

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Leflunomid w leczeniu chorób reumatycznych — znaczenie różnorodności stosowanych dawek

## Leflunomide in the treatment of rheumatic diseases — the importance of the variety used doses

### STRESZCZENIE

Przebieg naturalny chorób reumatycznych zmienił się wraz z rozwojem farmakoterapii. Leflunomid jest jednym z nowszych klasycznych, syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, powszechnie stosowanym w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów. Wydaje się, że leflunomid jest równie skuteczny w porównaniu z metotreksatem. Dodatkowo, leflunomid może być także stosowany w politerapii — w połączeniu z metotreksatem czy lekami biologicznymi. Wielokierunkowy mechanizm działania leflunomidu sprawił, że oprócz reumatologii, znajduje on miejsce również w innych dziedzinach medycyny, na przykład transplantologii. W trakcie obecnej pandemii SARS-CoV2 podjęto także próbę zastosowania leflunomidu w celu leczenia wspomagającego w ciężkim przebiegu COVID-19. Le-

flunomid daje więc duże możliwości terapeutyczne. Jednak leflunomid, jak praktycznie każdy lek, może powodować działania niepożądane. Z uwagi na możliwe działania niepożądane, trwają wciąż dyskusje i badania mające na celu wybranie najbardziej optymalnej dawki i schematu leczenia leflunomidem. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi lub w przypadku politerapii. Redukcję dawki można rozważyć także przy długotrwałej remisji. U takich pacjentów, zamiast standardowej dawki 20 mg/dobę, korzystną alternatywą może być dawka 15 mg/dobę. Wydaje się więc, że indywidualne dobranie dawki u pacjentów może przynieść największą korzyść.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 155–159

**Słowa kluczowe:** leflunomid; leki modyfikujące przebieg choroby; reumatoidalne zapalenie stawów; łuszczycowe zapalenie stawów

### WSTĘP

Przebieg naturalny chorób reumatycznych zmienił się wraz z rozwojem farmakoterapii i wprowadzaniem leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Obecnie mamy do dyspozycji szereg leków znajdujących zastosowanie w terapii chorób reumatycznych. Leki modyfikujące przebieg choroby można podzielić na podgrupy:

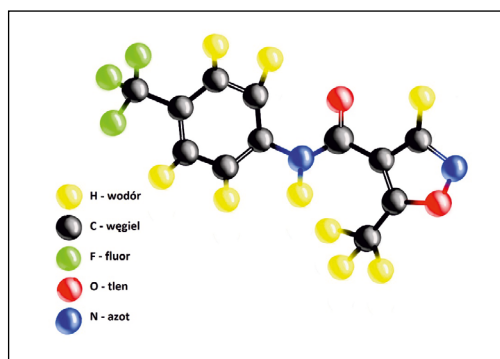
— syntetyczne:

- konwencjonalnesyntetyczne(ksLMPCh): metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazynę;

- celowane syntetyczne (csLMPCh): inhibitory kinaz janusowych (JAK; tofacytynib i baricytynib);
- biologiczne (bLMPCh):
  - oryginalne (boLMPCh): inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF [tumor necrosis factor]; adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab), abatacept, rytuksymab, inhibitory interleukiny 6 (IL-6; tocilizumab, kłazakizumab, sarilumab i sirukumab), inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab)
  - biopodobne LMPCh (bpLMPCh).

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Sikorska  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Rehabilitacji,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
e-mail: dorota\_s8@wp.pl



Rycina 1. Wzór chemiczny leflunomidu

Mimo pojawiania się kolejnych grup leków, nadal lekami pierwszego wyboru pozostają klasyczne syntetyczne LMPCh. Jednym z takich leków jest leflunomid [1, 2].

### MECHANIZM DZIAŁANIA LEFLUNOMIDU

Leflunomid to wielofunkcyjny organiczny związek chemiczny (ryc. 1).

Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa przeciwproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Choć tak naprawdę, jest to pewien skrót myślowy. Leflunomid jest pro-lekiem, który jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany (w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia, zachodzącego w ścianie jelit i w wątrobie) do A771726, który jest aktywny *in vitro* i prawdopodobnie odpowiedzialny za działanie lecznicze. To właśnie A771726 (czynny metabolit leflunomidu) hamuje aktywność występującego u ludzi enzymu dehydrogenazy dihydroorotanu (DHODH) i wykazuje właściwości przeciwproliferacyjne i immunosupresyjne [3].

### MIEJSCE LEFLUNOMIDU W REUMATOLOGII

Leflunomid wprowadzono do terapii chorób reumatycznych w 1998 roku — najpierw w Stanach Zjednoczonych, a rok później w Europie [4]. W Polsce wprowadzono go do użycia w 2004 roku, ale dopiero od 2010 roku znajduje się na liście leków refundowanych. Od tej pory jest często stosowany przez reumatologów w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów [1, 2].

Aktualne europejskie wytyczne (EULAR, *European League Against Rheumatism*), zalecają leflunomid jako jeden z klasycznych, syntetycznych LMPCh w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów [1] i łuszczykowego zapalenia stawów [2], zarówno w pierwszej,

jak i kolejnych liniach leczenia. Wydaje się, że leflunomid jest również skuteczny w porównaniu z metotreksatem [5, 6]. Co więcej, w szczególnych przypadkach można rozważyć łączne stosowanie leflunomidu i metotreksatu, jako skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną [7–9]. Korzystne może być także łączenie leflunomidu z biologicznymi LMPCh, zwłaszcza z rituksimabem [10]. Leflunomid daje więc duże możliwości terapeutyczne w monoterapii i politerapii, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia chorób reumatycznych.

### INNE POTENCJALNE ZASTOSOWANIA LEFLUNOMIDU

Wielokierunkowy mechanizm działania leflunomidu sprawił, że oprócz reumatologii, znajduje on miejsce również w innych dziedzinach medycyny. W transplantologii znalazł zastosowanie w terapii zakażenia wirusem BK u chorych po przeszczepach narządowych [11]. Prawdopodobnie, poprzez hamowanie kinaz janusowych, może mieć także korzystne działanie na przebieg infekcji wirusem grypy [12]. W trakcie obecnej pandemii SARS-CoV2, podjęto także próbę zastosowania leflunomidu w celu hamowania „burzy cytokinowej” w przebiegu COVID-19, co mogłoby poprawić rokowanie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby [13, 14]. Wydaje się również, że leflunomid (poprzez zwiększanie wrażliwości receptorów insulinowych) może wpływać korzystnie na profil węglowodanowy u chorych z insulinoopornością i cukrzycą, co byłoby bardzo korzystne z uwagi na częste współwystępowanie zespołu metabolicznego u pacjentów z chorobami reumatycznymi [15]. Rozpatruje się również potencjał przeciwproliferacyjny leflunomidu w kontekście terapii chorób nowotworowych, zwłaszcza u chorych, którzy wymagają stałego leczenia immunosupresyjnego [16].

### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEFLUNOMIDU

Leflunomid, jak praktycznie każdy lek, wykazuje również pewne działania niepożądane. Toksyczność ostrą leflunomidu badano na modelach zwierzęcych, co pozwoliło na ustalenie, że narządami narażonymi na toksyczne działanie produktu leczniczego są przede wszystkim: szpik, krew, przewód pokarmowy, skóra, śledziona, grasica i węzły chłonne. Głównymi skutkami działania toksycznego były: niedokrwistość, leukopenia, zmniejszona liczba płytek, choroby szpiku; wynikały one

z podstawowego mechanizmu działania związku (hamowanie syntezy DNA). Inne działania na serce, wątrobę, rogówkę i drogi oddechowe można wytłumaczyć zakażeniem na skutek immunosupresji. Oczywiście, na modelach zwierzęcych testowano dawki przekraczające wielokrotnie zalecane dawki terapeutyczne stosowane obecnie w reumatologii u ludzi [17–19].

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi podczas stosowania leflunomidu u ludzi są: niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, leukopenia, parastezje, ból i zawroty głowy, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), ból brzucha, nadmierne wypadanie włosów, zmiany skórne (suchość skóry, świąd, wyprysk, wysypka), zapalenia pochewek ścięgnistych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała (zazwyczaj nieznaczne), osłabienie, lekkie reakcje alergiczne i zwiększenie wartości parametrów wątrobowych (aktywności aminotransferaz — zwłaszcza ALAT; rzadziej GGTP, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny) [20–22].

Co ważne, czynny metabolit leflunomidu — A771726 — ma długi okres półtrwania, wynoszący zwykle od 1 do 4 tygodni. Dlatego ciężkie działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne) mogą wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia. A w razie wystąpienia takich działań, lub gdy z jakiegokolwiek przyczyny konieczne jest szybkie usunięcie A771726 z organizmu, trzeba zastosować procedurę „wypłukiwania” [23, 22].

## ZNACZENIE DAWKI LEFLUNOMIDU

Z uwagi na możliwe działania niepożądane, trwają wciąż dyskusje i badania, mające na celu wybranie najbardziej optymalnej dawki i schematu leczenia leflunomidem. Obecnie najczęściej zalecaną i stosowaną dawką leflunomidu jest 20 mg/dobę. Jednak poglądy dotyczące dawkowania leflunomidu ulegały zmianom na przestrzeni czasu, ukazując tendencję do stopniowego obniżania zalecanej dawki leku. Coraz częściej odchodzi się już od stosowanej kiedyś dawki nasycającej 100 mg/dobę i zaleca się od razu rozpoczynanie terapii od docelowej dawki 20 mg/dobę, co prawdopodobnie zmniejsza ryzyko rozwoju działań niepożądanych, pozwalając jednocześnie na uzyskanie zamierzonego efektu [24, 25]. Roz-

waża się również zmniejszenie stosowanej docelowej dawki leku do 10 mg/dobę, zwłaszcza w przypadku politerapii [26]. W ostatnich latach dyskutuje się nawet nad zmniejszeniem dawki leflunomidu do 50–100 mg/tydzień [27, 28], choć nie wszystkie badania potwierdzają równowagę tak małych dawek leflunomidu [29]. Wydaje się, że maksymalne prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego oraz jednocześnie największego bezpieczeństwa terapii można uzyskać, wybierając dawkę, która utrzymuje docelowe stężenie leku w surowicy powyżej 13 mg/l. Najczęściej zalecaną dawką, pozwalającą utrzymać powyższe stężenie leku, jest 20 mg/dobę, jednak u części chorych konieczna jest redukcja dawki nawet 10 mg/dobę [30]. Najlepiej byłoby więc kontrolować stężenia leku u każdego pacjenta indywidualnie. Ponieważ jednak w praktyce klinicznej nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia metabolitów leflunomidu w surowicy, klinicyści kierują się więc empirycznym doborem dawek leku.

Z własnych doświadczeń klinicznych wiemy, że czasem redukcja dawki jest wskazana, z uwagi na ryzyko działań niepożądanych. Wydaje się, że godnym polecenia rozwiązaniem, mogącym zapewnić optymalną równowagę między skutecznością i bezpieczeństwem, może być dawka 15 mg/dobę. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i nerek, a także pacjentów starszych, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi (m.in. nadciśnieniem tętniczym), czy pacjentów z bardzo niską masą ciała, ale także przy stosowaniu politerapii (np. w połączeniu z metotreksatem lub lekami biologicznymi).

Zmniejszenie dawki leku można także brać pod uwagę u chorych z długotrwałą remisją i bez obecności czynników niekorzystnych rokowniczo, wówczas przy wieloletniej terapii można zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, przy jednocześnie zachowanej skuteczności terapii.

Wydaje się więc, że różnorodność stosowanych dawek leflunomidu, pozwalająca na indywidualny dobór dawki leku dla każdego pacjenta, jest bardzo istotna z punktu widzenia klinicznego.

## PODSUMOWANIE

Leflunomid ma właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa przeciwproliferacyjnie i wykazuje właściwości przeciwzapalne. Dzięki wielokierunkowym mechanizmom działania znalazł szerokie za-

stosowanie w medycynie, a w szczególności w reumatologii. Aktualne europejskie wytyczne (EULAR) zalecają leflunomid w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. Leflunomid może być także bezpiecznie stosowany w politerapii (w połączeniu z metotreksatem lub lekami biologicznymi, zwłaszcza rituksimabem). Z uwagi na możliwe działania niepożądane, trwają wciąż dyskusje i badania, mające na celu wybranie najbardziej optymalnej dawki i schematu leczenia leflunomidem. Obecnie rozważa się stosowanie mniejszej docelowej dawki leku, zwłaszcza u pacjentów obciążonych chorobami

współistniejącymi (m.in. upośledzeniem funkcji wątroby i nerek) czy w przypadku politerapii. Zmniejszenie dawki leku można także brać pod uwagę u chorych z długotrwałą remisją i bez obecności czynników niekorzystnych rokowniczo. Dla takich pacjentów godną polecenia alternatywą wydaje się dawka 15 mg/dobę. Wydaje się więc, że różnorodność stosowanych dawek leflunomidu jest istotna z punktu widzenia klinicznego.

#### FINANSOWANIE

Artykuł sponsorowany przez firmę medac GmbH Sp. z o. o. Sponsor nie miał wpływu na treść manuskryptu.

#### ABSTRACT

The natural course of rheumatic diseases has changed with the development of pharmacotherapy. Leflunomide is one of the newer classic synthetic disease-modifying drugs commonly used in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Leflunomide appears to be as effective as methotrexate. Additionally, leflunomide can also be used in polytherapy — in combination with methotrexate or biological drugs. Due to the multidirectional mechanism of action of leflunomide, apart from rheumatology, it is also found in other fields of medicine, e.g. transplantology. During the current SARS-CoV2 pandemic, an attempt has also been made to use leflunomide as adjunctive therapy in severe COVID-19. Therefore, lefluno-

mide offers great therapeutic possibilities. However, leflunomide, like virtually all drugs, can cause side effects. Due to possible side effects, discussions and studies are ongoing to select the most optimal dose and treatment regimen for leflunomide. Particular caution is recommended in patients with multiple comorbidities or in the case of polytherapy. Dose reduction may also be considered for patients with long-term remission. In such patients, a dose of 15 mg/day may be a preferred alternative instead of the standard dose of 20 mg/day. Therefore, it seems that individual dose titration in patients may bring the most benefits.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 155–159

**Key words:** leflunomide; disease-modifying antirheumatic drugs; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis

#### Piśmiennictwo

1. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 685–699, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216655](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655), indexed in Pubmed: [31969328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969328/).
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 700–712.
3. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *BioDrugs.* 1999; 12(4): 301–315, doi: [10.2165/00063030-199912040-00007](https://doi.org/10.2165/00063030-199912040-00007), indexed in Pubmed: [18031184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18031184/).
4. Goldenberg MM. Leflunomide, a novel immunomodulator for the treatment of active rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 1999; 21(11): 1837–52; discussion 1821, doi: [10.1016/S0149-2918\(00\)86732-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)86732-6), indexed in Pubmed: [10890256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890256/).
5. 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(21): 2542–2550, doi: [10.1001/archinte.159.21.2542](https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542), indexed in Pubmed: [10573044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573044/).
6. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA, et al. PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2019; 15(3): 133–139, doi: [10.1016/j.reuma.2017.07.020](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020), indexed in Pubmed: [28867467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867467/).
7. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8(5): 172–179, doi: [10.1177/1759720X16664324](https://doi.org/10.1177/1759720X16664324), indexed in Pubmed: [27721903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721903/).

8. Mulder MLM, Vriezেকolk JE, den Broeder N, et al. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis: protocol of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial (COMPLETE-PsA). *Trials*. 2020; 21(1): 155, doi: [10.1186/s13063-020-4097-6](https://doi.org/10.1186/s13063-020-4097-6), indexed in Pubmed: [32041657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041657/).
9. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(9): 1984–1992, doi: [10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<1984::AID-ART346>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<1984::AID-ART346>3.0.CO;2-B), indexed in Pubmed: [11592358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592358/).
10. Decarriere G, Barnetche T, Combe B, et al. The most appropriate conventional DMARD to combine with different advanced therapies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/acr.24195](https://doi.org/10.1002/acr.24195), indexed in Pubmed: [32216091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216091/).
11. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, et al. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients - A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34(4): 100565, doi: [10.1016/j.trre.2020.100565](https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100565), indexed in Pubmed: [32611496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611496/).
12. Wang J, Sun J, Hu J, et al. A77 1726, the active metabolite of the anti-rheumatoid arthritis drug leflunomide, inhibits influenza A virus replication in vitro and in vivo by inhibiting the activity of Janus kinases. *FASEB J*. 2020; 34(8): 10132–10145, doi: [10.1096/fj.201902793RR](https://doi.org/10.1096/fj.201902793RR), indexed in Pubmed: [32598086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598086/).
13. Moradi S, Masoumi M, Mohammadi S, et al. Prevalence of coronavirus disease 2019 in rheumatic patients and evaluation of the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Intern Emerg Med*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s11739-020-02535-5](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02535-5), indexed in Pubmed: [33128696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128696/).
14. Hu Ke, Wang M, Zhao Y, et al. A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial. *Virology*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s12250-020-00258-7](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00258-7), indexed in Pubmed: [32696396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696396/).
15. Chen J, Sun J, Doscas ME, et al. Control of hyperglycemia in male mice by leflunomide: mechanisms of action. *J Endocrinol*. 2018; 237(1): 43–58, doi: [10.1530/JOE-17-0536](https://doi.org/10.1530/JOE-17-0536), indexed in Pubmed: [29496905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496905/).
16. Zhang C, Chu M. Leflunomide: A promising drug with good antitumor potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 496(2): 726–730, doi: [10.1016/j.bbrc.2018.01.107](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.107), indexed in Pubmed: [29357281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357281/).
17. McChesney LP, Xiao F, Sankary HN, et al. An evaluation of leflunomide in the canine renal transplantation model. *Transplantation*. 1994; 57(12): 1717–1722, indexed in Pubmed: [8016874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8016874/).
18. Williams JW, Xiao F, Foster P, et al. Leflunomide in experimental transplantation. Control of rejection and alloantibody production, reversal of acute rejection, and interaction with cyclosporine. *Transplantation*. 1994; 57(8): 1223–1231, indexed in Pubmed: [8178350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178350/).
19. Chong AS, Huang W, Liu W, et al. In vivo activity of leflunomide: pharmacokinetic analyses and mechanism of immunosuppression. *Transplantation*. 1999; 68(1): 100–109, doi: [10.1097/00007890-199907150-00020](https://doi.org/10.1097/00007890-199907150-00020), indexed in Pubmed: [10428276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428276/).
20. Cohen SB, Iqbal I. Leflunomide. *Int J Clin Pract*. 2003; 57(2): 115–120, indexed in Pubmed: [12661795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661795/).
21. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30(2): 295–309, vi, doi: [10.1016/j.rdc.2004.01.010](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2004.01.010), indexed in Pubmed: [15172042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172042/).
22. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl*. 2004; 71: 21–24, indexed in Pubmed: [15170904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15170904/).
23. Silva Júnior HT, Morris RE. Leflunomide and malononitrilamides. *Am J Med Sci*. 1997; 313(5): 289–301, doi: [10.1097/0000441-199705000-00008](https://doi.org/10.1097/0000441-199705000-00008), indexed in Pubmed: [9145039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145039/).
24. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl*. 2004; 71: 13–20, indexed in Pubmed: [15170903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15170903/).
25. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, et al. LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(6): 1132–1140, doi: [10.1093/rheumatology/kes321](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes321), indexed in Pubmed: [23401601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401601/).
26. Tlustochowicz ME, Kisiel B, Tlustochowicz W. Quality of life and clinical outcomes in Polish patients with high activity rheumatoid arthritis treated with leflunomide (Arava®) in Therapeutic Program: A retrospective analysis of data from the PLUS study. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(11): 1545–1553, doi: [10.17219/acem/104548](https://doi.org/10.17219/acem/104548), indexed in Pubmed: [31660707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660707/).
27. Ren LM, Li Ru, Chen LN, et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(7): 651–657, doi: [10.1111/1756-185X.12677](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12677), indexed in Pubmed: [26268935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268935/).
28. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, et al. Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatol Clin*. 2012; 8(5): 243–249, doi: [10.1016/j.reuma.2012.03.013](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.03.013), indexed in Pubmed: [22763150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763150/).
29. Poór G, Strand V. Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(6): 744–749, doi: [10.1093/rheumatology/keh168](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh168), indexed in Pubmed: [15026583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15026583/).
30. Weber W, Harnisch L. Use of a population approach to the development of leflunomide: A new disease-modifying drug in the treatment of rheumatoid arthritis. Hoechst Marion Roussel. COST B1 medicine 1997: 239–244.