



Dorota Sikorska, Iwona Żychowska, Włodzimierz Samborski

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

# Skuteczność i bezpieczeństwo leflunomidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

## Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis

### STRESZCZENIE

Celem leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest szybkie i trwale ograniczenie procesu zapalnego, co nie dopuszcza do rozwoju zmian stawowych i poprawia komfort życia pacjentów, ale także zapobiega rozwojowi poważnych powikłań (także narządowych). Obecnie mamy do dyspozycji wiele leków znajdujących zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Jednak, według aktualnych zaleceń EULAR, lekami pierwszego wyboru nadal pozostają klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, do których należy leflunomid.

Leflunomid znalazł zastosowanie w reumatologii z uwagi na jego właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne. Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli

nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. W badaniach porównawczych wykazano, że leflunomid jest równie skuteczny w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów w porównaniu z metotreksatem, sulfasalazyną, a nawet rituksymabem.

Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy terapii. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Najczęściej zalecaną dawką leku jest 20 mg/dobę, jednak u części chorych konieczna jest redukcja dawki nawet do 10 mg/dobę, co pozwala na zapewnienie większego profilu bezpieczeństwa terapii.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 49–54

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

### WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się zapaleniem stawów z uszkodzeniem chrząstki stawowej i kości oraz występowaniem zmian pozastawowych, które prowadzą do inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Charakteryzuje się przeważnie symetrycznym zapaleniem drobnych stawów rąk i stóp, z towarzyszącym bólem i uczuciem sztywności porannej, co powoduje istotne ograniczenie w codziennym funkcjonowaniu. W przebiegu RZS mogą tak-

że wystąpić objawy ogólne, takie jak: gorączka, stany podgorączkowe, utrata masy ciała, ogólne osłabienie i przewlekłe zmęczenie. Choroba może także doprowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych (nerek, serca, płuc), prowadząc do poważnych odległych powikłań [1, 2].

Za rozwój RZS odpowiada wiele czynników, takich jak uwarunkowania genetyczne, czy wpływ czynników środowiskowych. Szacuje się, że wpływ genów na ryzyko zachorowania na RZS wynosi około 50–60%. W Europie u około 50% chorych na RZS występują 2 geny: *HLA-DRB1* i *PTPN2* [3]. Ocena wpły-

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

wu czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania na RZS jest bardzo skomplikowana. Czynniki te mogą oddziaływać na organizm na wiele lat przed diagnozą choroby, co ogranicza możliwość ich identyfikacji. W ostatnich latach szczególną uwagę przypisuje się paleniu tytoniu oraz czynnikom infekcyjnym (np. zakażeniem *Porphyromonas gingivalis*). Jednak etiologia RZS nie została dotychczas jednoznacznie poznana [4].

Częstość występowania RZS w krajach wysoko rozwiniętych szacuje się na poziomie od 0,5% do 1,0% populacji ogólnej, w zależności od źródła. Podobnie jak w przypadku chorobowości, dane dotyczące wskaźników zapadalności oraz umieralności w wyniku RZS nie są spójne. Ryzyko choroby jest około 3-krotnie wyższe w grupie kobiet niż mężczyzn, a szczyt zachorowania przypada na 4–5. dekadę życia. W przypadku analizy umieralności z powodu RZS, poważny problem stanowi określenie bezpośredniego wpływu RZS. Wynika to z faktu występowania wielu chorób współistniejących, które są powiązane z RZS, a jednocześnie są częstą przyczyną zgonów (np. choroby układu sercowo-naczyniowego) [2]. Niestety, nie ma bezpośrednich danych z Polski, ale ocenia się, że w naszym kraju nawet 400 tysięcy osób może być zagrożonych niepełnosprawnością, inwalidztwem lub przedwczesnym zgonem z powodu RZS [5].

## LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Celem terapii RZS jest szybkie i trwałe ograniczenie procesu zapalnego, co nie dopuszcza do rozwoju zmian stawowych i poprawia komfort życia pacjentów, ale także zapobiega rozwojowi późnych powikłań (także narządowych), prowadzących do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Leki stosowane w RZS można podzielić na mające działanie przeciwzapalne i łagodzące objawy choroby (np. glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]) oraz powstrzymujące rozwój zmian strukturalnych i narządowych leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Jednak tylko LMPCh zapewniają odpowiednie leczenie i to one zmieniły rokowanie chorych na RZS [6].

Za pierwszy LMPCh można uznać sole złota, które do terapii RZS wprowadził Jacques Forestier w 1929 roku. Wraz z postępem farmakoterapii, gdy pojawiały się inne, nowoczesne leki, sole złota straciły swoje znaczenie,

z uwagi na działania niepożądane. Kolejnym lekiem, który zrewolucjonizował reumatologię, był metotreksat. Historia stosowania metotreksatu sięga lat 50. XX wieku. Pierwsze zastosowania metotreksatu miały miejsce u pacjentów z chorobami nowotworowymi, a dopiero później w reumatologii, pozostając podstawowym lekiem w terapii RZS. Kolejne lata przynosiły nowe odkrycia. Leflunomid wprowadzono do terapii chorób reumatycznych w 1998 roku, najpierw w Stanach Zjednoczonych, a rok później w Europie. W Polsce wprowadzono go do użycia w 2004 roku, ale dopiero od 2010 roku znajduje się na liście leków refundowanych. Od tamtej pory jest często stosowany przez reumatologów. Mimo że w XXI wieku nastąpiła era leczenia biologicznego, to jednak nie zmniejszyło to udziału i znaczenia wcześniej stosowanych LMPCh [7].

Obecnie mamy do dyspozycji wiele leków znajdujących zastosowanie w terapii RZS. Leki modyfikujące przebieg choroby możemy podzielić na podgrupy:

— syntetyczne:

- konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh): metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, hydroksychlorochina;
- celowane syntetyczne (csLMPCh): inhibitory kinaz janusowych (JAK; tofacytynib, baricytynib, upadacytynib);

— biologiczne (bLMPCh):

- oryginalne (boLMPCh): inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$  [*tumor necrosis factor  $\alpha$* ]; adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab), abatacept, rytuksymab, inhibitory interleukiny 6 (IL-6; tocilizumab, klazakizumab, sarilumab i sirukumab);
- biopodobne LMPCh (bpLMPCh) odpowiadające konkretnym lekom biologicznym.

Mimo pojawiania się kolejnych grup leków, nadal lekami pierwszego wyboru pozostają klasyczne syntetyczne LMPCh. Jednym z takich leków jest leflunomid [6].

## MECHANIZM DZIAŁANIA LEFLUNOMIDU

Leflunomid znalazł zastosowanie w reumatologii z uwagi na jego właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne. Choć tak naprawdę jest to pewien skrót myślowy. Leflunomid jest nieaktywnym pro-lekiem, który jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany

(w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia zachodzącego w ścianie jelit i w wątrobie) do aktywnego metabolitu — A771726. To właśnie A771726 (czynny metabolit leflunomidu) powoduje wybiórcze zablokowanie syntezy *de novo* pirymidyn przez hamowanie aktywności enzymu dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH).

Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. W tym samym mechanizmie leflunomid, choć w mniejszym stopniu, hamuje także proliferację innych komórek: monocytów/makrofagów oraz limfocytów B. Inne prawdopodobne mechanizmy działania leflunomidu obejmują: hamowanie aktywności czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B, *nuclear factor*  $\kappa$ B), hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, upośledzenie chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych czy zmniejszenie produkcji wolnych rodników tlenowych [8, 9].

Wielokierunkowy mechanizm działania leflunomidu sprawił, że oprócz reumatologii, znajduje on miejsce również w innych dziedzinach medycyny. Dzięki właściwościom przeciwwirusowym, znalazł zastosowanie w transplantologii — w terapii zakażenia wirusem BK u chorych po przeszczepach narządowych [10]. Prawdopodobnie może mieć także korzystne działanie na przebieg infekcji wirusem grypy czy SARS-CoV2, hamując rozwój „burzy cytokinowej” [11–13]. Rozpatruje się również potencjał przeciwaproliferacyjny leflunomidu w onkologii — w kontekście terapii chorób nowotworowych, zwłaszcza u chorych, którzy wymagają stałego leczenia immunosupresyjnego [14]. Wydaje się również, że leflunomid (poprzez zwiększanie wrażliwości receptorów insulinowych) może wpływać korzystnie na zaburzenia metaboliczne u chorych z insulinoopornością i cukrzycą, co byłoby bardzo korzystne z uwagi na częste współwystępowanie takich zaburzeń u pacjentów z chorobami reumatycznymi [15].

## **ZASTOSOWANIE LEFLUNOMIDU W TERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW**

Aktualne wytyczne europejskie (EULAR, *European League Against Rheumatism*), zalecają leflunomid jako jeden z klasycznych, syntetycznych LMPCh w terapii RZS. W lecze-

niu pierwszego rzutu nadal rekomendowane jest stosowanie metotreksatu z uwagi na jego skuteczność, bezpieczeństwo, możliwość indywidualizacji dawki, drogi podania, a także niski koszt. Natomiast u chorych z przeciwwskazaniami do metotreksatu lub objawami jego wczesnej nietolerancji, EULAR zaleca zastosowanie innego ksMPCh, na przykład leflunomidu. Podobnie u pacjentów, u których nie stwierdzono remisji lub niskiej aktywności choroby po zastosowaniu metotreksatu, rekomendowany jest wybór kolejnego konwencjonalnego LMPCh, na przykład leflunomidu lub wdrożenie terapii skojarzonej dwóch LMPCh, gdzie także można zastosować leflunomid.

W badaniach porównawczych wykazano, że leflunomid jest równie skuteczny w terapii RZS w porównaniu z metotreksatem [16, 17], a niektóre badania wskazują nawet na przewagę leflunomidu [18]. Podobną skuteczność wykazano także przy porównaniu leflunomidu z sulfasalazyną [19], a nawet rituksymabem [20]. W szczególnych przypadkach można rozważyć łączne stosowanie metotreksatu i leflunomidu jako skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną [21]. Korzystne może być także połączenie leflunomidu z biologicznymi LMPCh, zwłaszcza z rituksymabem [22]. Leflunomid daje więc duże możliwości terapeutyczne w monoterapii i politerapii, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia RZS.

Obecnie najczęściej zalecaną i stosowaną dawką leflunomidu jest 20 mg/dobę. Jednak poglądy dotyczące dawkowania leflunomidu ulegały zmianom na przestrzeni lat, wykazując tendencję do stopniowego obniżania stosowanej dawki leku. Coraz częściej odchodzi się już od zalecanej kiedyś dawki nasycającej 100 mg/dobę i zaleca się od razu rozpoczęcie terapii od dawki docelowej 20 mg/dobę, co prawdopodobnie zmniejsza ryzyko rozwoju działań niepożądanych, pozwalając jednocześnie na uzyskanie zamierzonego efektu [23, 24]. W ostatnich latach dyskutuje się nawet nad zmniejszeniem dawki leflunomidu do 50–100 mg/tydzień [25, 26], choć nie wszystkie badania potwierdzają równoważność tak małych dawek leflunomidu [27]. Wydaje się, że maksymalne prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego oraz jednocześnie największe bezpieczeństwo terapii można uzyskać, wybierając dawkę, która utrzymuje docelowe stężenie leku w surowicy na poziomie około 13 mg/l. Najczęściej zalecaną dawką, pozwalającą utrzymać powyższe stężenie leku, jest 20 mg/dobę, jednak u części chorych koniecz-

na jest redukcja dawki nawet do 10 mg/dobę [28]. Mniejsza dawka leku wskazana jest u 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. Zmniejszenie stosowanej docelowej dawki leku do 10 mg/dobę wydaje się również celowe w przypadku politerapii. Redukcję dawki leku można także brać pod uwagę u chorych z długotrwałą remisją i bez obecności czynników niekorzystnych rokowniczo [29].

### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA LEFLUNOMIDU

Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. W wieloletnich obserwacjach epidemiologicznych wykazano zgodność profilu bezpieczeństwa leflunomidu z danymi pochodzącymi z badań klinicznych. Profil bezpieczeństwa leflunomidu jest porównywalny z innymi LMPCh. Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono że u chorych na RZS nie obserwuje się istotnych różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia leflunomidem, metotreksatem czy sulfasalazyną. Uznano, że leflunomid jako LMPCh w terapii RZS charakteryzuje się pozytywnym wskaźnikiem korzyści/ryzyko leczenia [30].

Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle w ciągu pierwszych 1–3 miesięcy leczenia. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Spośród objawów niepożądanych, które spowodowały przerwanie terapii leflunomidem w pierwszym roku leczenia, najczęściej opisywano: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nudności, biegunkę i wypadanie włosów. Podczas dłuższej terapii przyczynami przerwania leczenia leflunomidem były zazwyczaj: nadciśnienie tętnicze, wysypka skórna i wypadanie włosów. Leflunomid może powodować także inne, nieco rzadziej występujące działania niepożądane, takie jak: leukopenia, parastezje, ból i zawroty głowy, zaburzenia dotyczące błony śluzowej jamy ustnej (np. aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), 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. Z uwagi na możliwość występowania działań niepożądanych,

wszyscy pacjenci w trakcie leczenia leflunomidem wymagają badań kontrolnych wraz z oceną funkcji wątroby i morfologii krwi obwodowej, zwłaszcza w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii [31].

Co ważne, czynny metabolit leflunomidu ma bardzo długi okres półtrwania. W związku z tym, 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, konieczna jest procedura tak zwanego „wypłukiwania” metabolitu leku [32].

### PODSUMOWANIE

Obecnie w terapii RZS do dyspozycji jest wiele leków o różnych mechanizmach działania. Jednak według aktualnych zaleceń EULAR, lekami pierwszego wyboru nadal pozostają klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, do których należy leflunomid. Zasadniczym celem działania leflunomidu są aktywowane limfocyty T, które do intensywnej proliferacji wymagają wielokrotnie zwiększonej puli nukleotydów pirymidynowych, powstających na szlaku *de novo*. Leflunomid hamuje więc ich proliferację i ekspansję. Dodatkowo wykazuje także inne właściwości immunosupresyjne i immunomodulujące, co znajduje zastosowanie także w innych dziedzinach medycyny. Jak praktycznie każdy lek, także leflunomid wykazuje pewne działania niepożądane. Działania niepożądane po leflunomidzie występują zwykle na początku terapii. Rzadko są one jednak na tyle poważne, aby wymagały odstawienia leku. Wydaje się, że różnorodność stosowanych dawek leflunomidu może w jakimś stopniu zwiększyć profil bezpieczeństwa terapii. Zmniejszenie stosowanej docelowej dawki leflunomidu nawet do 10 mg/dobę wskazane jest u 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. Redukcja dawki leku wydaje się również celowa w przypadku politerapii.

### FINANSOWANIE

Artykuł sponsorowany przez firmę ZENTIVA POLSKA Sp. z o.o. Sponsor nie miał wpływu na treść manuskryptu.

## ABSTRACT

The aim of rheumatoid arthritis treatment is to quickly and permanently reduce the inflammatory process, which prevents the development of joint lesions and improves the patients' quality of life, as well as prevents the development of serious complications (including organ complications). Currently, we have a number of drugs that are used in the treatment of rheumatoid arthritis. However, according to the current EULAR recommendations, the classic synthetic disease modifying antirheumatic drugs, such as leflunomide, remain the drugs of first choice.

Leflunomide has found application in rheumatology due to its immunomodulatory and immunosuppressive properties. The main target of leflunomide action are activated T lymphocytes, which require a multi-

plied number of de novo pyrimidine nucleotides for their intensive proliferation. Leflunomide therefore inhibits their proliferation and expansion. In comparative studies, leflunomide has been shown to be as effective in the treatment of rheumatoid arthritis as methotrexate, sulfasalazine and even rituximab.

Like all drugs, leflunomide also has some side effects. Side effects with leflunomide usually occur within the first 1-3 months of therapy. However, they are rarely severe enough to require drug discontinuation. The most frequently recommended dose of the drug is 20 mg / day, but in some patients it is necessary to reduce the dose even 10 mg / day, which allows for a greater safety profile of the therapy.

**Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 49–54**

**Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, leflunomide**

1. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2012; 50(2): 83–90.
2. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010; 376(9746): 1094–1108, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60826-4).
3. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002; 4 Suppl 3: S265–S272, doi: [10.1186/ar578](https://doi.org/10.1186/ar578), indexed in Pubmed: [12110146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110146/).
4. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010; 35(1): 10–14, doi: [10.1016/j.jaut.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.009), indexed in Pubmed: [20080387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080387/).
5. Jura-Póttorak A, Olczyk K. Aktualne poglądy na etiopatogenezę reumatoidalnego zapalenia stawów. *Ann Acad Med Siles*. 2011; 65: 51–57.
6. 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/).
7. Bednarek A, Balcer N, Samborski W, et al. Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. *Farmacja Współczesna*. 2009; 2: 156–164.
8. 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/).
9. Goldenberg MM. Leflunomide, a novel immunomodulator for the treatment of active rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1999; 21(11): 1837–1852; 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/).
10. 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.trr.2020.100565](https://doi.org/10.1016/j.trr.2020.100565), indexed in Pubmed: [32611496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611496/).
11. 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/).
12. 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*. 2021; 16(4): 919–923, 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/).
13. 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. *Viol Sin*. 2020; 35(6): 725–733, 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/).
14. 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/).
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. 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/).
17. 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 (Engl Ed)*. 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/).
18. Kowalik K, Majcherczak D, Kolossa K, et al. Analysis of costs and results of treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide and subcutaneously administered methotrexate. *Reumatologia/Rheumatology*. 2013; 2: 127–132, doi: [10.5114/reum.2013.34821](https://doi.org/10.5114/reum.2013.34821).
  19. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999; 353(9149): 259–266, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)09403-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09403-3), indexed in Pubmed: [9929017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9929017/).
  20. Wijesinghe H, Galappaththy P, de Silva R, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1): 310, doi: [10.1186/s12891-017-1673-3](https://doi.org/10.1186/s12891-017-1673-3), indexed in Pubmed: [28724365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724365/).
  21. 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/).
  22. Decarriere G, Barnetche T, Combe B, et al. Most Appropriate Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug to Combine With Different Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(6): 873–884, doi: [10.1002/acr.24195](https://doi.org/10.1002/acr.24195), indexed in Pubmed: [32216091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216091/).
  23. 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/).
  24. 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/).
  25. 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/).
  26. 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/).
  27. 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/).
  28. 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, Geneva 1997: 239–244.
  29. 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/).
  30. van Ri, Smolen JS, Emery P, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol*. 2004; 31(Suppl 71): 21–24.
  31. Targońska-Stępnik B. Profil bezpieczeństwa leflunomidu. *Reumatologia*. 2008; 46(6): 367–371.
  32. 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/).