

K. Krüger  
W. Bolten  
und die Kommission  
Pharmakotherapie der DGRh

## Der Einsatz von Leflunomid bei der rheumatoiden Arthritis

### Zusammenfassung

In drei kontrollierten klinischen Studien hat sich Leflunomid (LEF) als ein effektives Basistherapeutikum für die Behandlung der aktiven RA erwiesen. Neben der Verbesserung klinischer Parameter wurde auch eine ausgeprägte Besserung des Funktionsstatus und eine Verminderung der radiologisch erfassbaren Krankheitsprogression in allen drei Studien belegt. Ein Vergleich mit anderen Basistherapeutika ist anhand dieser Studien direkt nur mit Sulfasalazin (SSZ) und Methotrexat (MTX) möglich: LEF und SSZ hatten identischen Einfluss auf den radiologischen Status, LEF war dem SSZ bezüglich der Besserung des Funktionsstatus und in den Zweijahresdaten auch im klinischen Status überlegen. Die Ergebnisse der beiden MTX-Vergleichsstudien scheinen aus methodischen Gründen (unterschiedliche Folsäure-Substitution) diskrepant zu sein. Bei zusammenfassender Beurteilung kann von einer etwa gleichen Wirksamkeit beider Substanzen ausgegangen werden. Als effektiv hat sich auch eine Kombinations-therapie LEF + MTX bei Patienten gezeigt, die zuvor nicht ausreichend auf eine MTX-Monotherapie angesprochen hatten. Es ist allerdings dabei zu beachten,

dass durch eine kurz zurückliegende oder gleichzeitige Behandlung mit anderen hepato- oder hämatotoxischen DMARDs wie Methotrexat) das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden kann. Weitere Kombinationen unter Einschluss von LEF sind bisher nicht ausreichend untersucht.

Pharmakologisch zeichnet sich LEF durch eine lange Halbwertszeit und bis zu zwei Jahren anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Es ist deshalb bei Anwendung der Substanz strikt auf die Empfehlungen zur Therapie-Sicherheit (Überwachungsprinzipien, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen) zu achten.

Seit Ende 1999 ist Leflunomid (Arava®) in Deutschland als Basistherapeutikum für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Klinische, funktionelle und radiologische Effektivität sowie Toxizität dieser Substanz und hieraus resultierend ihre Stellung innerhalb der Gruppe der Basistherapeutika sind in den letzten Jahren Thema intensiver und z.T. kontrovers geführter Diskussionen gewesen [1–3]. Auf der Basis der bisher vorliegenden Daten wird im Folgenden der gegenwärtige Stellenwert dieser Therapie definiert.

Prof. Dr. K. Krüger (✉)  
Praxiszentrum St. Bonifatius  
St.-Bonifatius-Str. 5  
81541 München, Germany  
E-Mail: klaus.krueger@med.uni-muenchen.de

Dr. med. W. Bolten  
Rheumatologie  
Klaus-Miehlke-Klinik  
Leibnizstr. 23  
65191 Wiesbaden, Germany  
E-Mail: wbolten@t-online.de

### Wichtigste pharmakologische Eigenschaften, Wirkmechanismus

Leflunomid (LEF) wird nach der Einnahme in den aktiven Metaboliten A771726 umgewandelt. Nach oraler Verabreichung wird dessen maximale Serumkonzentration nach 6–12 Stunden erreicht, die Bindung an Plasmaproteine liegt über 99% [4]. Der aktive Metabo-

lit besitzt mit ein bis vier, im Durchschnitt zwei Wochen eine lange Eliminationshalbwertszeit und wird zu 48% enteral und zu 43% renal ausgeschieden [3]. Die Verweildauer des aktiven Metaboliten kann mit relevantem Spiegel (d.h. über dem Grenzwert 0,02 mg/l, welcher z.B. für Schwangerschaften gilt) bis zu zwei Jahre betragen (zur beschleunigten Elimination durch Auswaschen s. unten). Um möglichst schnell die Steady-State-Konzentration zu erreichen, wird eine „Loading dose“ von 100 mg täglich an den ersten drei Einnahmetagen empfohlen, die Dauerdosierung liegt bei 10 bzw. meist 20 mg täglich.

Als wichtigster Wirkmechanismus von LEF bei der RA gilt die Hemmung des Enzyms Dihydrorotat-Dehydrogenase, hierdurch wird die De-novo-Pyrimidin-Synthese inhibiert [5]. Aktivierte Lymphozyten haben bei klonaler Expansion einen stark erhöhten Pyrimidin-Bedarf. LEF hemmt diese klonale Expansion, indem es den Pyrimidin-Nachschub unterbindet.

### **Wirksamkeit – Einfluss auf den klinischen, funktionellen und radiologischen Status**

In der ersten kontrollierten Studie zum Einsatz von LEF bei RA wurden vier Gruppen mit jeweils ca. 100 Patienten (Placebo sowie Tagesdosis 5, 10 und 25 mg) ein halbes Jahr lang behandelt [6]. LEF war in den beiden höheren Dosierungen dem Placebo und der 5 mg-Dosis signifikant in sämtlichen primären klinischen Wirksamkeitsparametern überlegen (ACR 20%-Kriterien: ca. 25% Responder in der Placebo-, 52% in der 10 mg- bzw. 59% in der 25 mg-Gruppe).

In drei Phase-III-Studien wurde LEF unter kontrollierten Bedingungen mit Sulfasalazin bzw. Methotrexat (MTX) verglichen [7–11]. Zwei dieser Studien waren in der Anfangsphase placebokontrolliert [7, 9]. Es wurde neben dem klinischen und funktionellen Status auch die radiologische Progression erfasst, wobei die Auswertung der Röntgenbilder ohne Kenntnis der zeitlichen Reihenfolge der Aufnahmen erfolgte. Die klinischen Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 1 am Beispiel der ACR 20%-, 50%- und 70%-Response zusammenfassend dargestellt.

#### **■ Studie MN 301**

In der europäischen randomisiert-kontrollierten Vergleichsstudie (MN 301) wurden 358 Patienten über sechs Monate mit LEF, Sulfasalazin (SSZ) oder Placebo behandelt, nach sechs Monaten wechselten die Placebo-Patienten unter Beibehaltung des doppel-

blinden Designs zu SSZ, die Studie wurde bis zur Woche 104 fortgesetzt [7, 8]. Es handelte sich um Patienten mit einer aktiven Erkrankung, die mittlere Krankheitsdauer betrug zwischen 5,7 und 7,6 Jahren, der Anteil mit einer Krankheitsdauer unter zwei Jahren 38–45%. Die Aussagekraft der Zweijahresdaten ist eingeschränkt durch die relativ niedrige Zahl von Patienten, die bis zum Ende der Studie teilnahmen (116 von 358). Die Zahl der Therapieabbrüche lag bei 128 im ersten, 62 im zweiten Halbjahr und 52 im zweiten Behandlungsjahr, Abbrüche wegen fehlender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen betrafen vorwiegend das erste Halbjahr. Nach 6 Monaten waren LEF und SSZ dem Placebo in den relevanten Wirksamkeitsparametern signifikant überlegen. Nach 6 und 12 Monaten waren die beiden Verumsubstanzen äquivalent wirksam. In den Zweijahresdaten war LEF in der ACR20- und ACR50-Response dem SSZ signifikant überlegen (ITT-Analyse).

Unter LEF wurde eine signifikante Besserung und Überlegenheit gegenüber SSZ bzgl. des Funktionsstatus (gemessen mittels Health Assessment Questionnaire=HAQ) sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren erreicht [12]. Die radiologische Progression war durch beide Substanzen nach sechs Monaten gegenüber Placebo signifikant verlangsamt. Im weiteren Verlauf setzte sich dieser günstige Verlauf im Vergleich mit der errechneten (virtuellen) Progression fort [13, 14].

#### **■ Studie US 301**

Die amerikanische Zweijahres-Studie mit dem Vergleich LEF – MTX – Placebo über ein Jahr [9] und LEF-MTX über zwei Jahre [10] weist mit ca. 80% eine deutlich höhere Completer-Rate auf. Die klinische Wirksamkeit war für beide Verumsubstanzen nach einem Jahr klinisch signifikant besser als unter Placebo. In der Zweijahres-Kohorte war die ACR 20-, nicht jedoch ACR 50- und ACR 70-Response unter LEF signifikant höher als unter MTX. Unter LEF war der Funktionsstatus nach einem und nach zwei Jahren signifikant besser als unter MTX. Als mögliche Erklärung wird eine Reduzierung der Effektivität von MTX in dieser Studie durch die gleichzeitige Folsäure-Substitution (1–2 mg tgl.) diskutiert [15].

Zur Auswertung der radiologischen Progression waren von 69% der Completer komplette Röntgen-Untersuchungen verfügbar. Nach einem Jahr zeigte sich für beide Verum-Gruppen ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (Veränderung des Gesamtscores unter LEF 0,53, MTX 0,89, Placebo 2,16). Nach zwei Jahren zeigte sich der Sharp-Score praktisch nicht mehr verändert. 73% der erfassten Patienten entwickelten unter LEF oder MTX keine neuen Erosionen.

**Tab. 1** ACR-Response in den drei kontrollierten Leflunomid-Phase III-Studien (ITT-Analyse)

	MN 301 <sup>a</sup>			US 301			MN 302	
	LEF	SSZ	PLAC	LEF	MTX	PLAC	LEF	MTX
Patientenzahl (Beginn)	133	133	92	182	182	118	501	498
<i>Jahr 1</i>								
ACR 20	67%	69%	29% <sup>a</sup>	52%	46%	26%	51%	65%
ACR 50	42%	39%		34%	23%	8%	22%	34%
ACR 70	17%	19%		20%	9%	4%	15%	20%
<i>Jahr 2<sup>b</sup></i>	n=60	n=57		n=98	n=101		n=290	n=317
ACR 20	82%	60%		53%	48%		64%	72%
ACR 50	52%	25%		34%	28%		34%	38%
ACR 70	25%	17%		26%	20%		15%	20%

Anmerkungen:

<sup>a</sup> In der Studie MN 301 wechselten die Patienten nach 6 Monaten in die Verumgruppe SSZ, das doppelblinde Design wurde beibehalten – ACR 20 für Placebo nach 6 Monaten!<sup>b</sup> Aussagekraft der Zweijahresdaten durch relativ hohe Abbruchrate beeinträchtigt!

## ■ Studie MN 302

In der europäischen Vergleichsstudie LEF vs. MTX erhielten weniger als 10% der MTX-Patienten eine Folsäure-Substitution. Beide Substanzen waren klinisch wirksam. Es ergaben sich im ersten Behandlungsjahr signifikante Vorteile für MTX ([11], siehe auch Tab. 1). Dieser Unterschied reduzierte sich nach zwei Jahren und war nicht mehr signifikant. Der Funktionsstatus besserte sich unter LEF und MTX über den Gesamtzeitraum vergleichbar. Radiologisch war im ersten Jahr in beiden Gruppen noch eine geringe Progression, im zweiten Jahr unter LEF ein Stillstand, unter MTX sogar eine Besserung des radiologischen Status zu beobachten. Der Unterschied zu LEF war signifikant.

Die beiden kontrollierten europäischen Studien wurden in eine offene Weiterbeobachtung übergeführt. Dadurch wurde eine Beurteilung von Langzeitverläufen unter LEF-Therapie möglich [16]. 214 Patienten wurden länger als zwei Jahre behandelt, 139 davon waren noch am Ende des vierten Jahres in Behandlung. Die ACR 20-, 50- und 70-Response-Rate und das Ausmaß der HAQ-Besserung blieben in diesem Zeitraum bei den verbliebenen Patienten gleich, es traten keine neuen Probleme bezüglich der Therapie-Sicherheit auf.

## Einsatz in der Kombinationstherapie

In einer offenen Studie wurde zunächst der Nutzen einer Addition von LEF zu einer laufenden MTX-Therapie bei 30 Patienten mit aktiver RA mit gutem Erfolg geprüft [17]. In eine anschließende randomisierte doppelblind-placebo-kontrollierte Studie wur-

den 263 Patienten mit aktiver RA und vorheriger mindestens halbjähriger MTX-Behandlung aufgenommen, die eine mittlere Krankheitsdauer von 10,5 bzw. 12,7 Jahren aufwiesen. Diese Patienten erhielten bei mit stabiler Dosis fortgesetzter MTX-Therapie randomisiert-doppelblind für sechs Monate zusätzlich LEF oder Placebo [18]. Als Loading-dose wurden hier jeweils 100 mg LEF an nur zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Weiterbehandlung erfolgte mit 10 mg täglich. Optional konnte die Dosis bei schlechter Verträglichkeit auf 10 mg jeden 2. Tag oder bei unzureichender Wirksamkeit auf 20 mg tgl. verändert werden. 39% erhielten letztlich täglich 10 mg, 55% 20 mg und 6% 10 mg alternierend. Klinisch und bzgl. des Funktionsstatus war nach sechs Monaten die Kombination der Kontrollgruppe signifikant überlegen (ACR 20: 46,2 vs. 19,5%, ACR 50: 26,2 vs. 6,0, ACR 70: 10,0 vs. 2,3%, HAQ-Besserung 0,42 vs. 0,09). Unterdessen wurden auch die Daten der offenen Weiterbehandlungsphase dieser Studie über weitere sechs Monate publiziert, die diese Resultate bestätigten [19].

Weitere Kombinationen mit LEF, so z.B. SSZ + LEF und Infliximab + LEF, werden derzeit in kontrollierten klinischen Studien geprüft. Die Ergebnisse dieser Studien sind bisher nicht publiziert.

## Therapie-Sicherheit, Kontraindikationen und Überwachung

Tabelle 2a und b geben einen Überblick über Abbruchraten und häufigste Nebenwirkungen in drei kontrollierten Phase-III-Studien [7–11] und über die als häufig klassifizierten Nebenwirkungen sowie seltene schwerwiegende Nebenwirkungen in der aktuel-

**Tab. 2a** Häufigste Nebenwirkungen (Adverse Events=AE) und Abbruchraten wegen Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien

	MN 301 (Europa)			MN 302 (Europa)			US 301	
	LEF (%)	PLA (%)	SSZ (%)	LEF (%)	MTX (%)	LEF (%)	PLA (%)	MTX (%)
Abbruch wegen AE								
6 Monate	14	7	19					
1 Jahr	3			19	15	3,7	1,6	3,2
2 Jahre	29 <sup>a</sup>	10	19 <sup>b</sup>	8	6	4,2		6,3
Häufigste AE (1. Jr)								
Diarrhoe	23		12	18	6,8	32,6	18,8	19,5
Übelkeit	13		23	11,2	15,7	16,3	18	17,9
Alopezie	10		7	16,6	9,8	10	0,8	5,8
Exanthem/Pruritus	7		4	7,4	4,8	14,2	8,6	8,9
Kopfschmerzen	6,2		4,8	9	14	18,4	16,4	20,5
Hypertonie	8		5	(2)	(2)	11,6	6,3	3,2

<sup>a</sup> Mitthalten die von Placebo auf SSZ gewechselten Patienten!; <sup>b</sup> Hypertonie trat erst im 2. Behandlungsjahr in 6,8 vs. 2,5% auf!

**Tab. 2b** Angaben der Fachinformation [19]

<b>Häufige (1–10%) Nebenwirkungen:</b>
■ Leichter Blutdruckanstieg
■ Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen
■ Transaminasen-Anstieg
■ Schleimhautläsionen (z.B. Aphten)
■ Gewichtsverlust
■ Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Parästhesien
■ Sehnenscheidenentzündung
■ Haarausfall, Ekzem, Hauttrockenheit
■ allergische Hautreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz)
■ Leukopenie (2000–3000 mg/l)
<b>Sehr seltene (0,01%, einschließlich Einzelfälle)</b>
<b>schwerwiegende Nebenwirkungen:</b>
■ schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, unter Umständen mit letalem Verlauf
■ Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
■ schwere Leberschäden wie Leberversagen und akute Lebernekrose, unter Umständen mit letalem Verlauf

len Fachinformation [20]. Insgesamt bot LEF eine mit MTX weitgehend identische Rate nebenwirkungsbedingter Abbrüche, im Vergleich zu SSZ lag die Abbruchrate nach 6 Monaten gleich und nach einem Jahr niedriger. Zum überwiegenden Teil traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Ausnahme ist die Erstmanifestation einer Hypertonie und vor allem die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter LEF in 6–11% und damit 2- bis 3-mal häufiger als in den Vergleichsgruppen zu finden war und sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr manifestierte.

Transaminasen-Erhöhungen auf mehr als das Dreifache der Norm waren in den Monotherapie-Stu-

**Tab. 3** Empfohlenes Vorgehen bei Transaminasen-Anstieg unter Leflunomid

Anstieg > 2×Normwert, < 3×Normwert ⇒ Dosisreduzierung auf 10 mg empfohlen, Laborkontrollen zunächst wöchentlich
Persistenz trotz Dosisreduzierung ⇒ Abbruch der Therapie oder Anstieg > 3×Normwert + Einleitung des Auswaschverfahrens + weitere Laborkontrollen bis zur Normalisierung

dien unter LEF in 2,6–4,4% der Fälle und damit im ähnlichen Bereich wie unter SSZ bzw. MTX mit gleichzeitiger Folsäure-Substitution zu beobachten. Die Häufigkeit unter MTX ohne Folsäure-Substitution in der europäischen Studie lag demgegenüber bei 16,7%.

In der Kombinationsstudie LEF + MtX waren Transaminasenanstiege unter der Kombination mit 21,5% deutlich häufiger als unter MTX allein (4,5%), Erhöhungen auf mehr als das Dreifache der Norm wurden mit 3,8% im gleichen Bereich wie unter LEF-Monotherapie dokumentiert [18]. Ein diskutiertes stark erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen unter der Kombination LEF + MTX und ein erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatischer Nebenwirkungen unter LEF-Monotherapie zeigten sich in dieser Studie wie auch in den unterdessen publizierten Daten der Extensionsphase [19] nicht. Die Fallzahl einer solchen Studie ist jedoch generell nicht ausreichend, um seltene Ereignisse mit genügender Sicherheit zu erfassen. Von der europäischen Zulassungsbehörde wird derzeit eine Kombinations-therapie deshalb noch nicht empfohlen. Es ist daher nach wie vor in jedem Fall auf eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte zu achten (s. unten) und besondere Vorsicht geboten bei Co-Medikation mit weiteren hepatotoxischen Substanzen wie MTX. Das Vorgehen im Fall eines Transaminasen-Anstieges ist in Tabelle 3 dargestellt.

Aufgrund des hämato- und hepatotoxischen Potentials von LEF beinhaltet die Überwachung der LEF-Therapie gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaft (abrufbar unter [www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org)) zweiwöchentliche Kontrollen von Blutbild und Leberwerten im ersten Halbjahr, danach alle 4–8 Wochen, dazu regelmäßige Blutdruckkontrollen. Vor Beginn der Therapie sollten Blutdruck, Transaminasen und Blutbild ebenfalls bestimmt werden. Die Kontraindikationen für den Einsatz von LEF sind in Tabelle 4 aufgeführt. Besonders hinzuweisen ist auf die Teratogenität der Substanz im Tierversuch (beim Menschen fehlen solche Erkenntnisse bisher). Da die Substanz eine sehr lange Halbwertszeit besitzt (s. oben), sollte im Falle schwerer Nebenwirkungen, bei Kinderwunsch oder eingetretener Schwangerschaft umgehend ein „Auswaschverfahren“ vorgenommen wer-

**Tab. 4** Kontraindikationen für den Einsatz von Leflunomid (gemäß aktueller Fachinformation vom September 2003, [20])

- Bekannte Hypersensitivität gegen die Substanz
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Schwere Immundefizienz (z. B. AIDS)
- Signifikante Einschränkung der Knochenmarksfunktion oder schwere Zytopenien (außer durch RA hervorgerufen)
- Schwere Infektionen
- Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (aufgrund fehlender Erfahrungen)
- Schwere Hypoproteinämie (z. B. durch nephrotisches Syndrom)
- Schwangerschaft, Kinderwunsch oder Stillphase – Frauen im gebärfähigen Alter sollten nur bei zuverlässiger Antikonzeption mit Leflunomid behandelt werden

Leflunomid sollte nicht im Alter unter 18 Jahren eingesetzt werden, da für diese Altersgruppe bisher keine ausreichenden Erfahrungen bestehen. Wie bei anderen Immunmodulatoren sind Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht zu empfehlen

den. Es werden hierzu 8 g Cholestyramin 3× täglich oder 50 g Aktivkohlepulver 4× täglich verabreicht. Eine komplette Auswaschphase dauert 11 Tage, dieser Zeitraum sollte im Zusammenhang mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft unbedingt eingehalten werden. Da weder spezielle tierexperimentelle noch klinische Daten zur Frage einer Störung der Spermatogenese oder zum väterlichen Risiko für die Auslösung von Entwicklungsstörungen der Frucht existieren, sollte das Auswaschverfahren auch bei Männern unter Leflunomid-Therapie eingeleitet werden, wenn ein Kinderwunsch besteht.

In Abhängigkeit von den klinischen und laborchemischen Variablen kann die Auswasch-Dauer bei

nicht bedrohlichen Nebenwirkungen je nach klinischem Ansprechen abgekürzt werden, in der Regel reichen einige Tage aus. Im Fall des Absetzens von LEF und Beginns einer anderen Basistherapie ist eine weitere sorgfältige Überwachung (z. B. der Leberwerte) nötig, ggf. kann sich auch in dieser Phase noch ein nachträgliches Auswaschverfahren als notwendig erweisen. Kontrollierte Daten zu einem solchen Vorgehen liegen aber bisher nicht vor.

In einer vor einiger Zeit erfolgten Aktualisierung der „Arzneimittel-Richtlinien“ zu Leflunomid [3] legt der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ fest, dass die Voraussetzung für den Einsatz der Substanz das Versagen der „bisherigen wirtschaftlichen Therapien“, im einzelnen Sulfasalazin, MTX, orales/parenterales Gold, Hydroxychloroquin und geeignete Kombinationen, sei. Erlaubt die gegenwärtige Datenlage eine solche Einschätzung? Wissenschaftliche Daten hierfür existieren nicht. Ein direkter Vergleich mit Goldpräparaten und Hydroxychloroquin wurde weder in klinischen Studien belegt, noch sind diese Festlegungen mit praktischen Erfahrungen vereinbar, nach denen orales Gold und Hydroxychloroquin als deutlich schwächer und langsamer wirkende Substanzen eingeschätzt werden müssen. Berücksichtigt man neben der medizinischen Datenlage zusätzlich als Kriterium die Wirtschaftlichkeit der Verordnung, so liegen die Jahrestherapiekosten für das schwächer wirksame Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und das oral verabreichte MTX, nicht aber für parenteral verabreichtes MTX und für Gold deutlich unter LEF.

## Literatur

1. American College of Rheumatology-Hotline (2003) FDA Meeting March 2003: Update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis- Part III: Safety and efficacy update on leflunomide (Arava®). [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/acmenu.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/acmenu.htm)
2. Reinhold-Keller E, Gross WL (2001) Leflunomid zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Deutsches Ärzteblatt 98:A1881-1887
3. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (2002) Änderungen der Arzneimittelrichtlinien: Leflunomid. Deutsches Ärzteblatt 99:A 2734
4. Prakash A, Jarvis B (1999) Leflunomide. Drugs 58:1137-1164
5. Breedveld FC, Dayer J-M (2000) Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 59:841-849
6. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihailovic D, Dordevic J (1995) Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled phase II study. Arthritis Rheum 38:1595-1603
7. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 353:259-266
8. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LBA, Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Nash P, Oed C, Loew-Friedrich I (2001) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Ann Rheum Dis 60:913-923
9. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 159: 2542-2550

10. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, Furst D, Sharp J, Moreland L, Caldwell J, Kaine J, Strand V (2001) Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 44:1984–1992
11. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, Van Den Bosch F, Nordstrom D, Bjorneboe O, Dahl R, Horslev-Petersen K, Rodriguez De La Serna A, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenberg R, Loew-Friedrich I (2000) A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39:655–665
12. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, Schattenkirchner M, Rozman B, Williams BD, Kvien TK, Jones P, Williams RB, Oed C, Rosenberg R (2001) Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol* 28:1983–1991
13. Sharp JT, Strand V, Leunh H, Hurley F, Loew-Friedrich I (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:495–505
14. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M et al (2001) Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheumatol* 30:135–142
15. Furst DE, Cohen S, Emery P, Dorrier K, Simpson K (2001) Does folic acid decrease the efficacy as well as the toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 44, Suppl, Abstract 1921
16. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, Breedveld F (2003) Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis – five years follow-up. *Arthritis Rheum* 46:1513–1520
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M (1999) Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42:1322–1328
18. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, Luggen ME, Keystone E, Weisman MH, Bensen WM, Kaine JL, Ruderman EM, Coleman P, Curtis DL, Kopp EJ, Kantor SM, Waltuck J, Lindsley HB, Markenson JA, Strand V, Crawford B, Fernando I, Simpson K, Bathon JM (2002) Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med* 137:726–733
19. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, Luggen ME, Keystone E, Bathon JM, Kavanaugh A, Ruderman EM, Coleman P, Curtis DL, Kopp EJ, Kantor SM, Weisman M, Waltuck J, Lindsley HB, Markenson JA, Crawford B, Fernando I, Simpson K, Strand V (2004) Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: Open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 31:1521–1531
20. Fachinformation Arava, Stand Oktober 2003