

Leflunomid

Wenn Methotrexat (MTX) als Basismedikament bei rheumatischen Erkrankungen nicht angezeigt ist, dann kann Leflunomid eine wirksame **immunsuppressive Alternative** sein.

Ebenfalls zur Gruppe der Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) zählend hat Leflunomid immunmodulatorische, immunsuppressive, antiphlogistische und antiproliferative Eigenschaften. Chemisch unterscheidet sich der Wirkstoff von allen anderen Immunmodulatoren. Das Prodrug wird in den aktiven Metaboliten Teriflunomid umgewandelt, der das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase blockiert. Über diesen Mechanismus wird die Proliferation der Lymphozyten und damit die Unterhaltung von Entzündungsreaktionen gehemmt. So kann die überschießende Immunreaktion der rheumatischen Erkrankung wirksam unterbrochen werden. Leflunomid wird zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis und aktiven Psoriasis-Arthritis eingesetzt. Nach oraler Gabe, die unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen kann, wird Leflunomid nach einem First-Pass-Effekt in Darmwand und Leber zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Die Resorption liegt bei 82 bis 95 Prozent. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Teriflunomid von etwa 15 Tagen wird eine Initialdosis von 100 Milligramm über drei Tage empfohlen, um einen raschen ausreichend hohen Plasmaspiegel zu erreichen. Therapielimitierend sind jedoch die Nebenwirkungen. Die initialen hohen Dosen werden oft nicht gut vertragen, sodass es die übliche Praxis ist, dennoch mit der Erhaltungsdosis von 10 bis 20 Milligramm pro

Tag zu starten. Im Regelfall wird eine Tablette pro Tag mit viel Flüssigkeit zur täglich selben Tageszeit gegeben. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Die therapeutische Wirkung ist in der Regel nach vier bis sechs Wochen zu erwarten. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhöen, Übelkeit, Haarausfall, Parästhesie, Entzündungen der Mundschleimhaut, Blutbildveränderungen, besonders die Leberwerte betreffend. Häufig kommt es auch zum Anstieg der Blutdruckwerte. Hier ist bei Hypertonikern eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks zu empfehlen. Bei schlecht eingestellten Blutdruckwerten sollte von der Therapie mit Leflunomid abgesehen werden. Bei Therapiebeginn müssen die Leberwerte ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Sehr selten treten unter Leflunomid schwere Hautreaktionen auf, zum Beispiel das Stevens-Johnson-Syndrom. Schwere Hautreaktionen in der Historie sind eine Kontraindikation für Leflunomid. Wechselwirkungen sind möglich mit Substanzen, die über CYP 2C9 metabolisiert werden. Leflunomid und Teriflunomid sind Inhibitoren von CYP 2C9, sodass zum Beispiel Phenprocoumon und Celecoxib langsamer abgebaut werden. Die gemeinsame Gabe von Leflunomid und MTX ist möglich, da MTX nicht an der Pyrimidin- sondern Purinsynthese angreift. Allerdings ist bei Kombination eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte notwendig. Zu bedenken ist, dass die Impfung

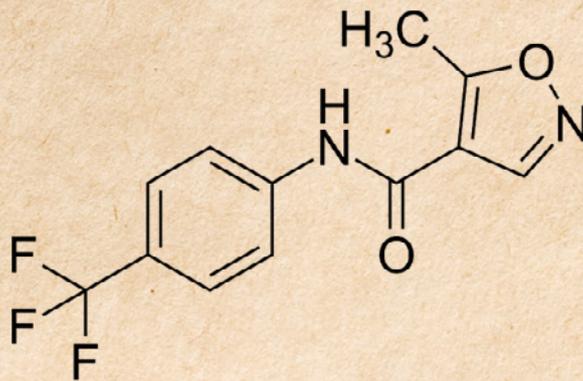
mit attenuiertem Lebendimpfstoff nicht empfohlen wird, da die Reaktion des Immunsystems herabgesetzt ist. Die gleichzeitige Einnahme von Resorptionshemmern wie Colestyramin führt zur Absenkung der Plasmaspiegel.

Kontraindiziert ist Leflunomid in Schwangerschaft und Stillzeit. In der Schwangerschaft besteht das Risiko, dass der aktive Metabolit schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen hervorrufen kann. Wegen der teratogenen Wirkung sollten Frauen im gebärfähigen Alter auf eine zuverlässige Verhütung bis zu zwei Jahre nach Absetzen der Therapie hingewiesen werden. Laut Fachinformation sind Patientinnen darauf aufmerksam zu machen, dass sie bei jeder Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder bei jedem anderen Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt, sofort ihren Arzt benachrichtigen müssen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen; bei einem positiven Ergebnis müssen Arzt und Patientin das Risiko für die Schwangerschaft und mögliche Auswaschmaßnahmen besprechen. Da Leflunomid in die Muttermilch übergeht, sollte während der Therapie nicht gestillt werden. ■

*Dr. Katja Renner,
Apothekerin*

Wanted

Leflunomid



Wirkung

Der aktive Metabolit hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase, so werden Zellproliferation und Entzündungsreaktionen unterdrückt

Hauptindikationen

Aktive rheumatoide Arthritis, aktive rheumatoide Psoriasis

Einnahme

Oral einmal täglich

Nebenwirkungen

Blutbildveränderungen, schwere Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Entzündungen im Mund- und Rachenraum, Anstieg der Leberenzyme, Alopezie, Erschöpfung

Kontraindikationen

Schwere akute Infektionen, schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit – Kontrazeptionsschutz soll unter der Therapie erfolgen, HIV, Hypoproteinämie

Wechselwirkungen

Mit Arzneimitteln, die über CYP 2C9 metabolisiert werden (z.B. Phenprocoumon, Celecoxib), verstärkte Lebertoxizität mit anderen Arzneistoffen, die hepatotoxisch sind (z.B. MTX), Resorptionshemmer senken Plasmaspiegel