

# Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

## *Leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis patients*

Maria Rell-Bakalarska<sup>1</sup>, Lidia Rutkowska-Sak<sup>2</sup>, Małgorzata Kwiatkowska<sup>1</sup>,  
Barbara Lisowska<sup>3</sup>, Elżbieta Wojtecka-Łukasik<sup>4</sup>, Sławomir Maśliński<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Poradnia Przykliniczna Instytutu Reumatologii, kierownik Przychodni dr med. Maria Rell-Bakalarska

<sup>2</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Romicka

<sup>3</sup>Oddział Intensywnej Opieki Medycznej Instytutu Reumatologii, kierownik Oddziału lek. Renata Ćwiek

<sup>4</sup>Zakład Biochemii Instytutu Reumatologii, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Dyrektor Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, leflunomid, skuteczność i bezpieczeństwo terapii, enzymy chrząstki.

**Key words:** rheumatoid arthritis, leflunomide, effectiveness and safety, cartilage enzymes.

### Streszczenie

Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wszyscy chorzy otrzymali uprzednio standardowe leczenie modyfikujące przebieg choroby, które nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Badania przeprowadzono w grupie 276 chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów mierzoną w skali DAS. Średni czas leczenia leflunomidem wynosił 16 mies. Aktywność w surowicy enzymów chrząstki (NAH-azy i NTPPH-azy), oceniana zarówno przed, jak i po leczeniu, była prawidłowa. Skuteczność terapii leflunomidem stwierdzono u 70% chorych. Brak efektów leczenia wykazano u ok. 13% pacjentów. Objawy niepożądane, wymagające przerwania terapii, wystąpiły u ok. 18% chorych.

Leflunomid (LFM), pochodna izoksazolu, inhibitor syntetazy pirymidyny, zaliczany do leków modyfikujących przebieg choroby (*Diseases Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), jest stosowany w Polsce od 2004 r. Uważa się, że DMARDs mają zdolność hamowania lub spowalniania destrukcji stawów w RZS.

### Summary

The aim of this study was to investigate the effectiveness and safety of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Therapy with leflunomide was performed on 276 patients with active RA, defined by a disease activity score (DAS). All patients had previously been given conventional drug treatment without positive effects. The mean duration of leflunomide treatment was 16 months. Adverse events related to leflunomide therapy were evaluated. Before and after treatment, the serum activity of cartilage enzymes (NAH-ase and NTPPH-ase) was normal. The efficacy of leflunomide was shown in 70% of cases. This therapy proved ineffective in approximately 13% of patients. The results of this study demonstrated that leflunomide treatment had to be discontinued in 18% of patients because of adverse effects.

W styczniu 2006 r. w *Reumatologii* ukazała się publikacja [1], w której oceniono wstępnie efekt terapeutyczny i objawy niepożądane po stosowaniu LFM u 158 chorych na RZS, objętych programem terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia. Obserwacje prowadzono w warunkach ambulatoryjnych w Poradni Reumatologicznej Instytutu Reumatologii.

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Maria Rell-Bakalarska, Poradnia Przykliniczna Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

**Praca wpłynęła:** 30.10.2006 r.

Niniejsza praca jest kontynuacją obserwacji klinicznej tych chorych. Jest otwartą, prospektywną próbą obserwacyjną, oceniającą stosowanie LFM w warunkach polskich.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii leflunomidem u chorych na RZS oraz ocena zachowania się niektórych enzymów metabolizmu i degradacji chrząstki stawowej podczas tej terapii.

## Materiał kliniczny

Obserwacją objęto 276 chorych, u których terapię LFM prowadzono od 25 lutego 2004 r. do 23 października 2006 r. W grupie tej było 249 kobiet oraz 27 mężczyzn w wieku od 19 do 78 lat ( $x=54$ ,  $4\pm 13,6$ ). Czas trwania choroby wyniósł od 1,25 do 39 lat ( $x=10$ ,  $3\pm 8,5$ ), czas trwania terapii LFM wyniósł od 4 do 32 mies. ( $x=16$ ,  $64\pm 3,82$ ). Chorzy spełniali kryteria RZS wg ARA (*American Rheumatism Association*), z 1987 r. [2].

LFM zastosowano u chorych, u których stwierdzono wysoką aktywność choroby, jednakże jedynie w przypadku 187 chorych posiadamy wstępną dokumentację kliniczną – są to chorzy, u których leczenie rozpoczęto w Poradni Reumatologicznej Instytutu Reumatologii (IR); u pozostałych 89 chorych kurację rozpoczęto poza Poradnią Reumatologiczną IR, a obserwacją w poradni zostali oni objęci już w trakcie leczenia.

W grupie tych 187 chorych u 36% stwierdzono wczesny stopień zaawansowania zmian radiologicznych wg Larsena (I i II okres), zaś u 64% – późny stopień zaawansowania tychże zmian (III, IV i V okres).

W Poradni IR LFM podawano doustnie wg schematu: początkowo przez 3 dni w dawce 100 mg/dobę, następnie 20 mg/dobę. Zgodnie z informacją uzyskaną od pacjentów LFM podawany poza IR stosowano wg podobnego schematu. Wszyscy chorzy byli leczeni poprzednio licznymi lekami z grupy DMARDs (od 3 do 5 leków). U żadnego z chorych nie uzyskano poprawy, mimo stosowania bezpośrednio przez rozpoczęciem leczenia LFM – metotreksatu w dawce 12,5–20 mg/tydzień.

## Metody badań

Programem obserwacyjnym objęto wszystkich 187 chorych zakwalifikowanych do rozpoczęcia leczenia LFM w Poradni Reumatologicznej IR. Wiek chorych, czas trwania choroby i terapii LFM w grupie 187 chorych nie różnił się znamienne od parametrów dla całej grupy 276 chorych. U chorych tych przeprowadzono wstępną ocenę kliniczną i laboratoryjną następujących parametrów:

- aktywność choroby oceniona wskaźnikiem DAS 28 (*Disease Activity Score 28*), uwzględniającym liczbę badanych stawów, liczbę obrzękniętych stawów, aktywność choroby wg pacjenta w skali VAS (*Visual Analog Scale 0–100 mm*) oraz OB. Wskaźnik ocenia 28 stawów: międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe, nadgarstkowe, łokciowe, ramienne i kolanowe [3];
- ból wg pacjenta w skali VAS;
- czas sztywności porannej w godzinach;
- stężenie CRP w surowicy;
- morfologia krwi z rozmazem;
- stężenie aminotransferaz w surowicy;
- RTG klatki piersiowej oraz RTG stawów rąk i stóp. Stopień zawansowania zmian radiologicznych oceniono w skali Larsena i Dale'a.

Aktywność kliniczną i laboratoryjną choroby oraz natężenie ewentualnych objawów niepożądanych podczas terapii oceniano co miesiąc u wszystkich chorych, a skuteczność leczenia LFM w grupie 187 chorych. Spośród tych chorych wybrano także retrospektywnie grupę 50 chorych, u których lek stosowano przez całe 6 mies. U chorych w tej grupie w surowicy krwi pobranej przed rozpoczęciem leczenia LFM i po 6 mies. oznaczono aktywność 2 enzymów:  $\beta$ -N-acetyloheksosaminazy (NAH-aza) oraz 127 kD ecto-nukleotydopyrofosfohydrolazy (NTPPH-aza). Oznaczenia wykonano metodą kolorymetryczną [8, 9]. Analizę statystyczną wszystkich zależności wykonano testem Wilcozona.

Objawy niepożądane i przyczyny odstawienia leczenia LFM przeanalizowano w całej grupie 276 chorych, mimo braku u części chorych pełnej dokumentacji wstępnej oraz niejednorodnego czasu terapii, jednakże z uwzględnieniem aktualnych wskaźników aktywności choroby.

## Wyniki badań

Kliniczną ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono u 187 chorych, u których istniała pełna dokumentacja kliniczna w chwili rozpoczęcia terapii LFM (program obserwacyjny). Chorych podzielono na grupy w zależności od czasu trwania terapii.

Wskaźniki klinicznej i laboratoryjnej aktywności choroby oceniono statystycznie w najliczniejszej grupie (liczącej 124 osoby) spośród tych chorych, u których czas terapii wyniósł nieprzerwanie 120 dni.

Wyniki przed rozpoczęciem terapii i po 120 dniach leczenia przedstawiono w tab. I. Wszystkie oceniane parametry wykazywały poprawę, w większości znamienne statystycznie.

Badania przeprowadzone u 50 chorych przed i po 6 mies. terapii LFM wykazały prawidłowe wartości enzymów NAH-azy i NTPPH-azy (tab. II).

**Tabela I.** Wskaźniki aktywności choroby w grupie 124 chorych leczonych LFM przez 120 dni  
**Table I.** Parameters of disease activity of 124 patients before and after 120 days LFM treatment

Parametr	Początek obserwacji x ±SD	Koniec obserwacji x ±SD	Istotność statystyczna
DAS 28	6,49±0,63	4,33±1,31	p<0,001
ból w skali VAS (mm)	67,8±19,6	38,1±22,6	p<0,001
szttywność poranna (godz.)	2,0±1,5	0,7±1,2	p<0,01
CRP (g/dl)	27,9±18,4	16,8±17,9	p<0,05
E x 10 <sup>6</sup> µl	4,13±0,35	4,22±0,34	p<0,01
Hb (g/dl)	12,32±1,15	12,49±1,08	NS

**Tabela II.** Aktywność NAH-azy i NTPPH-azy w surowicy  
**Table II.** Serum NAH-ase and NTPPH-ase activity

Enzymy	Aktywność przed terapią x ±SD	Aktywność po 6 mies. terapii x ±SD	Normy x ±SD
NAH-aza (j.)	22,25±7,18	2 1,89±6,85	23,10±6,25
NTPPH-aza (j.)	1239,04±2 13,29	1285,84±194,38	1344,3±272,1

**Tabela III.** Objawy niepożądane w przebiegu leczenia LFM  
**Table III.** Adverse effects in the course of LFM treatment

Objawy	Liczba chorych	Odsetek z grupy leczonej N = 276
biegunka	14	5,07
zmiany skórne i/lub wypadanie włosów	12	4,55
zwiększenie aktywności aminotransferaz	10	3,62
zmniejszenie liczby leukocytów i/lub trombocytów	7	2,54
zwiększenie ciśnienia tętniczego	4	1,45
polineuropatia	2	0,72
owrzodzenia podudzi	2	0,72
ropniak opłucnej	1	0,36

Z grupy 276 chorych, u których stosowano terapię LFM, nadal leczonych jest 170 pacjentów. Czas terapii wynosi u nich 4–32 mies. ( $x=16$ ,  $64\pm 3,82$ ); 70% chorych z tej grupy wykazuje obecnie średnią lub niską aktywność choroby, mierzoną wskaźnikiem DAS 28 ( $2,6-5,1$ ), a 7,5% chorych jest w okresie remisji klinicznej (DAS 28 <2,6). U 22% chorych nadal utrzymuje się wysoka aktywność choroby (DAS 28 >5,1).

U 106 chorych (38,4%) terapię przerwano. W tej grupie chorych przyczyną odstawienia leczenia LFM u 13,04% chorych był brak efektu leczenia, natomiast 6,52% chorych nie chciało kontynuować terapii z różnych przyczyn pozamedycznych. U 52 pacjentów (18,84%) lek odstawiono z powodu wystąpienia objawów niepożądanych. U innych 7 chorych wystąpiły objawy niepożądane o słabym nasileniu, które po zmniejszeniu dobowej dawki LFM do 10 mg/dobę ustąpiły, nie powodując odstawienia leczenia. Przyczyny odstawienia leczenia LFM podano w tab. III.

## Dyskusja

DMARDs są lekami podstawowymi w leczeniu RZS. W wyborze leku należy kierować się jego skutecznością. Lekiem skutecznym, tanim i stosunkowo mało toksycznym, przez co najczęściej stosowanym, jest metotreksat w średniej dawce 15 mg/tydzień. U chorych, którzy nie tolerują metotreksatu lub wykazują niezadowalającą odpowiedź na leczenie tym lekiem polecany jest w monoterapii leflunomid [5]. Tak było w przypadku wszystkich badanych przez nas chorych.

Wyniki przeprowadzonych przez nas badań potwierdziły skuteczność leczenia LFM z możliwością uzyskania dobrej odpowiedzi u ponad 2/3 pacjentów z RZS, charakteryzujących się długim przebiegiem choroby i opornością na wiele wcześniej stosowanych metod terapii, w tym na leczenie metotreksatem. Należy przy tym pod-

kreślić, że dobry wynik leczenia LFM widoczny był już w 2. mies. terapii i utrzymywał się u większości chorych ponad rok, zaś u kilku ponad 2 lata. Nadal leczonych jest 170 chorych. Dane te wynikają zarówno z obserwacji całej grupy 276 badanych chorych, jak i ze statystycznie opracowanej grupy 124 osób leczonych przez 4 mies., co mogło świadczyć o reprezentatywności tej grupy. Jest to pierwsze polskie opracowanie tak licznej grupy.

Oceniając kryteria poprawy u tych chorych wg EULAR [6] – redukcja DAS 28 o  $>1,2$  – należy podkreślić, że nawet w grupie 22% chorych, u których wartości DAS 28 były nadal wysokie ( $>5,1$ ) u 2/3 chorych z tej grupy uległy one oczekiwanemu obniżeniu.

Wyniki te są zgodne z wstępnymi wynikami naszych badań sprzed roku, a także podobne do wyników badań opublikowanych w 2003 r. przez Dougadosa [7]. Problemem prowadzenia naszej obserwacji był brak możliwości obliczania DAS 28 w czasie wizyty pacjenta. Dotychczas tylko u ok. 13% chorych lek odstawiono z powodu braku efektu leczenia.

W surowicy większości chorych na RZS stwierdza się zwiększoną aktywność enzymu  $\beta$ -N-acetyloheksozaminazy (NAH-azy). Enzym ten może być jednym z markerów oceniających stopień degradacji proteoglikanów chrząstki stawowej w tej chorobie [8]. Enzym 127 kD ecto-nukleotydopyrofosfohydrolaza (NTPPH-aza), syntetyzowany m.in. przez chrząstkę stawową i błonę maziową, wykrywany także w surowicy krwi chorych na RZS, może być natomiast jednym z markerów odzwierciedlających metabolizm tych tkanek [9].

Stężenie tych enzymów w surowicy krwi chorych na RZS było prawidłowe u obserwowanych przez nas chorych – zarówno przed leczeniem, jak i po półrocznej terapii LFM. Trudno odnieść się do tych danych. Wydaje się jednak, że długi okres choroby u chorych (średnio 10 lat) przed zastosowaniem terapii LFM, a także dotychczasowe wieloletnie stosowanie licznych innych DMARDs (3–5 leków) mogły mieć wpływ na zmiany stężeń tych enzymów.

Wystąpienie objawów niepożądanych było przyczyną przerwania terapii u ok. 18% chorych. Odsetek objawów niepożądanych podczas terapii LFM był zbliżony do częstości występowania objawów niepożądanych podczas terapii metotreksatem i sulfosalazyną [10]. Najczęściej, tak jak informowaliśmy w naszym wstępnym doniesieniu [1], obserwowano biegunki, częste były zmiany skórne (w postaci wysypek) i/lub wypadanie włosów oraz zwiększenie się aktywności aminotransferaz. Rzadziej obserwowano leukopenię i/lub trombocytopenię oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi. U pojedynczych chorych wystąpiła polineuropatia oraz objawy *vasculitis* w postaci owrzodzeń na podudziach, u 1 chorej ropień opłucnej.

Obserwowane objawy niepożądane występowały u części chorych już w pierwszych miesiącach terapii,

tak jak w obserwacjach z naszego wstępnego doniesienia [1]. Nie stwierdzano jednak wtedy u chorych zmian skórnych (wysypki) ani wypadania włosów. Te zmiany pojawiły się po dłuższej terapii. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [11].

Wystąpienie objawów zakażenia u jednej chorej mogło być związane zarówno z leczeniem, jak i z samą chorobą, co jest oczywiste.

U 7 chorych wystąpiły objawy niepożądane o słabym nasileniu, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki LFM, chorzy ci kontynuują terapię.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnęliśmy następujące wnioski:

1. Leczenie leflunomidem u chorych na RZS jest skuteczne u prawie 70% chorych.
2. Dobry rezultat leczenia uzyskuje się u chorych uprzednio nieskutecznie leczonych innymi DMARD-s.
3. Badanie w surowicy aktywności enzymów NAH-azy i NTPPH-azy u chorych z wieloletnim przebiegiem RZS, u których stosowano liczne DMARD-s, nie jest przydatne w ocenie metabolizmu i stopnia degradacji chrząstki stawowej.
4. Częstość objawów niepożądanych podczas terapii LFM jest porównywalna do częstości objawów niepożądanych podczas terapii innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.
5. Lek powinien znaleźć szersze zastosowanie w populacji polskich chorych na RZS. Stosowanie obecnie leku niemal wyłącznie (ze względu na cenę) w ramach programu terapeutycznego znacznie ogranicza dostęp pacjentów do tej formy terapii.

*Niniejsze opracowanie nie byłoby możliwe w warunkach pracy w Poradni, gdyby nie pomoc i zaangażowanie wszystkich pozostałych lekarzy: E. Eyman, H. Garwołińskiej, A. Zajączek-Grabowskiej, E. Klimczak, B. Kowalczyk, R. Radeckiej, B. Szymańskiej-Cygler, M. Wieteska, a także pań: Hanny Witak i Jolanty Piechoty.*

*Wszystkim serdecznie dziękuję.*

*Maria Rell-Bakalarska*

#### Piśmiennictwo

1. Rell-Bakalarska M, Jaworski J, Rutkowska-Sak L i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – wstępna obserwacja efektu terapeutycznego i objawów niepożądanych. *Reumatologia* 2006; 44: 19-25.
2. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, et al. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol* 1998; 25: 2324-30.
3. Fuchs HA. The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1863-6.

4. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977; 18: 481-91.
5. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42 (supl.): 3-16.
6. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 1999; 26: 705-11.
7. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003; 30: 2572-9.
8. Berenbaum F, Le Gars L, Toussirot E, et al. Marked elevation of serum N-acetyl-beta-D-hexosaminidase activity in rheumatoid rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 63-6.
9. Cardenal A, Masuda I, Ono W, et al. Serum nucleotide pyrophosphohydrolase activity; elevated levels in osteoarthritis, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, scleroderma, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 2175-80.
10. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996 16; 334:1287-91.
11. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1513-20.