

# Leflunomid és biológiai terápia együttadása rheumatoid arthritisben

SZŰCS Gabriella

A rheumatoid arthritis krónikus gyulladással autoimmun betegség, progresszív ízületi destrukcióhoz, a mozgásképeség csökkenéséhez, extraarticularis szövődményekhez vezet. Megfelelő kezeléséhez korai diagnózis, a betegre vonatkozó prognosztikai tényezők felmérése és megfelelő terápiás terv szükséges. A legfontosabb elv a korai erőteljes bázisterápia elindítása. A terápiás protokollok közül a methotrexatot és/vagy biológikumokat tartalmazó kombinációs terápiák hatékonyabbnak bizonyultak, mint a monoterápiák. Az utóbbi években bevezetett biológiai terápia a rheumatoid arthritis kezelésének új időszakát jelentette. Kontrollált, randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a biológiai ágensek, például a tumor nekrosis-faktor- $\alpha$ -gátlók methotrexattal kombinációban általában hatékonyabbak a strukturális ízületi károsodás progresszióját, a betegség aktivitását és a funkcionális állapotot tekintve. Ugyanakkor a betegek egy része mellékhatások miatt nem tudja szedni a methotrexatot, vagy nem reagál rá megfelelően. Az ennek alternatívájaként leggyakrabban alkalmazott bázisterápia a leflunomid. Korábban több kisebb retrospektív, majd néhány prospektív vizsgálat, végül két új populációs alapú, longitudinális megfigyeléses vizsgálat igazolta, hogy az anti-TNF plusz leflunomid kombináció hatékonysága az említett paraméterek javításában hasonló az anti-TNF plusz methotrexat kombinációéhoz. Nem volt szignifikáns különbség a mellékhatások jelentkezésében a két kombináció között.

A leflunomidterápia a biológiai terápiával kombinációban hatékony és biztonságos alternatívának tekinthető a rheumatoid arthritises betegek kezelésében.

**rheumatoid arthritis, leflunomid, biológiai terápia, TNF- $\alpha$ -gátló**

## COMBINATION OF LEFLUNOMIDE AND BIOLOGIC AGENTS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to progressive joint destruction, functional disability and extra-articular complications. The initial approach to treatment of RA begins with the diagnosis, estimation of patient's prognosis and the implementation of a therapeutic plan. Most important is early and aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Among the different protocols, combination therapies including methotrexate and/or biologics seem to be more effective than monotherapies. Biological therapies introduced in recent years opened a new era in the treatment of RA. Randomized, controlled trials have demonstrated that the addition of methotrexate to biologic agents, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors generally increases their ability to retard structural damage, reduce disease activity and improve function. However, not all patients tolerate or respond to methotrexate. One of the most common used alternative DMARDs is leflunomide. Earlier several smaller retrospective studies, later prospective cohort studies, and finally two new population-based longitudinal observational studies found that the above-mentioned parameters in RA patients treated with anti-TNF agents and leflunomide were similar to those receiving anti-TNF and methotrexate in combination. In addition, there were no significant differences in the frequency of adverse events between the groups. Taken together, leflunomide should be regarded as an effective and safe alternative in the treatment of rheumatoid arthritis.

**rheumatoid arthritis, leflunomide, biological therapy, TNF- $\alpha$  inhibitor**

dr. SZŰCS Gabriella (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute for Internal Medicine, Rheumatology Division; H-4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu

Érkezett: 2009. május 15. Elfogadva: 2009. július 7.

**A**rheumatoid arthritis (RA) az ízületek krónikus gyulladásával járó autoimmun betegség, amely kezelés nélkül progresszív ízületi destrukcióhoz, mozgásképtelenséghez vezet. Előfordulási gyakorisága 0,5-1%, elsősorban nőknél, 30-50 éves életkorban jelentkezik. A kórkép a sokízületi gyulladáson kívül számos egyéb, extraarticularis manifesztációval járhat, ezenkívül a betegségre jellemző az akcelerált atherosclerosis, amelynek következménye a rövidebb élettartam is, elsősorban cardiovascularis vagy cerebrovascularis események miatt. A betegség kimenetelének szempontjából alapvető a korai diagnózis, a prognosztikai tényezők felmérése, majd ezek alapján a mielőbbi hatékony terápia elindítása. A kezelés célja a mozgásszervi funkciók megőrzése, a betegség progressziójának a megállítása, a gyulladás és a fájdalom csökkentésével a remisszió elérése és az extraarticularis manifesztációk megelőzése. A kezelésben gyógyszeres és nem gyógyszeres eszközöket alkalmazunk.

## Bázisterápia betegségmódosító szerekkel

A gyógyszeres kezelés alapelve a korai, erőteljes bázisterápia úgynevezett betegségmódosító gyógyszerek (DMARD: disease-modifying drug) alkalmazásával. Ha a DMARD-okat megfelelő dózisban, kombinációban

alkalmazzuk, szükség esetén kiegészítjük biológiai terápiával, az RA-s betegek tünetei szignifikáns javulnak, az ízületi destrukció progressziója lassul, megáll, esetenként visszafordul, az életminőség jelentősen javul, és a mortalitás csökken. Alapvető szempont, hogy a diagnózis felállítása utána sohasem lehet a beteget túl korán kezelni, ugyanakkor soha nem túl késő a terápiát elkezdni. A DMARD-kezelés szükségessége tehát egyértelmű RA-ban.

Ugyanakkor nem mindig egyértelmű, hogy melyik betegnek melyik DMARD-ot indítsuk el. A leggyakrabban alkalmazott bázisterápia a folsavantagonista methotrexat, ami a kombinációs kezeléseknek is az egyik alapja. A methotrexat alternatívája a biztonságosság és hatékonyság szempontjából hasonló leflunomid. Az enyhébb, jobb prognosztikai markereket mutató betegek esetében alkalmazható bázisterápiaként a sulfasalazin, chloroquin, hydroxichloroquin is. Ritkábban alkalmazzuk, bizonyos speciális esetekben még az azatioprint, cyclosporin A-t, a ciklofoszfamidot. A bázisterápia szükségszerű célja a betegség remissziójának elérése, gyakorlati célja a strukturális ízületi károsodás megelőzése, a tünetek, a fájdalom csökkentése. Az eredményt a 28 ízület vizsgálatával kapott, úgynevezett DAS28 (disease activity score) -értékkel monitorozzuk. A remisszió eléréséhez szükséges a betegek szoros követése, gyakori kontrollja, amelynek során lehetőségünk van a bázisterápiában alkalmazott gyógyszer maximális dózisának titrálására, a mellékhatások

követésére és nem megfelelő eredmény esetén a terápia kiegészítésére, például kombinációk alkalmazásával.

## Kombinációs kezelés biológiai terápiával

A kombinációs kezeléseknél új időszaka indult el a biológiai terápiák bevezetésével, amelyek valódi áttörést jelentettek a betegség kezelésében, mert minden korábbi gyógyszernél hatékonyabban csökkentik a gyulladást és lassítják a destruktív folyamatokat az ízületekben. A klinikai gyakorlatban a biológiai terápiás szereket akkor alkalmazzuk, ha a hagyományos bázisterápia mellett a betegség aktivitása tartósan magas vagy radiológiai progresszió jelentkezik, vagy az alkalmazott DMARD-terápiát toxicitás, mellékhatások miatt nem lehet folytatni. A biológiai terápiás szerek támadáspontjai a gyulladásban részt vevő különböző szolúbilis molekulák, citokinek vagy gyulladáscsökkentő sejtek. Ezek közül Magyarországon leggyakrabban a TNF- $\alpha$  (tumornekrózis-faktor- $\alpha$ )-blokkoló terápiát alkalmazzuk első vonalbeli kezelésként, illetve második vonalban B-sejt elleni terápiát anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) formájában. A jelenleg használatos TNF- $\alpha$ -gátlók, a monoklonális ellenanyag infliximab és adalimumab, valamint a szolúbilis TNF- $\alpha$ -receptor etanercept hatékonyságára vonatkozóan egyre több a hazai adat is a nemzetközi eredmények mellett. A magyarországi alkalmazási előirat szerint a felsorolt gyógyszerek közül az infliximab és a rituximab mellett kötelező a methotrexat alkalmazása kombinációban, de a klinikai tapasztalatok, evidenciaadatok alapján valamennyi biológiai kezelés hatékonyabb hagyományos bázisterápiával kombinálva. A potenciális mellékhatások közül az allergiás reakciók, az infekciók, ezen belül is a latens tuberkulózis aktiválódása emelhetők ki, illetve a kezelés mellett szükséges a vérkép, májfunkció rendszeres ellenőrzése is. A biológiai terápiákra vonatkozó nemzetközi kontrollált vizsgálatok eredményei elsősorban a methotrexat plusz biológiai terápia kombinációra vonatkoznak, ezzel kapcsolatban történtek nagyobb betegszámú vizsgálatok. Kevesebb eredmény áll rendelkezésünkre a methotrexat alternatívjaként választható leflunomid és a biológiai terápia kombinációjának hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan.

## Leflunomidkezelés rheumatoid arthritisben

A leflunomid jóval újabb molekula, mint a methotrexat. A hatékonyságával kapcsolatos információink mennyisége egyre növekszik, nemcsak RA-ban, hanem más gyulladáscsökkentő ízületi és autoimmun betegségben is (arthritis psoriatica, szisztémás lupus erythematosus, vasculitisek stb.). Hatékony és biztonságos kezelés RA-ban mind monoterápiában, mind DMARD-kombinációban alkalmazva (1-3). A molekula a dihidroorotát-dehidrogenáz enzim gátlása révén csökkenti a

**Sohasem lehet a beteget túl korán kezelni, ugyanakkor soha nem túl késő a terápiát elkezdni.**

de novo pirimidinszintézist, elsősorban a T- és B-lymphocytákban. Ennek eredménye a gyulladásban részt vevő T-sejtek proliferációjának gátlása. Emellett több másodlagos hatása révén is csökkenti a gyulladásos folyamatot: gátolja a nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) aktiválódását, gátolja a neutrofil sejtek kemotaxisát, csökkenti a celluláris adhéziós molekulák és mátrixmetalloproteinázok szekrécióját, csökkenti a szabad oxigén-gyökök szintézisét. Kezdő dózisa napi 100 mg három napon át, majd napi 20 mg, bizonyos esetekben napi 10 mg. Esetleges mellékhatásai: hányinger, hányás, hajhullás, májlaesio. Szedése mellett szükséges a vérkép és a transzaminázszintek kontrollja.

## A leflunomid és a biológiai terápia kombinációja

A biológiai terápia bevezetése óta igazolt tény, hogy ezek monoterápiában történő alkalmazásához képest RA-s betegek esetében hatékonyabb a hagyományos bázisterápiás szerrel való kombinációjuk (4–6). A hatékonysági vizsgálatokban és így a gyakorlatban is elsődleges kombinációként a methotrexat szerepel a biológiai ágens mellett. Ugyanakkor figyelemmel kell lennünk arra, hogy a betegek egy része nem tudja szedni a methotrexatot mellékhatás vagy toxicitás miatt. Amennyiben tehát a methotrexat kontraindikált, egyéb bázisterápiás szerrel történő kombináció jön szóba, annak ellenére, hogy ezekre igen kevés a randomizált kontrollált klinikai vizsgálati eredmény. Tekintettel arra, hogy a methotrexat alternatívájaként monoterápiában a leflunomid ugyanolyan hatékony, kombinációs kezelésként a leflunomid választása is megfelelő lehet. Erre vonatkozóan egyre több eredmény van az irodalomban, elsősorban megfigyeléses kohorszvizsgálatok adataiból.

Korábban néhány retrospektív esettanulmányban vonták le azt a következtetést, hogy a leflunomid plusz TNF- $\alpha$ -gátló kezelés hatékony és biztonságos RA-s betegeknél (7–9). Hansen és munkatársai (7) nyílt multicentrikus vizsgálatban 88 RA-s beteg kezelését elemezték, akiknél a methotrexat- és sulfasalazinterápia megszakításra került hatástalanság vagy mellékhatás miatt. Ezt követően a betegek leflunomid plusz infliximab kezelést kaptak átlagosan 6,6 hónapig. Három beteget kivéve az infliximab a leflunomid-monoterápia után indult el. A terápia során a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma 64 és 67%-kal javult, 45%-kal csökkent a C-reaktív protein (CRP) -érték és 41%-kal csökkent a szükséges kortikoszteroiddózis is. Ugyanakkor viszonylag magas volt a mellékhatások előfordulása: a betegek 34%-ában jelentkeztek, ebből hat esete volt súlyos.

Szintén nagy betegszámot felölelő retrospektív vizsgálatot végeztek Perdriger és munkatársai (9), amelyben 178 beteg részesült leflunomid plusz infliximab kombinációs terápiaiban, átlagosan 8,9 hónapig. A kezelés nagyon jó, illetve jó hatékonyságú volt a betegek 68,4%-ában, és a nagyon jó vagy jó tolerálhatóság 78,2%-ra volt jellemző.

A retrospektív tanulmányok után több prospektív tanulmány és kohorszvizsgálat erősítette meg a leflunomid plusz biológiai terápia hatékonyságára vonatkozó adatokat. Kiely és Johnson 20 beteg esetét ismertették, akiknél több DMARD-kezelés is hatástalannak bizonyult (10). A betegek a vizsgálatban kezdetben leflunomid-monoterápiát kaptak, majd ezt egészítették ki infliximabbal. A terápia során a DAS28 értéke a kiindulási 7,18-ról 3,85–4,85-ra csökkent a 32. hét végére, ami szignifikáns csökkenést jelentett. A betegek közül 11-nél jelentkezett mellékhatás: bőrreakció, infúziós reakció, hasmenés, Stevens–Johnson-szindróma, melanoma.

Egy másik, Hollandiában végzett kohorszvizsgálatban (11) 160 beteget követtek maximum 46 hónapig, akiknél a methotrexatterápia előzőleg hatástalannak bizonyult. A betegek közül 65 kapott leflunomid plusz infliximab kezelést, és 95 beteg nem kapott leflunomidot. A leflunomidot nem kapó csoportban a kezelés átlagosan 21 hónap, a leflunomidot kapó csoportban 26 hónap volt. A kezelés során nem volt szignifikáns különbség a hatékonyságban és a mellékhatásokban a két csoport között.

A jó eredményeket adó vizsgálatokkal szemben csak egy rövid klinikai vizsgálatban tűnt kevésbé hatékonyak a TNF- $\alpha$ -gátló plusz leflunomid kombináció, ezen belül is az adalimumab plusz leflunomid az adalimumab plusz methotrexathoz képest (12). Azonban ennek a nyílt vizsgálatnak az értékelését nehezíti, hogy a vizsgálat kezdetén is különbség volt az egyes csoportok alapvető tulajdonságai között. Így a leflunomidkombinációban részesülő betegek betegsége általában régebb óta állt fenn, és több, sikertelen, hagyományos DMARD-kezelésben részesültek a vizsgálatot megelőzően.

A TNF- $\alpha$ -gátlón kívül más biológiai terápia is alkalmazható RA-ban. Weinblatt és munkatársai 2006-ban összegezték az elvégzett randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit, ahol az abatacept (CTLA4 fúziós protein) biológiai terápia vagy placebo mellett kaptak a betegek hagyományos DMARD-ot, 80%-ban methotrexatot, és az 1441 bevont betegből 192 beteg leflunomidot. A vizsgálat során az egyes DMARD-alcsoportokban nem volt szignifikáns különbség a hatékonyság és mellékhatások tekintetében (13).

Az elmúlt másfél évben három nagyobb betegszámot felölelő vizsgálat eredményei kerültek közlésre. Kalden és munkatársai (14) 2008-ban 70 beteget vontak be open-label vizsgálatba, ahol a betegek nem reagáltak megfelelően leflunomid-monoterápiára 16 hetes kezelés során. A betegek napi 20 mg leflunomid mellé 3 mg/ttkg infliximabot kaptak az előírt protokoll alapján. A 30 hetes vizsgálat során szignifikáns javulás következett be a DAS28-érték és a fájdalom mértékének változásában. A betegek 19,4%-a mutatott jó és 46,3%-a közepes mértékű javulást. Az American College of

---

Valamennyi biológiai kezelés hatékonyabb hagyományos bázisterápiával kombinálva.

---

Rheumatology (ACR) 20, 50 és 70 választ (az aktivitás változása százalékos értékben) a betegek 47,1, 21,4 és 12,9%-a érte el. A kezelés során a 70 betegből 12-nél (17,1%) kellett megszakítani a kezelést a gyógyszerekkel összefüggő mellékhatások miatt. Adverz reakció magas számban, 69 betegnél (95,8%) jelentkezett, leggyakrabban nasopharyngitis, hasmenés és pruritus formájában. Súlyos mellékhatást 16 betegnél észleltek (22,2%). A vizsgálat végkövetkeztetése alapján a leflunomid plusz infliximab kombináció klinikailag szignifikáns javulást eredményezett. Alkalmazása nem jelentett sem magasabb toxicitást, sem váratlan mellékhatásprofil, a kezeléssel összefüggő gyógyszer-megszakítás is elfogadható arányú volt. Tehát a kombináció megfelelő hatékonyságú, de a mellékhatások szoros monitorozására szükség van.

## A legújabb irodalmi adatok

A legújabb irodalmi adatok közül két nagy, 2009-ben megjelenő vizsgálat eredményei meghatározóak a leflunomid plusz biológiai terápiával kapcsolatban.

### A leflunomid jól kombinálható anti-TNF-szerekkel.

*Finckh* és munkatársai (15) populációs alapú vizsgálatban hasonlították össze a TNF- $\alpha$ -gátló kezelést leflunomiddal, methotrexattal vagy egyéb DMARD-szerrel kombináltan alkalmazva RA-s betegeken. A vizsgálat alapja az, hogy Svájcban meghatározott dokumentációs rendszer tartalmazza a

TNF- $\alpha$ -gátló terápiát kapó RA-s betegek adatait (SCQM rendszer: Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis) (16). A rendszerben rögzítésre kerülnek a betegnél alkalmazott terápiák, a hatékonyságra, mellékhatásokra, terápiaváltásokra vonatkozó adatok. A szerzők ezt a dokumentációs rendszert felhasználva végeztek longitudinális megfigyeléses vizsgálatot az 1996. március és 2006. december közötti adatok elemzésével. A beválasztott betegek TNF- $\alpha$ -gátló kezelést kaptak (infiximab, etanercept vagy adalimumab) és e mellé vagy leflunomidot, vagy methotrexatot, vagy más DMARD-ot. Ezek alapján 1218 beteget vontak be; a methotrexatkombinációt kapók aránya volt a legmagasabb, 69% (842 beteg), a második helyen a leflunomid állt 21%-kal (260 beteg), egyéb DMARD-kombináció 10%-ban (116 beteg) fordult elő (sulfasalazin, azathioprin, hydroxichloroquin, aranykészítmény vagy penicillamin). Az átlagos methotrexatdózis heti 15 mg, az átlagos leflunomiddózis napi 20 mg volt. A betegség kiindulási paramétereiben nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. A betegek alacsony dóziszú kortikoszteroidkezelést kisebb arányban kaptak a methotrexat- és leflunomidcsoportban, mint az egyéb DMARD-dal kezelték. A terápia hatékonyságában nem volt szignifikáns különbség az egyes kombinációs csoportok között sem a betegség aktivitása (DAS28 score), sem a radiológiai progresszió, sem a funkcionális tesztek tekintetében. A radiológiai destrukció mérsékelten prog-

rediált valamennyi csoportban: a methotrexatkombinációnál átlag 0,91%-kal, a leflunomiddal kezeltéknél 0,74%-kal és az egyéb DMARD-nál 0,71%-kal az egyéves kezelési idő alatt. A DAS28-érték javulása a methotrexattal átlag 0,74, leflunomiddal 0,63 és egyéb DMARD-dal 0,86 volt az első kezelési év végén. A DAS28-érték 0,6 és 1,2 közötti javulását közepes, 1,2 fölötti javulását jó klinikai válasznak tekintették. Ezek alapján a betegek 62%-a tartozott a reszpondercsoportba az egyéves kezelés végén, ebből 19% a jó, 44,5% a közepes választ adók csoportjába. A közepes vagy jó reszponderek csoportján belül nem volt szignifikáns különbség a háromféle kombinációt kapó betegek arányában. A kezelés hatékonysága mellett legalább olyan fontos a tolerabilitás és a biztonságosság kérdése. A vizsgálatban 178 beteg (28%) esetében kellett megszakítani a terápiát valamilyen mellékhatás miatt. A leggyakoribb mellékhatás az allergiás reakció volt (28%), infekció 19%-ban, bőrreakció 19%-ban, gastrointestinalis mellékhatás 12%-ban, hepatotoxicitás 2%-ban, malignitás 6%-ban fordult elő. A mellékhatásokon belül itt sem volt szignifikáns különbség a háromféle kombinációt kapók csoportjai között. Kiemelhető, hogy a vizsgálatban nem találtak magasabbnak a bőrgyógyászati jellegű mellékhatások gyakoriságát a TNF- $\alpha$ -gátló plusz leflunomid terápia mellett, mint amit korábban leírtak az irodalomban (10, 17).

A korábbi, anti-TNF-fel plusz leflunomiddal végzett vizsgálatok elsősorban retrospektív vizsgálatok voltak, amelyekből hiányzott a kontrollcsoport, illetve a betegszámok is általában alacsonyok voltak. Ebben a longitudinális vizsgálatban viszont a betegek 21%-a kapott leflunomidot a TNF- $\alpha$ -gátló mellé, ami magasabb arány a korábban leírtakhoz (9–13%) képest (16, 18).

*Strangfeld* és munkatársai (19) 1769 beteg bevonásával végezték el a TNF- $\alpha$ -gátló és methotrexat, illetve TNF- $\alpha$ -gátló és leflunomid kombináció hatékonyságának összehasonlítását RA-ban, a német biológiai regiszter adatainak elemzésével. A prospektív megfigyeléses tanulmány a 2001–2008-as időszakot ölelte fel. A betegek TNF- $\alpha$ -gátlóként adalimumabot, etanerceptet vagy infiximabot kaptak. E mellé 1375 beteg kapott methotrexatot és 394 beteg leflunomidot (18,4%). A kiindulási DAS28-érték szignifikánsan magasabb volt a leflunomidkezelést kapók között. Az átlagos követési idő 20–36 hónap volt. A DAS28-érték csökkenése szignifikánsan jobb volt abban a csoportban, ahol a követés alatt végig használták a kombinációs kezelést azokhoz képest, akiknél közben megszakításra került. A DAS28 átlagosan 5,7-ről 3,3–4-re csökkent (eltérően a különböző TNF- $\alpha$ -gátlót kapók körében), és nem volt szignifikáns különbség a methotrexat- és a leflunomidterápiában részesülők között. A jó reszponderek aránya 20–34%, a közepes választ adók aránya 45–56% volt 24 hónap után. Lebontva az egyes csoportokat, valamivel kisebb volt ez az arány a leflunomid plusz infiximab csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns. Összességében a betegek 72–81%-a bizonyult reszpondernek a vizsgálatban. A funkcionális állapot javu-

lása 11,9% volt a methotrexat- és 10,7% a leflunomidcsoportban azok közül, akik végig kaptak kezelést. A kezelés megszakításának aránya az első 6–12 hónapban hasonló volt a leflunomid- és methotrexatcsoport között, ugyanakkor a második és harmadik évben magasabb volt a leflunomidkombinációt alkalmazók, mint a methotrexatkombinációt alkalmazók körében. (A 36. hónap végén 17% a methotrexat és 36,6% a leflunomid esetében.) Azokban az esetekben pedig, ahol a TNF- $\alpha$ -gátlóról másik biológiai gyógyszerre váltottak, az új szer mellett a methotrexatkezelést 80%-ban folytatták a kombinációban, míg a leflunomidot 72%-ban.

A vizsgálatnak természetesen voltak korlátai is. Tekintettel arra, hogy Németországban első választandó DMARD a methotrexat, leflunomidkezelésre a methotrexat hatástalansága esetén kerül sor, és emiatt általában magasabb is a betegségaktivitás a methotrexatra nem reagáló betegeknél. A tanulmányban végül is a leflunomid plusz TNF- $\alpha$ -gátló kombináció hatékonysága nem maradt el a methotrexat plusz TNF- $\alpha$ -gátló kombináció mellett. A német vizsgálatban magasabb volt a betegségaktivitási index csökkenésének mértéke és a reszponder betegek aránya. Ugyancsak ebben a vizsgálatban valamivel kevesebb volt a kezelés megszakításának aránya, és nem volt lényeges különbség a mellékhatások előfordulási gyakorisága és összetétele között.

## Összegzés

A napi gyakorlatban a TNF- $\alpha$ -gátló adása általában két vagy több hagyományos DMARD hatástalansága ese-

tén merül fel. Ilyenkor bizonyos esetekben a methotrexat leváltásra kerül, és helyette a beteg például leflunomidot kap. Ha a leflunomid jól tolerálható, de nem elég hatékony, akkor jogosan merül fel a kiegészítő kombináció, például TNF- $\alpha$ -gátló terápia hozzáadása. Ezt a lehetőséget támasztják alá az elvégzett és ismertetett vizsgálatok, ahol az eredmények megerősítették, hogy a leflunomid jól kombinálható anti-TNF-szerekkel. A legtöbb adat ezen belül az infliximabbal áll rendelkezésre, kevesebb az etanercepttel és az adalimumabbal, de a két utóbbi szerrel való kombináció is megfelelően alkalmazható, sőt, a TNF- $\alpha$ -gátlókon túl már abatacepttel is vannak adataink.

A hatékonyságot tekintve az anti-TNF plusz leflunomid jobb, mint a methotrexat plusz leflunomid, és hasonló hatékonyságú, mint az anti-TNF plusz methotrexat kezelés.

A tolerabilitás a kombináció során jónak tekinthető, de a mellékhatásokra vonatkozó adatok nem egyértelműek még, szórnak az eredmények, így a TNF- $\alpha$ -gátló adása a leflunomid-monoterápia után javasolható és nem egyidejű kombinációs kezdéssel. A kezelés során a beteg szoros monitorozása szükséges a mellékhatások mielőbbi felismerése érdekében. Ezeket a feltételeket figyelembe véve és összegezve az eredményeket, a TNF- $\alpha$ -gátló terápia mellé adott leflunomid megfelelően hatékony és biztonságos alternatívája lehet az anti-TNF plusz methotrexat terápiának.

**Az anti-TNF plusz leflunomid hatékonyabb, mint a methotrexat plusz leflunomid, és hasonló hatékonyságú, mint az anti-TNF plusz methotrexat kezelés.**

## IRODALOM

1. 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;159:2542-50.
2. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
3. 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;39:655-65.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med* 2000;343:1594-602.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Eng J Med* 1999;340:253-359.
6. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-411.
7. Hansen KE, Cush J, Singhal A, Cooley DA, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:228-32.
8. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, et al. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:328-30.
9. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33:865-9.
10. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:631-7.
11. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, van Riel PL. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients of rheumatoid arthritis; a

- longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:472-8.
12. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. The Recherche of Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732-9.
  13. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
  14. Kalden JR, Nüsslein HG, Wollenhaupt J, et al. Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:834-40.
  15. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:33-9.
  16. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1620-31.
  17. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
  18. Uitz E, Fransen J, Langenegger T, Stucki G. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: putting theory into practice. Swiss Clinical Management in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:542-9.
  19. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of TNFalpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009. jan. 6. (Epub ahead of print).



HÍR

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNY

A Magyar Pathológusok Társasága és a Nemzetközi Pathológiai Akadémia Magyar Divíziója pályázatot hirdet az idei ifjúsági Jellinek-díjra.

Pályázhatnak főállású Ph.D. hallgatók vagy egyetemi hallgatók, akiknek 2008-ban első szerzős publikációja jelent meg nemzetközi folyóiratban.

Jellinek professzor szellemi örökségéhez híven előnyben részesülnek az angiogenezis és az angiológiai, kötőszöveti kutatások eredményeit tárgyaló munkák.

A pályázatnak tartalmaznia kell a publikáció egy példányát és a pályázó rövid életrajzát.

A pályázatokat a két társaság vezetősége bírálja el.

*A pályázatok beküldési határideje:* 2009. augusztus 30.

*Cím:* Prof. dr. Kádár Anna, Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 93.

A pályázat nyertese a 2009. október 1–3 között, Sopronban rendezett, osztrák–magyar közös kongresszuson 10 perces, angol nyelvű előadás formájában ismerteti a publikált kutatás eredményeit.