczonych LEF i 15% SS [18].

Najczęściej występujące objawy niepożądane

Biegunka

Biegunkę jako najczęstsze działanie niepożądane LEF obserwowano u 17% chorych w trakcie badań klinicznych. Podczas leczenia LEF biegunka pojawia się zwykle w ciągu pierwszych 3 mies. terapii i może być związana z zastosowaniem dawki nasycającej LEF [1, 11]. Jest to zazwyczaj objaw przemijający, ustępuje w trakcie kontynuacji terapii LEF lub w 98% przypadków po zastosowaniu leczenia objawowego [2, 11]. Uważa się, że wystąpienie biegunki może zależeć od wpływu LEF na cykl życiowy komórek nabłonka przewodu pokarmowego, mimo że w badaniach klinicznych nie wykazano związku pomiędzy wielkością dawki LEF a objawami ze strony przewodu pokarmowego [11]. W razie pojawienia się biegunki zaleca się zmniejszenie dawki LEF, zmianę diety, zastosowanie preparatów stabilizujących florę bakteryjną jelit oraz leków przeciwbiegunkowych [11].

Upośledzenie funkcji wątroby

Zaburzenia funkcji wątroby w postaci podwyższenia aktywności aminotransferaz są znanym działaniem niepożądanym LEF. Zwykle obserwuje się podwyższoną aktywność ALAT, czasami z towarzyszącym zwiększeniem aktywności AspAT. Ocenia się, że izolowany podwyższony poziom AspAT nie jest związany z działaniem LEF [11]. Objaw ten występuje zwykle podczas pierwszych 6 mies. leczenia [1, 11]. Najczęściej zwiększenie się aktywności aminotransferaz nie przekracza 2-krotnej wartości górnej granicy normy i jest przejściowe, ustępuje w trakcie dalszej terapii lub po zmniejszeniu dawki LEF [2]. W badaniach klinicznych u chorych na RZS podwyższony poziom enzymów wątrobowych stwierdzano w ok. 5% przypadków [11]. W innych publikacjach opisywano zwiększenie aktywności aminotransferaz u 15% leczonych LEF w porównaniu z 12% chorych leczonych MTX i 3% otrzymującymi *placebo* [4, 5]. Według raportów FDA, pomimo często obserwowanego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (u 2–5% chorych), podczas leczenia LEF rzadko występują poważne objawy hepatotoksyczności (np. ostra niewydolność wątroby z częstością 7,9/100 000 pacjentolat) [1]. U wszystkich chorych leczonych LEF obowiązuje kontrola aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza u pacjentów stosujących preparaty hepatotoksyczne bądź z towarzyszącymi chorobami wątroby. Według zaleceń europejskich aktywność ALAT powinna być oceniana na początku leczenia, a następnie co 2 tyg. przez 6 mies., później co 8 tyg. W przypadku zwiększenia się aktywności

ALAT 2–3 razy powyżej normy obowiązuje kontrola badań co tydzień. W trakcie leczenia skojarzonego LEF i MTX ocena funkcji wątroby (aktywność ALAT, AspAT, stężenie albuminy) powinna być przeprowadzana co miesiąc. W przypadku wzrostu poziomu aminotransferaz <2 razy górnej granicy normy dawka LEF powinna być zmniejszona do 10 mg/dobę [2]. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku aktywność aminotransferaz nadal utrzymuje się w przedziale 2–3 razy powyżej górnej granicy normy, terapia powinna być przerwana lub zalecana jest biopsja wątroby, jeśli leczenie LEF ma być kontynuowane. Terapia LEF powinna być zawsze przerwana, jeżeli aktywność ALAT wzrasta ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy [1, 2]. Z uwagi na istotne przemiany metaboliczne, którym LEF podlega w hepatocytach, terapia tym lekiem nie jest zalecana u chorych z wywiadem zapalenia wątroby, hipoproteinemią, upośledzoną wydolnością wątroby oraz u alkoholików [2].

Łysienie

Wypadanie włosów jest częstym objawem niepożądanym leczenia LEF (występuje u ≤10% chorych), zwykle przemijającym i odwracalnym [11]. Wypadanie włosów jest zazwyczaj łagodne lub średnio nasilone i prawdopodobnie zależy od stosowanej dawki leku. Przed rozpoczęciem terapii LEF chory powinien być poinformowany o możliwości wypadania włosów. W razie pojawienia się takiego objawu należy rozważyć zmniejszenie dawki LEF do 10 mg/dobę [11].

Zmiany skórne i śluzówkowe

Alergiczne reakcje skórne (wysypka, plamica) były dość często opisywane w badaniach klinicznych (u <10% chorych), jednak ich nasilenie było zwykle łagodne bądź średnie, w 90% przypadków ustępowały one podczas kontynuowania terapii LEF [1, 11]. Bardzo rzadko pojawiały się doniesienia o występowaniu zespołu Stevensa-Johnsona lub Lyella bądź martwicy toksycznej naskórka [1, 11]. Wysypka pojawia się najczęściej podczas pierwszych 1–3 mies. leczenia. Jeżeli nasilenie objawu jest łagodne, terapię LEF można kontynuować, w razie potrzeby z dołączeniem objawowych leków przeciwalergicznych. Mogą występować także inne rzadsze objawy niepożądane ze strony skóry lub błon śluzowych.

Chorzy z izolowanym świądem wymagają leczenia antagonistami receptorów histaminowych H1 [11].

Chorzy z owrzodzeniami błony śluzowej jamy ustnej mogą kontynuować terapię LEF, jednak wymagają uważnej oceny, ponieważ w przypadku utrzymywania się uporczywych zmian lub ich nasilenia, leczenie LEF powinno być przerwane [11].

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze pojawiające się po rozpoczęciu terapii LEF jest opisywane z częstością ok. 1–2%, występuje zwykle w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia. Chory powinien być poinformowany o możliwości wzrostu ciśnienia tętniczego. Zaleca się przeprowadzenie pomiarów ciśnienia przed zastosowaniem LEF i okresowo w trakcie leczenia, z większą częstością pomiarów u chorych z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym. Nowo wykryte nadciśnienie wymaga wyboru skutecznego leczenia przeciwnadciśnieniowego, w razie potrzeby należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia LEF [11].

Infekcje

Częstość występowania infekcji podczas leczenia LEF w porównaniu z innymi LMPCh (nie włączając leków biologicznych) jest porównywalna [11]. Najczęściej opisywane są infekcje dróg oddechowych, zwykle o łagodnym nasileniu. W większości przypadków w trakcie infekcji utrzymywane jest leczenie LEF [11]. Z wyjątkiem 1 przypadku posocznicy zakończonej wyleczeniem, nie obserwowano zwiększenia częstości egzogennych infekcji oportunistycznych (np. *Pneumocystis carinii*) lub niekontrolowanych infekcji endogennych [11].

Objawy hematologiczne

Nie opisywano znaczącej leukopenii lub trombocytopenii podczas terapii LEF, z wyjątkiem 20 przypadków łagodnej leukopenii w grupie 501 chorych leczonych przez 2 lata w badaniu klinicznym. Obserwowane przypadki neutropenii były odwracalne [2]. Nie opisywano eozynofilii, niedokrwistości bądź limfopenii. Zalecenia europejskie wymagają oznaczenia wszystkich parametrów morfologii krwi, z rozmazem krwinek białych, przed rozpoczęciem leczenia LEF, a następnie co 2 tyg. przez 6 mies., później co 8 tyg. [11]. Leczenie LEF powinno być przerwane w przypadku zmniejszenia się liczby granulocytów obojętnochłonnych <1000/μl.

Inne powikłania

Leflunomid może być stosowany u chorych z niewydolnością nerek, jednak z ostrożnością, ponieważ nerki pełnią istotną funkcję w wydalaniu metabolitu LEF. Badania farmakokinetyczne wykazały, że niewydolność nerek lub hemodializa nie wpływają na stężenia w surowicy metabolitu A77 1726 [2].

Inaczej niż w przypadku MTX, nie wykazano niekorzystnego wpływu LEF na tkankę płucną [11].

Nie ma dowodów zwiększonego ryzyka rozwoju chorób limfoproliferacyjnych lub nowotworowych u chorych leczonych LEF, częstość tych schorzeń jest podobna do częstości u chorych leczonych MTX lub SS [2].

Ciąża i laktacja

Badania prowadzone na królikach i szczurach wykazały, że LEF jest embriotoksyczny i teratogeny [1], dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania tego leku. Przed planowaną ciążą należy oznaczyć 2-krotnie w odstępie co najmniej 14 dni stężenie A77 1726 w surowicy (norma <0,2 mg/l).

Leflunomid nie może być stosowany w okresie laktacji, ponieważ nie wiadomo, czy jest wydzielany do mleka matki [2]. Nie zaleca się stosowania LEF także u mężczyzn, którzy planują posiadanie dzieci.

U chorych w trakcie terapii LEF w razie objawów toksycznych, w przypadku stwierdzenia ciąży lub podjęcia decyzji o planowaniu ciąży, konieczne jest przeprowadzenie procedury wyłukania LEF. Procedura ta polega na przyjmowaniu preparatu cholestyraminy w dawce 8 g 3 razy dziennie przez 11 kolejnych dni lub zamiennie węgla aktywowanego w dawce 50 g 4 razy na dobę przez 11 dni [1, 2].

Interakcje z innymi lekami

Leflunomid może nasilać działanie przeciwkrzepliwych antykoagulantów (acenokumarolu, warfaryny).

A77 1726 hamuje aktywność izoenzymu 2C9 cytochromu P450 i może zwiększać biodostępność leków metabolizowanych tą drogą (np. warfaryny, fenytoiny, tolbutamidu, ryfampicyny).

Leflunomid nie wykazuje znaczących interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, cymetydyną czy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi [2].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich lat LEF stał się istotnym elementem terapii zapaleń stawów. W badaniach klinicznych, a następnie w obserwacjach trwających ponad 5 lat wykazano, że LEF jest LMPCh, który hamuje postęp choroby i destrukcje stawów oraz poprawia wydolność czynnościową chorych. Profil bezpieczeństwa LEF jest porównywalny z profilem SS oraz MTX i poprawia się podczas długotrwałego stosowania leku [18]. Z uwagi na korzystny stosunek skuteczności i tolerancji leczenia, stosowanie LEF może być rozważane jako istotna opcja terapeutyczna w przebiegu RZS i łZS.

Piśmiennictwo

1. Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 787-801.
2. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26: 447-459.
3. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1513-1520.
4. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-2550.
5. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multi-centre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999; 353: 259-266.
6. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.
7. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 655-665.
8. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum* 2001; 44: 1984-1992.
9. Targońska-Stępnik B, Chudzik D, Dryglewska M, Majdan M. Ocena wpływu leczenia leflunomidem na wskaźniki procesu zapalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 1-5.
10. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-1950.
11. van Riel PLCM, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol* 2004; 31 Suppl 71: 21-24.
12. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, et al. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. *J Rheumatol* 2004; 31: 1906-1911.
13. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1182-1190.
14. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 944-951.
15. Bettembourg-Brault I, Gossec L, Pham T, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis in daily practice: treatment discontinuation rates in comparison with other DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 168-171.
16. Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 881-884.
17. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying antirheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 855-859.
18. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124-134.