

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## UČINKOVITOST I SIGURNOST PRIMJENE KOMBINACIJE LEFLUNOMIDA (ARAVA®) I BIOLOŠKIH LIJEKOVA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

## THE EFFICACY AND SAFETY OF THE COMBINATION OF LEFLUNOMIDE (ARAVA®) AND BIOLOGICAL AGENTS IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Srđan Novak

### Sažetak

U radu je prikazana učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije leflunomida (Arava®) i bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa.

### Ključne riječi

biološki lijekovi, leflunomid, sigurnost, reumatoidni artritis, učinkovitost

### Summary

The efficacy and safety of the combination of leflunomide (Arava®) with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis is presented.

### Key words

biological agents, efficacy, leflunomide, rheumatoid arthritis, safety

Strategija liječenja reumatoidnog artritisa (RA) značajno se promijenila unatrag nekoliko godina. Danas nije više cilj suzbiti bol i simptome bolesti već postići remisiju i prevenirati radiološka oštećenja. Razvoj novih lijekova i novih strategija liječenja doprinosi tom cilju.

Leflunomid je imunomodulatorni lijek koji se pokazao vrlo učinkovitim bolest modificirajućim lijekom (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) kako u liječenju reumatoidnog tako i u liječenju psoriatičnog artritisa. Njegov učinak na kliničko i radiološko poboljšanje potvrđen je u brojnim kliničkim studijama (1,2). Učinkovitost male molekule leflunomida temelji se njegovim protupalnim i antidestruktivnim osobinama koje se ostvaruju putem inhibicije enzima dihidroorotot dehidrogenaze i de novo sinteze pirimidina. Učinkovitost i sigurnost primjene leflunomida komparabilna je s metotreksatom (3) te se leflunomid smatra najboljom alternativom metotreksatu. Recentne smjernice Američkog reumatološkog društva ravnopravno navode metotreksat i leflunomid kao lijekove izbora u liječenju RA neovisno od loših prognostičkih faktora i dužine trajanja bolesti (4). Iako je monoterapija DMARD-om učinkovita u mnogih bolesnika s RA, u značajnom broju bolesnika ona nije dovoljna za kontrolu bolesti. Dodavanje drugog DMARD-a moguća je opcija liječenja bilo da se npr. leflunomid dodaje metotreksatu ili meto-

treksat leflunomidu. Takva kombinirana terapija temelji se na konceptu po kojem različiti lijekovi komplementarnim mehanizmima sinergistički djeluju na progresiju bolesti (5).

Biološki lijekovi koji blokiraju TNF $\alpha$  (etanercept, infliksimab, adalimumab) pokazali su se vrlo 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 primjenjuju uz DMARD. Takva terapija reducira imunogeničnost i produžuje poluživot biološkog lijeka te se time postiže bolji učinak. U većini studija se kao DMARD koji se kombinira s biološkim lijekom koristio metotreksat. Međutim, sinergističko djelovanje leflunomida i lijeka usmjerenog na TNF $\alpha$  je također racionalno i razumno imajući u vidu djelovanje biološkog lijeka na protupalne citokine oslobođene iz aktiviranih limfocita, a leflunomida na proliferaciju tih istih limfocita (6,7).

Iako nema randomiziranih studija u kojima se primjenjivao leflunomid u kombinaciji s biološkim lijekom, postoje brojne retrospektivne i prospektivne studije, a podaci iz velikih nacionalnih registara (RABBIT, CORRONA, NDBRD) ukazuju da je ta kombinacija česta.

Kombinirana primjena leflunomida i infliksimaba najčešće je proučavana u prospektivnim i retrospektivnim studijama. Kiely i suradnici navode češće nuspojave u vidu kožnih reakcija, ali u tom istraživanju se primijenjivala inicijalna doza od 100 mg leflunomida te je započinjanje liječenja leflunomidom i infliksimabom bilo istovremeno (8). Stoga se preporučuje dodati biološki lijek već ustaljenoj dozi leflunomida te se na taj način nuspojave minimaliziraju. Španjolski autori navode perzistenciju na kombiniranoj terapiji infliksimabom i leflunomidom od 73% u 18-om mjesecu liječenja što govori u prilog vrlo dobre podnošljivosti ovakvog načina liječenja (9). Rezultati francuskih autora ukazuju da je kombinacija leflunomida i infliksimaba u 171 bolesnika bila jednako sigurna kao i primjena infliksimaba i azatioprina odnosno infliksimaba i metotreksata (10).

U STAR studiji (11) adalimumab se dodavao različitim DMARD-ima uključujući i leflunomidu te se učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba i leflunomida nije razlikovala od učinkovitosti i sigurnosti kombinacije adalimumaba i metotreksata. Slični rezultati su uočeni i u drugoj velikoj studiji s adalimumabom (REACT) u kojoj je 842 bolesnika primalo kombinaciju leflunomida i biološkog lijeka (12).

Najmanje podataka postoji o kombinaciji leflunomida i etanercepta iako se i ta kombinacija čini razumna i sigurna. Učinkovitost kombinacije etanercepta i leflunomida nakon neuspjeha etanercepta i metotreksata na koju ukazuju meksički autori govori u prilog tome (6).

Nedavno objavljen rad Finckha i suradnika koji je obuhvatio 1218 bolesnika koji su primali kombinaciju biološkog lijeka i DMARD-a nije ukazao na razliku u učinkovitosti i sigurnosti kombinacije leflunomida i biološkog lijeka u odnosu na kombinaciju biološkog lijeka i metotreksata (13).

Zaključno, kombinacija leflunomida s jednim od bioloških lijekova usmjerenih na TNF $\alpha$  razumna je i sigurna opcija liječenja reumatoidnog artritisa. Takav način liječenja treba uzeti u obzir onda kada već ustaljeno liječenje leflunomidom nije dovelo do željenih ciljeva. Što se tiče sigurnosti kombinirane primjene leflunomida s biološkim lijekom treba imati na umu iste mjere opreza kao i kod primjene monoterapije navedenih lijekova.

Zaključno, kombinacija leflunomida s jednim od bioloških lijekova usmjerenih na TNF $\alpha$  razumna je i sigurna opcija liječenja reumatoidnog artritisa. Takav način liječenja treba uzeti u obzir onda kada već ustaljeno liječenje leflunomidom nije dovelo do željenih ciljeva. Što se tiče sigurnosti kombinirane primjene leflunomida s biološkim lijekom treba imati na umu iste mjere opreza kao i kod primjene monoterapije navedenih lijekova.

## 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(6):1513-20.
2. van der Heijde D, Kalden J, Scott D, Smolen J, Strand V. 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(6):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;51(6):762-84.
5. Kalden JR, Smolen JS, Emery P. i sur. Leflunomide in combination therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004;71:25-30.
6. Combe B. Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):587-90.
7. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM. i sur. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(8):1620-31.
8. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* (Oxford) 2002;41(6):631-7.
9. Cobo Ibáñez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernández Sanz A, Martín Mola E. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2005;44(11):1467-8.
10. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL. i sur. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33(5):865-9.
11. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM i sur. 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(12):2563-2571.
12. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C. i sur. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):732-739.
13. 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* 2008 Jan 29(epub).