

Leflunomid w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów po niepowodzeniu terapii metotreksatem. Skuteczność i czynniki prognostyczne odpowiedzi na leczenie

Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis after methotrexate failure. Efficacy and prognostic factors for response

Aleksandra Zoń-Giebel, Małgorzata Dec, Danuta Kapońska

Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka w Ustroniu, dyrektor Szpitala dr med. Ryszard Wąsik

Słowa kluczowe: leflunomid, reumatoidalne zapalenie stawów, czynniki prognostyczne.

Key words: leflunomide, rheumatoid arthritis, prognostic factors.

Streszczenie

Celem badania, obejmującego 87 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) po niepowodzeniu terapii metotreksatem, było określenie długoterminowej skuteczności leflunomidu, a także ustalenie czynników prognostycznych dla prawdopodobieństwa jej uzyskania. Kolejnym celem było określenie czasu utrzymywania się poprawy.

Prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (definiowanej jako zmniejszenie DAS28 >1,2), analizowane metodą „skumulowanego występowania”, wyniosło po 30 mies. 57%, przy czym odpowiedzi uzyskiwano zarówno w pierwszych miesiącach terapii, jak i po 24 mies. leczenia. W analizie jednowariantowej i wielowariantowej wyjściowa leukocytoza $>10 \times 10^9/l$ była związana z większym ($p=0,03$), a czwarty okres zmian radiologicznych z mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ($p=0,04$). U chorych, u których uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną, prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia leflunomidem bez progresji RZS wyniosło po 2 latach 87%.

Powyższe obserwacje wskazują na dużą skuteczność terapii leflunomidem u chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem. Potwierdzają one celowość długotrwałego leczenia. Pozwalają też na lepszą selekcję kandydatów do tej formy terapii.

Wstęp

Leflunomid, będący syntetyczną pochodną izoksazolową metabolizowaną do melanonitriloamidu, jest stosowany w terapii chorych na reumatoidalne zapale-

Summary

The goal of this study, including 87 rheumatoid arthritis (RA) patients, was to evaluate the long-term efficacy of leflunomide administered after methotrexate failure, as well as to determine prognostic factors for the probability of good therapeutic response. Evaluation of the response durability was the secondary aim.

The probability of good therapeutic response (DAS28 reduction >1.2), analyzed as cumulative incidence, equalled 57% at 30 months. Good response occurred in the early months of therapy as well as after 24 months. In a univariate and multivariate analysis initial $WBC >10 \times 10^9/l$ was associated with increased response rate, while radiological stage 4 resulted in decreased chance of a good response. For patients who achieved the response, the two-year probability of therapy continuation without RA progression was 87%.

We conclude that leflunomide is effective in RA patients after methotrexate failure. The therapy should be long-lasting as the response may occur late. Our results allow better selection of candidates for leflunomide treatment.

nie stawów (RZS) jako jeden z leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Jego skuteczność w leczeniu aktywnej postaci RZS została wykazana w trzech badaniach klinicznych z randomizacją i potwierdzona w metaanalizie przeprowadzonej przez Maddisona i wsp. [1].

Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Zoń-Giebel, Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka, ul. Szpitalna 11, 43-450 Ustroń, tel. +48 33 854 26 40, faks +48 33 854 35 99, e-mail: olagiebel@poczta.fm

Praca wpłynęła: 16.01.2008 r.

Badania porównawcze z innymi LMPCh, tj. z metotreksatem i sulfasalazyną, nie wykazały istotnych różnic w zakresie skuteczności terapii przy porównywalnym profilu toksyczności [2–6]. Według aktualnych rekomendacji leflunomid powinien być stosowany jako druga lub kolejna linia leczenia u chorych, u których terapia metotreksatem nie pozwala na uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi lub musi być przerwana ze względu na objawy niepożądane [1, 7]. W badaniu van der Kooij i wsp., obejmującym 162 chorych leczonych uprzednio metotreksatem, wykazano ograniczoną skuteczność zarówno sulfasalazyny, jak i leflunomidu jako leków drugiej linii [8]. Z kolei w raportach innych autorów, obejmujących podobne populacje pacjentów, stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie leflunomidem u ponad połowy badanych [9, 10]. W obliczu powyższych kontrowersji, a także wobec dostępności alternatywnych opcji terapeutycznych, istotne wydaje się ustalenie najbardziej korzystnego czasu leczenia leflunomidem, a także wyodrębnienie chorych, u których terapia ta może być najskuteczniejsza.

Celem badania obejmującego chorych na RZS po niepowodzeniu terapii metotreksatem było określenie długoterminowej skuteczności leflunomidu, a także ustalenie czynników prognostycznych dla prawdopodobieństwa jej uzyskania. Kolejnym celem było określenie trwałości odpowiedzi i możliwości kontynuacji terapii leflunomidem w 2-letniej obserwacji.

Materiał i metody

Pacjenci

Obserwacją objęto 87 pacjentów leczonych w Poradni Reumatologicznej Śląskiego Szpitala Reumatologiczno-Rehabilitacyjnego w Ustroniu w latach 2004–2007. Stanowili oni 41% spośród 214 wszystkich pacjentów leczonych w tym okresie leflunomidem. O zakwalifikowaniu do analizy decydowała dostępność danych pozwalających na szczegółową wyjściową charakterystykę kliniczną oraz ocenę zmian aktywności RZS w przebiegu leczenia.

Zastosowano następujące kryteria kliniczne zakwalifikowania do badania:

- rozpoznanie RZS wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1987 r.,
- występowanie czynników prognostycznych przemawiających za agresywnym przebiegiem choroby (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń oka, szybkie zajęcie dużych stawów, wysokie miano czynnika reumatoidalnego),
- niepowodzenie dotychczasowej terapii metotreksatem (MTX) 20 mg tygodniowo przez co najmniej 3 mies., definiowane jako brak poprawy wg wskaźnika DAS28 lub nietolerancja,

- wiek powyżej 18. roku życia,
- aktywność RZS definiowana jako DAS28 >3,2,
- prawidłowa aktywność AIAT,
- wyrażenie zgody przez pacjentów na świadomą kontrolę urodzeń do 2 lat od zaprzestania terapii leflunomidem.

Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem

Table I. Patient characteristics at start of leflunomide therapy

N	87
płeć (M/K)	19 (22%)/68 (78%)
wiek (lata)	52 (29–72)
czas trwania RZS (lata)	9 (1–49)
okres radiologiczny	
I	5 (8%)
II	22 (33%)
III	27 (41%)
IV	12 (18%)
ND	21
czynnik reumatoidalny	82 (94%)
zapalenie naczyń	10 (11%)
liczba stosowanych uprzednio LMPCh	3 (1–9)
stosowanie NLPZ	61 (70%)
dawka NLPZ (mg)*	50 (0–200)
stosowanie glikokortykosteroidów	64 (74%)
dawka glikokortykosteroidów (mg)**	5 (0–20)
niedokrwistość (Hb <12 g/dl)	31 (36%)
nadpłytkowość (>400 × 10 ⁹ /l)	13 (15%)
leukocytoza (>10 × 10 ⁹ /l)	19 (22%)
OB (mm/godz.)	40 (8–155)
CRP (mg/ml)	29 (0–156)
liczba bolesnych stawów	19 (1–39)
liczba obrzękniętych stawów	10 (0–28)
szybwość poranna (min)	120 (0–360)
VAS (mm)	60 (0–99)
DAS28	6,1 (3,3–8,1)
HAQ	1,6 (0–3)

W odniesieniu do zmiennych numerycznych wyniki wyrażono jako mediana (zakres)

*w przeliczeniu na diklofenak, **w przeliczeniu na prednizon

Leczenie i kontrola

Leflunomid podawano doustnie wg następującego schematu: przez pierwsze 3 dni 100 mg/dobę, następnie 20 mg/dobę. Oprócz leflunomidu pacjenci przyjmowali glikokortykosteroidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne w postaci soli diklofenaku.

Aktywność kliniczną i laboratoryjną choroby oraz występowanie działań niepożądanych oceniano raz w miesiącu. Do oceny aktywności choroby stosowano wskaźnik DAS28, uwzględniający liczbę bolesnych uciskowo stawów, liczbę obrzękniętych stawów, OB, i subiektywne odczucie bólu z użyciem analogowej skali wzrokowej (VAS) [11, 12]. Za dobrą odpowiedź terapeutyczną uznawano zmniejszenie DAS28 o co najmniej 1,2. Terapię przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia objawów niepożądanych, uniemożliwiających jej kontynuację. Progresję definiowano jako zwiększenie DAS28 o co najmniej 1,2 w porównaniu z wartością wyjściową.

Metody analizy statystycznej

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizy było prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej, definiowane jako redukcja DAS28 $>1,2$ w dowolnym momencie w trakcie terapii, względem wartości wyjściowej. Prawdopodobieństwo to szacowano metodą „skumulowanego występowania” z uwzględnieniem różnego czasu obserwacji poszczególnych chorych [13, 14]. Za obserwację zakończoną uznawano czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej, za obserwację przerwana – czas od rozpoczęcia leczenia do dnia ostatniej wizyty chorych otrzymujących leflunomid, u których nie uzyskano do tego momentu dobrej odpowiedzi, a za obserwację reprezentującą współzawodniczące ryzyko – czas od rozpoczęcia terapii do jej przerwania z powodu objawów niepożądanych. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem 95% przedziału ufności (95% CI).

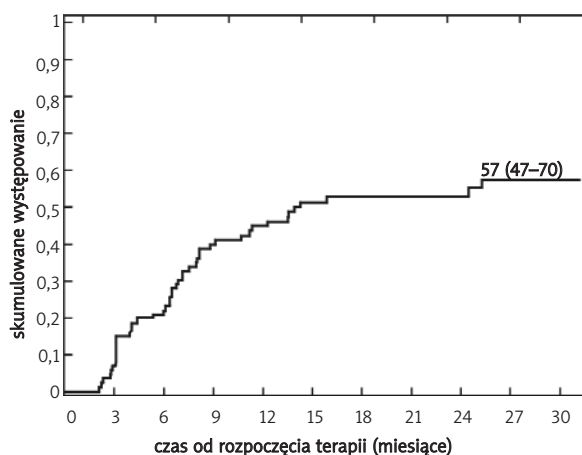
Do analizy czynników prognostycznych dla prawdopodobieństwa uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej wykorzystano jednowariantowy model Coxa [15]. Zmienne numeryczne analizowano jako ciągłe oraz niezależne – po kategoryzacji względem kwartyli, obierając po wstępnej ocenie optymalny punkt odcięcia. Zmienne, dla których w analizie jednowariantowej uzyskano wartość $p < 0,1$, poddawano analizie wielowariantowej, którą prowadzono metodą regresji krokowej wstecznej, z wykorzystaniem modelu Coxa. W modelu końcowym uwzględniono wyłącznie zmienne, dla których wartość p wyniosła $< 0,05$. Wyniki przedstawiono jako współczynnik ryzyka z uwzględnieniem 95% CI. Porównując prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpo-

wiedzi terapeutycznej w podgrupach, stosowano dodatkowo test *log-rank*.

Drugorzędowym punktem końcowym analizy było prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia leflunomidem bez progresji aktywności choroby, u chorych, u których uprzednio uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną. Prawdopodobieństwo to szacowano metodą Kaplana-Meiera [16]. Za obserwację zakończoną uznawano czas od uzyskania dobrej odpowiedzi do progresji lub do wystąpienia objawów niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, a za obserwację przerwana – czas od uzyskania dobrej odpowiedzi do dnia ostatniej wizyty u chorych otrzymujących leflunomid, u których nie doszło do progresji choroby. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem 95% CI.

Wyniki

Przy medianie czasu obserwacji równej 21 (3–31) mies. prawdopodobieństwo wystąpienia dobrej odpowiedzi terapeutycznej wyniosło 22% (CI, 15–33%) po 6 mies., 45% (CI, 35–57%) po 12 mies., 53% (CI, 43–65%) po 18 mies. i 57% (CI, 47–70%) po 30 mies. (ryc. 1). W analizie jednowariantowej prawdopodobieństwo to było większe dla chorych z wyjściową leukocytotą ($WBC > 10 \times 10^9/l$) ($p=0,008$), większą liczbą bolesnych stawów ($p=0,05$) oraz z większym wskaźnikiem DAS28 ($p=0,05$). Czynnikiem obciążającym rokowanie było bardziej zaawansowane stadium radiologiczne RZS w skali Larsena ($p=0,03$). Wyniki tej analizy zestawiono w tabeli II. W wielowariantowym modelu Coxa



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (redukcja DAS28 $>1,2$) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych leflunomidem.

Fig. 1. Probability of good therapeutic response (DAS28 reduction >1.2) in rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide.

Tabela II. Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (redukcja DAS28 >1,2) – analiza jednowariantowa

Table II. Factors associated with good therapeutic response (DAS28 reduction >1.2) – univariate analysis

Czynnik	Współczynnik ryzyka (95% CI)		p
wiek (lata, zmienna ciągła)	1,006	(0,974–1,039)	0,72
wiek ≥ mediany	1,66	(0,89–3,11)	0,11
płeć męska	1,59	(0,82–3,11)	0,17
okres radiologiczny (zmienna ciągła)	0,67	(0,46–0,97)	0,03
okres radiologiczny IV	0,33	(0,11–0,97)	0,04
czas trwania RZS (lata, zmienna ciągła)	1,009	(0,974–1,045)	0,61
czas trwania RZS ≥ mediany	0,75	(0,41–1,29)	0,34
czynnik reumatyczny	0,54	(0,19–1,51)	0,24
zapalenie naczyń	0,64	(0,25–1,63)	0,35
liczba LMPCh (zmienna ciągła)	1,03	(0,82–1,28)	0,82
liczba LMPCh > mediany	0,82	(0,41–1,62)	0,56
stosowanie NLPZ	0,89	(0,47–1,67)	0,71
dawka NLPZ (mg, zmienna ciągła)*	0,997	(0,99–1,003)	0,32
dawka NLPZ ≥ mediany	0,66	(0,37–1,19)	0,17
stosowanie GKS	1,27	(0,63–2,56)	0,51
dawka GKS (mg, zmienna ciągła)**	1,02	(0,94–1,1)	0,66
dawka GKS mediany	1,19	(0,6–2,34)	0,62
OB (mm/godz., zmienna ciągła)	0,997	(0,984–1,009)	0,57
OB ≥58 mm (górny kwartył)	0,58	(0,28–1,19)	0,14
CRP (mg/ml, zmienna ciągła)	0,998	(0,988–1,009)	0,73
CRP ≥ mediany	1,08	(0,58–1,99)	0,81
niedokrwistość	0,74	(0,4–1,37)	0,33
nadpłytkowość	1,3	(0,61–2,79)	0,5
leukocytoza	2,47	(1,27–4,8)	0,008
liczba bolesnych (zmienna ciągła) stawów	1,039	(1–1,08)	0,05
liczba bolesnych stawów ≥24 (górny kwartył)	1,78	(0,95–3,34)	0,07
liczba obrzękniętych stawów (zmienna ciągła)	1,02	(0,97–1,06)	0,48
liczba obrzękniętych stawów ≥ mediany	0,98	(0,54–1,77)	0,94
szttywność poranna (min, zmienna ciągła)	1,002	(0,998–1,006)	0,27
szttywność poranna ≥ mediany	1,12	(0,82–1,54)	0,46
VAS (mm, zmienna ciągła)	0,998	(0,983–1,013)	0,77
VAS ≥ mediany	0,83	(0,46–1,5)	0,55
DAS28 (zmienna ciągła)	1,268	(1–1,608)	0,05
DAS28 ≥4,83 (dolny kwartył)	2,77	(1,22–6,29)	0,02
HAQ (zmienna ciągła)	1,2	(0,76–1,88)	0,44
HAQ	1,43	(0,78–2,62)	0,24

*w przeliczeniu na diklofenak, **w przeliczeniu na prednizon

jedynie leukocytoza oraz stadium radiologiczne IV okazały się niezależnymi czynnikami wpływającymi na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (tab. III). Występowanie leukocytozy zwiększało 2,4-krotnie, a stadium radiologiczne IV zmniejszało 3-krotnie szansę uzyskania dobrej odpowiedzi. U chorych z wyjściową wartością WBC $>10 \times 10^9/l$ prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi wyniosło 75% (CI, 56–100%) przy najdłuższym czasie obserwacji równym 16 mies. wobec 53% (CI, 41–68%) po 31 mies. u chorych bez leukocytozy w momencie rozpoczęcia leczenia leflunomidem ($p=0,006$ w teście *log-rank*) (ryc. 2.). U chorych z wyjściowym stadium radiologicznym I–III prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi wyniosło 68% (CI, 55–85%) w porównaniu z 33% (CI, 15–74%) u pacjentów w stadium IV ($p=0,03$ w teście *log-rank*) (ryc. 3.).

Spośród 47 pacjentów, u których uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną, terapię przerwano u 5 pacjentów. U 4 chorych przyczyną było wystąpienie objawów niepożądanych, a u jednego – postęp RZS. Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia bez progresji po 2 latach wyniosło 87% (CI, 76–99%) (ryc. 4.). Wobec niewielkiej liczby zdarzeń niemożliwe było przeprowadzenie analizy czynników prognostycznych.

Omówienie

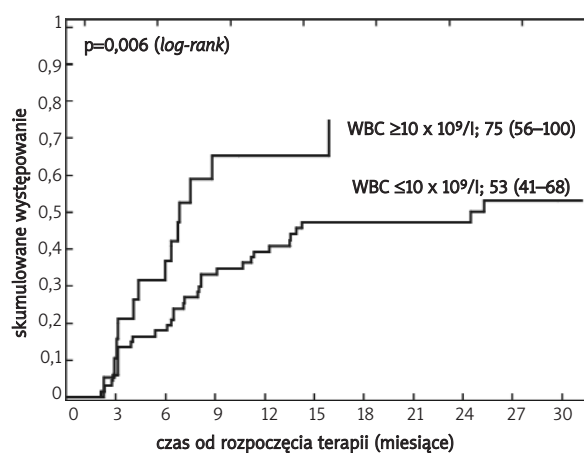
Stosowanie leflunomidu jest uznaną opcją terapeutyczną u chorych z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii metotreksatem [1, 7]. Alternatywne metody obejmują leczenie z użyciem innych LMPCh, np. sulfasalazyny, lub stosowaniem leków biologicznych [1, 17]. Mimo że skuteczność leflunomidu w tej grupie chorych została potwierdzona we wcześniejszych badaniach, dotychczas nie określono, jak długo należy prowadzić leczenie u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi. Nie wiadomo też, jakie czynniki wpływają na szansę tej odpowiedzi. Co za tym idzie, nie ma kryteriów ułatwiających decyzję o zastosowaniu leflunomidu u chorego o danej charakterystyce klinicznej.

W niniejszym badaniu, którego przedmiotem była analiza prawdopodobieństwa uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej w funkcji czasu, zgodnie z wiedzą autorów po raz pierwszy w badaniach reumatologicznych zastosowano metodę „skumulowanego występowania”. Metoda ta, opracowana w ostatnich latach w celu analizy danych dotyczących przeszczepiania szpiku, pozwala na szacowanie prawdopodobieństwa przy obserwacjach o różnym czasie trwania. W przeciwieństwie do metody Kaplana-Meiera, uwzględnia ona obserwacje reprezentujące tzw. ryzyko współzawodniczące, a więc zdarzenia wykluczające możliwość wystąpienia obserwacji będących właściwym przedmiotem analizy. W przypadku prezentowa-

Tabela III. Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (redukcja DAS28 $>1,2$) – analiza wielowariantowa

Table III. Factors associated with good therapeutic response (DAS28 reduction $>1,2$) – multivariate analysis

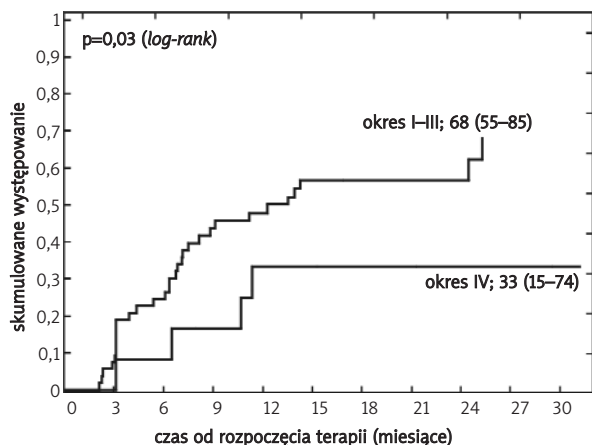
Czynnik	Współczynnik ryzyka (95% CI)	p
leukocytoza ($>10 \times 10^9/l$)	2,44 (1,07–5,12)	0,03
okres radiologiczny IV	0,34 (0,12–0,98)	0,047



Ryc. 2. Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (redukcja DAS28 $>1,2$) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych leflunomidem – leukocytoza w momencie rozpoczęcia terapii.

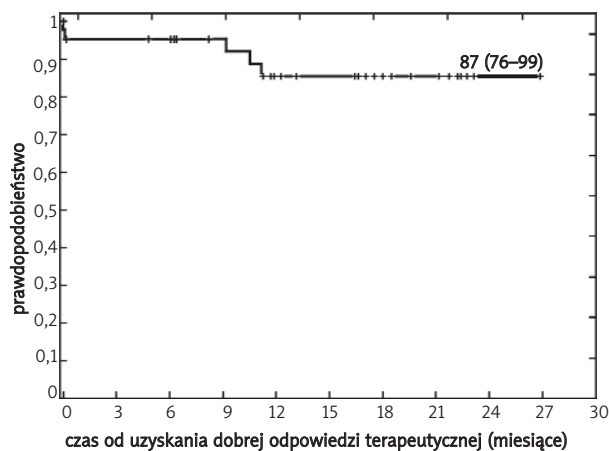
Fig. 2. Factors influencing probability of good therapeutic response (DAS28 reduction $>1,2$) in rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide – leukocytosis at start of the treatment.

nego w niniejszej pracy badania, obserwacjami współzawodniczącymi były: uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej oraz wystąpienie objawów niepożądanych, decydujących o przerwaniu leczenia. Stosując tę metodę, autorzy potwierdzili możliwość uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej u ponad połowy osób z aktywnym RZS, leczonych leflunomidem po nieskuteczności uprzednio stosowanej terapii metotreksatem. Jedno-



Ryc. 3. Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi terapeutycznej (redukcja DAS28 >1,2) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych leflunomidem – okres radiologiczny w momencie rozpoczęcia terapii.

Fig. 3. Factors influencing probability of good therapeutic response (DAS28 reduction >1,2) in rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide – radiological stage at start of the treatment.



Ryc. 4. Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia leflunomidem i braku progresji u chorych, którzy uzyskali dobrą odpowiedź terapeutyczną.

Fig. 4. Probability of freedom from progression with continues leflunomide treatment for patients who achieved good therapeutic response.

cznie wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi zwiększa się w czasie i nie uzyskuje plateau nawet po 2 latach terapii. Największy przyrost występuje co prawda pomiędzy 3. i 9. mies. leczenia, jednak szansa na uzyskanie odpowiedzi występuje nawet

po 24 mies. (ryc. 1). Dane te wskazują na celowość długotrwałej terapii leflunomidem również w sytuacji braku satysfakcjonującego działania w pierwszych miesiącach.

W analizie czynników prognostycznych dla prawdopodobieństwa uzyskania dobrej odpowiedzi uwzględniono zmienne związane z demografią i przebiegiem dotychczasowego leczenia, a także parametry laboratoryjne oraz obiektywne i subiektywne wskaźniki aktywności choroby. Analiza wielowariantowa ujawniła, że tylko wyjściowa leukocytoza oraz okres radiologiczny RZS decydują niezależnie o prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi. Jest ono znacząco większe w grupie chorych z $WBC >10 \times 10^9/l$, a mniejsze u pacjentów w IV okresie zmian radiologicznych. Powyższe obserwacje wskazują, że chorzy z leukocytozą powinni być preferencyjnie kierowani na leczenie leflunomidem. Z kolei u pacjentów z zaawansowanymi zmianami radiologicznymi należy rozważyć inne metody leczenia. Nie można jednak wykluczyć, że w tej grupie skuteczność terapii jest ograniczona, bez względu na zastosowane leczenie. Dostępna wiedza nie pozwala na wyjaśnienie natury stwierdzanych przez autorów zależności. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Wybiórcza analiza chorych, u których uzyskano dobrą odpowiedź terapeutyczną, ujawniła, że efekt leczenia leflunomidem jest trwały. Terapia może być kontynuowana przez kolejne 2 lata, z prawdopodobieństwem utrzymywania się odpowiedzi rzędu 87%. W pojedynczych przypadkach zachodzi konieczność przerwania leczenia, co wynika głównie z wystąpienia objawów niepożądanych, a nie z progresji choroby.

Wnioski

1. U chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem stosowanie leflunomidu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną z prawdopodobieństwem uzyskania dobrej odpowiedzi ponad 50%.
2. Poprawa może nastąpić nawet po 2 latach, w związku z czym terapii nie należy przerywać, o ile nie wystąpi progresja lub ciężkie objawy niepożądane.
3. U pacjentów, u których stwierdza się leukocytozę ($WBC >10 \times 10^9/l$), szansa skuteczności leczenia leflunomidem jest szczególnie duża.
4. U chorych, u których stwierdza się IV okres zmian radiologicznych, skuteczność leczenia leflunomidem jest mała. Należy u nich rozważyć inne opcje lecznicze.
5. Skuteczność leczenia leflunomidem jest trwała i utrzymuje się co najmniej 24 mies. u większości chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.

Piśmiennictwo

1. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 280-286.
2. 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 Int Med* 1999; 159: 2542-2550.
3. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353: 259-266.
4. 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* 2000; 39: 655-665.
5. 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.
6. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 913-923.
7. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1182-1190.
8. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1356-1362.
9. Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L, Kwiatkowska M i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 7-10.
10. Hajdyła I, Skura A, Banaś T i wsp. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 11-16.
11. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.
12. van den Haijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practise by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 579-581.
13. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risk: New representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18: 695-706.
14. Giebel S, Czyż A, Czerw T, et al. Statistical analysis in haematopoietic stem cell transplantation. Recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. Part II: End-points in the presence of competitive risk. *Acta Haematol Pol* 2005, 36: 415-421.
15. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Royal Stat Soc B* 1972; 34: 187-202.
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
17. Zoń-Giebel A, Liwoch-Morżoł W, Witkowska-Tomiczek J i wsp. Wczesne wyniki leczenia infliximabem pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2006; 44: 128-133.