

- ¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
- ²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
- ³Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka
- ⁴Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb
- ⁵Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

LIJEČENJE REUMATOIDNOG I PSORIJATIČNOG ARTRITISA - OSVRT NA LEFLUNOMID

TREATMENT OF RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS - REVIEW OF LEFLUNOMIDE

Durđica Babić-Naglić¹ ♦ Branimir Anić² ♦ Srđan Novak³
Simeon Grazio⁴ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna⁵

Ciljevi liječenja reumatoidnog artritisa (RA) i psorijatičnog artritisa (PsA) su postići remisiju i spriječiti radiološka oštećenja. Razvoj novih lijekova i novih strategija liječenja doprinosi tom cilju.

Leflunomid (LEF) je imunomodulatorni lijek koji se pokazao vrlo učinkovitim lijekom koji modificira bolest (DMARD, od engl. disease modifying antirheumatic drug) kako u liječenju reumatoidnog tako i u liječenju psorijatičnog artritisa. Njegov učinak na poboljšanje kliničke i radiološke slike potvrđen je u brojnim kliničkim studijama (1,2), a učinkovitost leflunomida temelji se njegovom protupalnom i antierozivnom djelovanju koje se ostvaruje inhibicijom enzima dihidroorotat dehidrogenaze i sinteze pirimidina de novo. Učinkovitost i sigurnost primjene leflunomida, prisutnog u Hrvatskoj od 2005., komparabilna je s metotreksatom (MTX) (3) te se leflunomid smatra najboljom alternativom metotreksatu. Recentne smjernice američkog reumatološkog društva ravnopravno pozicioniraju leflunomid kao lijek izbora u liječenju RA neovisno od loših prognostičkih faktora, dužini trajanja te stupnja aktivnosti bolesti (4). U skladu su i EULAR-ove smjernice iz 2010. godine (5). Iako je monoterapija DMARD-om učinkovita u nekih ona nije dovoljna za kontrolu bole-

sti. Dodavanje drugog DMARD-a moguća je opcija liječenja pri čemu je nužna češća provjera funkcije jetre (u kombinaciji s MTX) i stoga takve kombinacije valja individualno procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Rezultati LEADER ispitivanja čiji je cilj bio ocjena učinka leflunomida primjenjenog s i bez doze zasićenja prva 3 dana, potvrđuju jednaku učinkovitost uz jednostavniju i sigurniju primjenu (manja učestalost GI nuspojava kao i povećanja jetrenih enzima) u bolesnika koji su liječenje ranog RA započeli i nastavili primjenom 20 mg/dan. Upravo u bolesnika s ranim RA gdje loša podnošljivost može biti barijera za daljnju suradljivost bolesnika, rezultati ovog ispitivanja potvrđuju mogućnost primjene bez doze zasićenja s podjednakim učinkom (6).

Biološki lijekovi koji blokiraju TNF α (etanercept, infliksimab, adalimumab) pokazali su se učinkovitim u liječenju reumatoidnog artritisa te upravo njihova primjena u bolesnika s ranim RA koji imaju rizik za erozivnu bolest može ostvariti ambiciozne ciljeve kao što su remisija bolesti i prevencija radiološkog oštećenja. Randomizirane studije pokazale su da je primjena bioloških lijekova učinkovitija, a i sigurnija kada se oni pri-

prof.dr.sc. Durđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr

mjenjuju uz sintentski DMARD. Takva terapija reducira imunogeničnost i produžuje poluživot biološkog lijeka te se time postiže bolji učinak. Nedavno objavljeni podaci njemačkog registra bioloških lijekova, prate 1769 bolesnika liječenih kombinacijom LEF (n=394), odnosno MTX (n=1375) s anti-TNF α agensima kroz trogodišnji period (7). Uzimajući u obzir da su bolesnici koji se liječe LEF-om, obično prethodno neuspješno liječeni MTX-om te stoga imaju višu "a priori" mogućnost za daljnji neuspjeh liječenja, rezultati podjednake učinkovitosti LEF s MTX kombinaciji s anti-TNF α podržavaju važeću praksu i preporuke korištenja LEF-a kao prve alternative MTX-u.

Iako su algoritmi liječenja psorijatičnog artritisa još u razvoju, prema GRAPPA preporukama, leflunomid je ocijenjen stupnjem preporuke A zbog svojeg dokazanog učinka kako na zglobne tako i na kožne promjene, kvalitetu života, uz dobru podnošljivost. Ove spoznaje temelje se na rezultatima praćenja više od 500 bolesnika s PsA kroz randomizirano kliničko ispitivanje TOPAS (8), te opservacijsko OSPAL (9).

Primjena leflunomida kontraindicirana je u trudnoći zbog teratogenog učinka aktivnog metabolita (A77

1726). Postupak eliminacije A77 1726 do ciljnih vrijednosti 0,02 mg/L može biti ubrzan primjenom kolestiramina, odnosno aktivnog ugljena što je preporučen postupak pri npr. planiranju trudnoće. Prospektivna kohortna studija ishoda trudnoće kao posljedica izloženosti leflunomidu tijekom prvog trimestra pratila je 64 RA bolesnice koje su neplanirano zatrudnjale tijekom liječenja leflunomidom, u kojih je proveden postupak eliminacije tijekom prvog trimestra, te usporedila učestalost strukturalnih oštećenja ploda živorođenih s zdravim trudnoćama odnosno RA trudnicama koje nisu bile liječene leflunomidom (10). Nije uočena statistička značajnost ($p=0,13$) u ukupnoj stopi većih strukturalnih oštećenja ploda (5,4%) u usporedbi s odgovarajućom RA skupinom (4,2%; n=108) odnosno zdravim trudnicama (4,2%; n=78).

Leflunomid je sintetski lijek koji modificira bolest s potvrđenim učinkom na aktivnost bolesti, strukturalna oštećenja i kvalitetu života bolesnika s Ra i PsA. U PsA je registriran povoljan efekt na kožne promjene. Prema novim svjetskim i hrvatskim smjernicama za liječenje RA leflunomid je vrijedna alternativa za metotrexat u svakoj fazi bolesti i u svim kombinacijama uključujući i biološke lijekove.

Literatura

1. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H. i sur. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
2. van der Heijde D, Kalden J, Scott D. i sur. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:737-9.
3. Smolen JS, Emery P, Kalden JR. i sur. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:13-20.
4. Saag KG, Teng GG, Patkar NM. i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC. i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
6. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed dose regimen in the LEADRE study. *EULAR* 2010:abstr. THU0202.
7. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J. i sur. Comparative effectiveness of TNF- α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-62.
8. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D. i sur. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
9. Behrens F, Meier L, Thaci D. i sur. Efficacy of leflunomide in psoriatic joint and skin disease: results from a large german prospective observational study of psoriatic arthritis treated with leflunomide (OSPAL). *EULAR* 2007:abstr. OP 0149.
10. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK. i sur. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Leflunomide During Pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62:1494-503.