

Bo Ringertz, docent, överläkare, reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Ingemar Petersson, med dr, verksamhetschef, Spenshult, Halmstad (ingemar.petersson@spenshult.se)

Leflunomid – första riktade läkemedlet mot reumatoid artrit

■ Leflunomid är ett ämne som via en aktiv metabolit ger en hämning av det mitokondriella enzymet dihydroorotat dehydrogenas, vilket hämmar pyrimidinsyntesen [1]. Denna hämning leder till att celler med snabb delningshastighet (vilket är utmärkande för många av cellerna involverade i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit) minskar sin delningshastighet. Man har i experimentella studier noterat att leflunomid hindrar proliferation av aktiverade lymfocyter genom att påverka cellcykeln samt att det påverkar IL-2, transforming growth factor (TGF)-alfa samt antikroppsproduktion [1, 2]. Leflunomid får därmed gynnsamma immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper som har dokumenterats i djurmodeller med autoimmuna sjukdomar. Effekten är mest uttalad tidigt i sjukdomsförloppet i djurstudier.

Klinisk dokumentation

Den sjukdomsmodifierande effekten av leflunomid vid reumatoid artrit jämfört med placebo har undersökts i två studier där placebobehandling jämförts med leflunomidbehandling samt med andra etablerade DMARD(disease modifying antirheumatic drugs-)preparat (metotrexat respektive sulfasalazin). I jämförelse med placebo noterades, på dosnivåer om 20 mg leflunomid dagligen, signifikant bättre effekt på kliniska parametrar enligt ACRs (American college of rheumatology) responskriterier vid reumatoid artrit. Dessa responskriterier innefattar minst 20 procents reduktion av antal svullna och ömma leder samt minst 20 procents förbättring i minst tre av fem av följande mått; patientskattning av funktion (health assessment questionnaire, HAQ), patientskattning av sjukdomsaktivitet, läkarskattning av sjukdomsaktivitet, patientskattning av smärta samt förändring av akuta fasreaktanter (SR eller CRP). Studiernas längd var 24 veckor [3] respektive 52 veckor [4]. Patienterna som inkluderades hade en aktiv reumatoid artrit med i genomsnitt cirka sju års sjukdomsduration, dock hade cirka 40 procent av patienterna en sjukdomsduration på mindre än två år.

I en studie med sulfasalazin (medeldos 2 g per dag) inkluderades 358 patienter. Man jämförde effekten på kliniska parametrar i form av svullna och ömma leder samt patientens och läkarens skattning av sjukdomsaktivitet. Man fann därvid att både leflunomid och sulfasalazin hade signifikant bättre effekt än placebo. Leflunomid hade snabbare effekt jämfört med sulfasalazin på dessa parametrar, med signifikanta skillnader i flertalet parametrar efter fyra veckor. 55 respektive 56

SAMMANFATTAT

Leflunomid är en ny substans som tagits fram specifikt för sjukdomsdämpande behandling vid reumatoid artrit. Den har visats ha lika god effekt på kliniska parametrar vid reumatoid artrit som metotrexat och sulfasalazin, och den hämmande effekten på progression av radiologiskt påvisad ledskada är också likvärdig.

Biverkningsprofilen vid leflunomidbehandling är jämförbar med den vid andra immunmodulerande läkemedel mot reumatoid artrit, men den mycket långa halveringstiden kan vara ett problem. Behovet av kontinuerlig utvärdering av behandlingseffekterna och uppföljning av eventuella biverkningar gör att leflunomid endast bör användas av läkare med stor förtrogenhet med läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit.

Leflunomid är ett viktigt komplement i sjukdomsmodifierande behandling vid reumatoid artrit. Dess definitiva plats i den moderna behandlingen får utvisas av kommande års kliniska uppföljningsstudier och erfarenhet.

Nya läkemedel vid reumatiska sjukdomar

Se också Läkartidningen nr 48/00.

procent av patienterna i behandlingsgrupperna uppvisade minst 20 procents förbättring enligt ACRs responskriterier, jämfört med 29 procent av patienterna i placebogruppen [3].

I en annan studie, med 482 patienter, jämfördes effekten av leflunomid med metotrexat i lågdos (7,5–15 mg per vecka). Andelen patienter som uppvisade minst 20-procentig förbättring enligt ACRs responskriterier var för leflunomid 41 procent och för metotrexat 35 procent (jämfört med 19 procent i placebogruppen). Effekten kunde noteras vid leflunomidbehandling efter i genomsnitt 8,6 veckor och vid metotrexatbehandling efter en genomsnittlig tid på 9,5 veckor.

Vid jämförelse mellan leflunomid och sulfasalazin kunde man radiografiskt efter 24 veckor notera en signifikant mindre

progress (mätt med Larsenindex) för båda substanserna jämfört med placebo [3]. Ingen signifikant skillnad avseende radiologisk progression mellan leflunomid och sulfasalazin noterades.

I studien där leflunomid jämfördes med metotrexat mättes graden av förändring i röntgendestruktion med ett poänggraderingsystem (enligt Sharp) [4]. Efter 52 veckor fann man att både metotrexat och leflunomid gav en signifikant minskning av den radiografiska progresshastigheten jämfört med placebo.

Biverkningar och risker vid leflunomidbehandling

Biverkningsprofilen vid leflunomidbehandling är jämförbar med andra immunmodulerande läkemedel mot reumatoid artrit, men den mycket långa halveringstiden kan vara ett problem. Behovet av kontinuerlig utvärdering av behandlingseffekterna och uppföljning av eventuella biverkningar gör att leflunomid endast bör användas av läkare med stor förtrohet med läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit.

De vanligaste biverkningarna i fas 3-studierna var diarré, hudutslag, reversibelt håravfall samt reversibel förhöjning av leverenzymerna (framför allt transaminaser).

Den kliniska erfarenheten vid användning efter registrering i USA och Sverige styrker denna biverkningsbild, med det tillägget att illamående (framför allt vid den initiala laddningsdosereringen, se nedan) är relativt frekvent förekommande. Det finns också rapporter om utveckling av hypertension under behandling med leflunomid. Kontroll av blodtryck före och under behandlingen är därför att rekommendera liksom regelbunden övervakning av leverenzymerna (transaminaser) samt Hb, leukocyter och trombocyter.

Det finns från USA rapporter om pancytopeni i anslutning till leflunomidbehandling, men till följd av andra möjliga orsaker är sambandet ännu inte klarlagt. Det utgör dock ett observandum (framför allt i anslutning till annan potentiellt benmärgstoxisk behandling) eftersom pancytopeni är en potentiellt mycket allvarlig biverkning. Man kan påskynda eliminering av leflunomid med antidoter (se nedan).

Leflunomid har lång halveringstid (minst två veckor), vilket gör att signifikanta nivåer av ämnet kan finnas kvar i kroppen i upp till två år. Tillverkaren har visat att elimineringshastigheten (exempelvis vid allvarlig biverkning eller planerad graviditet) kan påskyndas genom peroral tillförsel av kolsuspension eller kolestyramin (särskilt elimineringsschema beskrivs i Fass-texten). Klinisk erfarenhet visar dock att de doser av kolsuspension respektive kolestyramin som behöver tillföras kan leda till betydande illamående/kräkningar och andra administrationssvårigheter. Man får således administrera de doser som patienten tolererar inom angivna maxdos. Plasmanivåer kan mätas om man efter påskyndande av elimination enligt ovan vill kunna verifiera icke-teratogena nivåer.

Leflunomids plats i modern behandling

Reumatoid artrit är en sjukdom med många gemensamma drag mellan olika patienter och i olika faser av sjukdomen, men heterogenitet finns också. Detta gör det viktigt att i den farmakologiska behandlingsarsenalen för reumatoid artrit ha ett flertal läkemedel med olika angreppsprofil. Pyrimidinsynteshämningen som uppnås vid leflunomidbehandling är därvid ett viktigt tillskott. De kunskaper som idag finns tillgängliga pekar på att leflunomid kommer att bli ett av flera väl dokumenterade läkemedel för mer effektiv behandling vid reumatoid artrit. Det finns såväl experimentella som preliminära kliniska data som talar för att leflunomid, utöver som monoterapi, kan komma att användas i kombination med metotrexat i lågdos vid terapiresistenta fall av reumatoid artrit [5, 6], men ytterligare studier behövs innan effekter och risker med detta är klarlagda.

Leflunomid kan således användas vid reumatoid artrit som monoterapi då metotrexat ej tolereras eller försöksvis i kom-

bination med metotrexat vid otillräcklig effekt av detta preparat (observera dock de ökade riskerna för leverpåverkan/leverenzymstegringar vid kombinationsbehandling).

Nya läkemedel vid reumatoid artrit behövs för att användas vid intolerans eller bristande effekt av de nu tillgängliga terapierna. Inom reumatologin följs nu patienter med nya farmakoterapien enligt ett standardiserat system avseende effekt och bieffekt på flera håll. I en preliminär sammanställning av kliniska effekter vid användning av leflunomid i reumatologisk verksamhet i södra Sverige (Spenshult/Lund) tycks profilen effekter och bieffekter stämma i stort med den från kliniska prövningar.

Det finns teoretiskt grundade indikationer att leflunomid skulle vara av värde också vid andra reumatiska inflammatoriska sjukdomar, men klinisk dokumentation saknas ännu [7].

Referenser

1. Fox RI, Herrman ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V et al. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93(3): 198-208.
2. Furst DE. Leflunomide, mycophenolic acid and matrix metalloproteinase inhibitors. *Rheumatology* 1999; 38 suppl 2: 14-8.
3. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
4. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischman R, Cannon G et al. Group ft-LRAI. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1322-8.
6. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(1): 14-26.
7. Strand V. Approaches to the management of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 410-20.

SUMMARY

Leflunomide – the first specific disease modifying drug for rheumatoid arthritis

Bo Ringertz, Ingemar Petersson

Läkartidningen 2001, 98: 566-7

Rheumatoid arthritis (RA) is a disabling disorder with chronic inflammation leading to significant disability and pain if not treated early and effectively. Leflunomide is the first drug developed and registered specifically for modifying disease course in RA, and is a good complement to other forms of drug therapy currently in use. In clinical trials, leflunomide has been proven to exert an effect on clinical parameters of RA-inflammation superior to placebo and equal to methotrexate and sulphasalazine, while clinical response evidently begins somewhat earlier than on these other drugs. There appears to be a retarding effect on radiographic progression over 13 months comparable to that of methotrexate and sulphasalazine. The very long elimination half-life as well as side effects including nausea, diarrhea, and elevated liver enzymes (almost as frequent as with methotrexate) hamper its usefulness, and its definitive place in modern RA-therapy remains to be established.

Correspondence: Ingemar Peterson, Spenshult AB, SE-313 92