

## Działania niepożądane w układzie oddechowym w wyniku stosowania leflunomidu. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Pulmonary adverse reactions related to leflunomide. Case report and literature review*

Katarzyna Korzeniowska<sup>1</sup>, Katarzyna Grabańska-Martyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która powoduje zapalenie i uszkodzenie stawów, zmiany pozastawowe i powikłania układowe. Terapia RZS opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, DMARDs), do których należy między innymi leflunomid (LEF). Jest on wykorzystywany w wielu dziedzinach medycyny, jednak jego stosowanie może powodować szerokie spektrum działań niepożądanych, w tym powikłania ze strony układu oddechowego np. śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*). **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 45-letniego pacjenta z RZS leczonego leflunomidem, u którego wystąpiło działanie niepożądane w układzie oddechowym, potwierdzone badaniami obrazowymi. **Wyniki.** Pacjentowi nakazano odstawienie LEF uzyskując regresję zmian. **Wnioski.** Przedstawiony przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia działania niepożądanego związanego z układem oddechowym. (*Farm Współ 2021; 14: 229-233*), doi: 10.53139/FW.20211429

Słowa kluczowe: śródmiąższowa choroba płuc, leflunomid

### Summary

**Background.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation and damage to the joints, extra-articular lesions, and systemic complications. The RA therapy is based on the use of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including leflunomide (LEF). It is used in many areas of medicine, but its use can cause a wide range of adverse effects, including complications from the respiratory system such as interstitial lung disease (ILD). **Material and methods.** We describe a case report of a 45-year-old patient who experienced an adverse reaction in the respiratory system due to the therapy with leflunomide. **Results.** The patient was ordered to discontinue LEF resulting in the regression of the lesions. **Conclusions.** The presented case confirms the risk of occurrence of an adverse reaction related to the respiratory system. (*Farm Współ 2021; 14: 229-233*), doi: 10.53139/FW.20211429

Keywords: *interstitial lung disease, leflunomide*

### Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która powoduje zapalenie i uszkodzenie stawów, zmiany pozastawowe i powikłania układowe. Terapia RZS opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, DMARDs; ang. *disease modifying antirheumatic drugs*), do których należy metotreksat (MTX) będący lekiem pierwszego rzutu oraz między innymi

leflunomid (LEF). Lek ten stosowany jest także w politerapii – w połączeniu z metotreksatem lub lekami biologicznymi. Wielokierunkowy mechanizm jego działania sprawił, że oprócz reumatologii, jest on również stosowany w innych dziedzinach medycyny, na przykład transplantologii. Podjęto także próbę zastosowania leflunomidu w celu leczenia wspomaganego w ciężkim przebiegu COVID-19. Leflunomid wykazując duże możliwości terapeutyczne stwarza

jednak ryzyko szerokiego spektrum działań niepożądanych w postaci np. nadciśnienia tętniczego, zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, uszkodzenia wątroby, leukopenii, śródmiąższowej choroby płuc, neuropatii, wysypki czy uszkodzenia szpiku kostnego [1-6]. Powikłania ze strony układu oddechowego, szczególnie choroba śródmiąższowa płuc, chociaż występują rzadko, są bardzo istotne gdyż mogą zagrażać życiu chorego.

### Opis przypadku

Pacjent, lat 45, chorujący na reumatoidalne zapalenie stawów od 25 roku życia został przyjęty do szpitala z powodu zaostrzenia dolegliwości bólowych stawów celem poszerzenia diagnostyki i ewentualnej modyfikacji leczenia. Dotychczas chory był leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz metyloprednizolonem. W wywiadzie dodatkowo stan po endoprotezoplastyce stawu biodrowego prawego, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, wielopoziomowa dyskopatia w odcinku szyjnym kręgosłupa oraz żyłki kończyn dolnych. W badaniu przedmiotowym przeprowadzonym w dniu przyjęcia stwierdzono bolesność i obrzęk „drobnych” stawów rąk i stóp, znaczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa w odcinku szyjnym oraz bliznę w okolicy stawu biodrowego prawego. Badania laboratoryjne wykazały przyspieszony OB, podwyższone stężenie surowicze CRP, niedokrwistość oraz hipercholesterolemię. Na radiogramie klatki piersiowej stwierdzono zmiany włókniste w obu górnych płatach płuc oraz rozedmę. Z uwagi na dużą aktywność choroby w trakcie hospitalizacji włączono u chorego dodatkowo leczenie leflunomidem w dawce 20 mg na dobę; pacjent wcześniej leczony metotreksatem – leczenie przerwano ze względu na dolegliwości z przewodu pokarmowego. Po około 6 miesiącach chory stanął się na kontrolę w Poradni Reumatologicznej zgłaszając duszność z towarzyszącym krwiopłuciem. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości chory został przyjęty w trybie pilnym do Oddziału Reumatologii. Na wykonanym radiogramie klatki piersiowej stwierdzono dwa owalne zacienienia na pograniczu pola środkowego i górnego płuca lewego, zrosty i zagęszczenia miąższowo-śródmiaższowe w polu górnym i środkowym lewego płuca, niewielką ilość płynu w jamie opłucnowej prawej, sylwetka serca w granicach normy. Pacjent konsultowany pulmonologicznie – wykluczono gruźlicę (ujemny test) testem Bactec; zasugerowano działanie niepożądane leflunomidu, który odstawiono. W trakcie kolejnej

hospitalizacji, 2 miesiące po odstawieniu leflunomidu, na radiogramach opisywano płuca rozedmowe z licznymi zwłóknieniami w górnych płatach. Z uwagi na dużą aktywność choroby oraz nieskuteczność leczenia dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (MTX i LEF), u chorego przeprowadzono kwalifikację do leczenia biologicznego. Chory został zakwalifikowany do leczenia etanerceptem, z poprawą kliniczną.

### Omówienie

Leflunomid jest pochodną izoksazolu odkrytą w 1978 roku pierwotnie badaną jako pestycyd rolniczy. W leczeniu RZS stosowany jest już od 1998 roku. Jest prolekiem ulegającym przemianie do aktywnego terapeutycznie metabolitu – teriflunomidu (A77 1726), który odwracalnie hamuje enzym dehydrogenazę dihydroorotanową (DHODH), niezbędną do syntezy *de novo* nukleotydów pirymidynowych i proliferacji limfocytów T. Lek zmniejsza również liczbę i aktywność granulocytów obojętnochłonnych we krwi oraz obniża poziom metaloproteinaz w tkankach. Wykazuje właściwości immunomodulujące, immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie. Podawany jest doustnie w dawce nasycającej 100 mg/dobę przez 3 dni, a następnie 10-20 mg/dobę, pominięcie dawki nasycającej (ang. *loading dose*), może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Efekt terapeutyczny podobnie jak innych leków z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, DMARDs), pojawia się dopiero po upływie 4-6 tygodni i zwiększa się w ciągu kolejnych 2-6 miesięcy. Działając przeciwzapalnie, hamuje postęp choroby reumatycznej, łagodzi jej przebieg, zmniejszając ból, sztywność i obrzęk stawów. Leflunomid jest zalecany u chorych na RZS w sytuacji, gdy standardowe leczenie nie powoduje znacznej poprawy lub było źle tolerowane. Lek stosowany jest również u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, sarkoidozę, toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*), chorobę Crohna, zapalenie naczyń czy u osób po przeszczepieniu nerek. W odróżnieniu od innych LMPCh wydalanie aktywnego metabolitu A771726 jest powolne, ponieważ czas jego półtrwania wynosi od 1 do 4 tygodni. Podanie cholestyraminy skraca ten okres do około 20 godzin. Ze względu na długi okres półtrwania leku jego interakcje i działania niepożądane (np. uszkodzenie wątroby, toksyczne działanie na układ krwiotwórczy lub reakcje alergiczne) mogą pojawić się nawet po zaprzestaniu stosowania LEF. Ryzyko takiej

sytuacji można zmniejszyć stosując metodę eliminacji – procedurę wymywania [1,2,7]. Terapia LEF wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*), w tym m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc czy włóknienia płuc [8-12].

ILD związana z terapią lekami modyfikującymi (np. metotreksat, leflunomid) zwykle ma przebieg ostry lub podostry i ujawnia się najczęściej w okresie pierwszych 6 miesięcy od włączenia leku. Objawia się suchym kaszlem, dusznością oraz gorączką. W badaniach obrazowych stwierdzane są zwykle obustronne rozlane nacieki śródmiąższowe oraz zmiany o typie mleczej szyby. W postaciach o przebiegu przewlekłym dominuje włóknienie płuc oraz obraz plastra miodu. W badaniach czynnościowych płuc stwierdza się zmiany typu restrykcyjnego, z obniżeniem DLCO (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach; DLCO, ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide*). Przydatne w diagnostyce może być wykonanie popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL), w celu wykluczenia procesu infekcyjnego. Postępowaniem z wyboru jest odstawienie leku oraz włączenie glikokortykoterapii, co powoduje zwykle znamienne poprawę. W przypadku LEF czynnikami ryzykaILD mogą być: poprzedzająca leczenie choroba płuc, palenie, duża dawka całkowita leku, hipalbuminemia, limfocytopenia, hipoksemia czy wentylacja mechaniczna. Ryzyko śmiertelności w przebieguILD związanej ze stosowaniem LEF, wydaje się być większe niż w przypadkuILD po podawaniu MTX (18 vs 13%) [13]. Ju i wsp. stwierdzili częstość występowaniaILD na poziomie 1% w grupie 1010 chorych na RZS leczonych leflunomidem w populacji koreańskiej [14]. Podobne dane przedstawili Sawada i wsp., którzy oszacowali częstość występowaniaILD u japońskich pacjentów z RZS otrzymujących leflunomid na 1,2% [15]. Fakt, że częstość występowaniaILD jest wyższa w Japonii i Korei w porównaniu z USA i Europą, wydaje się sugerować, że polimorfizmy genetyczne mogą odgrywać rolę w jego patogenezie [11,16]. Jednak związek między stosowaniem leflunomidu a występowaniemILD jest dyskusyjny. Opublikowane dotychczas badania nie wyjaśniają, czy zwiększone ryzyko nowo rozwiniętejILD lub zaostrzenia istniejącej wcześniej choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu RZS (RA-ILD, ang. *rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*) jest związane z samym leflunomidem, czy z progresją RZS. Autorzy wskazują, że pacjenci z przewlekłą

chorobą płuc w wywiadzie, z istniejącą wcześniej śródmiąższową chorobą płuc, wcześniejszym stosowaniem metotreksatu, płci męskiej, palący i długim czasem trwania RZS są bardziej narażeni na rozwój śródmiąższowej choroby płuc podczas leczenia leflunomidem [14,15, 17]. Suissa i wsp. stwierdzili, że pacjenci z RZS bez żadnego z wyżej wymienionych czynników ryzyka nie mieli większego prawdopodobieństwaILD przy stosowaniu leflunomidu [17]. Biorąc pod uwagę, żeILD może być już nieodwracalna i przyczyniać się do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności pacjentów z RZS, obecnie zaleca się, aby wszyscy pacjenci z RZS byli badani pod kątemILD ponieważ jej wczesne wykrycie zwiększa bezpieczeństwo terapii [18].

U pacjentów z RZS z wcześniejszą chorobą płuc leflunomid uznano za bezpieczniejszą alternatywę od metotreksatu ze względu na zmniejszone ryzyko zapalenia płuc. Leczenie zapalenia płuc po LEF polega przede wszystkim na odstawieniu leku, podaniu sterydów i przyspieszonej eliminacji leku poprzez podanie cholestyraminy – poziomy metabolitów LEF mogą utrzymywać się w osoczu do dwóch lat. Cholestyramina jest środkiem wiążącym kwasy żółciowe, który przyspiesza usuwanie LEF poprzez hamowanie jego recyklingu jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest zatem skrócony z około dwóch tygodni do około jednego dnia [19].

Od wielu lat zwraca się uwagę, że najczęstszym powikłaniem RZS jest choroba śródmiąższowa płuc związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA-ILD, ang. *rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease*), której częstość występowania wynosi około 10%. Lee i współpracownicy stwierdzili, że występowanie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc jest częstsze niż nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc u tych pacjentów [20]. U pacjentów z RZS w przebiegu choroby pojawiają się także guzki płuc, których dokładna częstość występowania jest różna; są one częstsze u pacjentów z długotrwałym RZS i guzkami podskórnymi. Guzki znajdujące się głównie w lokalizacji podopłucnowej wymagają kolejnych badań kontrolnych, zwłaszcza u palaczy [21]. Guzki reumatoidalne mogą ulegać martwicy, powodując wysięk opłucnowy lub odmę opłucnową. Ponieważ wysięki przypominają ropniaki, należy wdrożyć badania wykluczające infekcję [22]. Choroba opłucnej związana z RZS może powodować także uwięźnienie lub uwięźnienie płuc (różnicowane przez pomiar ciśnienia w opłucnej). U chorych z RZS diagnozuje

się także zapalenie stawów pierścienno-nabłonkowych i zmienione funkcjonowanie dużych dróg oddechowych. Zmiany w układzie oddechowym wymagają wykorzystania dodatkowych metod diagnostycznych np. laryngoskopii, pętli przepływowo-objętościowych i tomografii komputerowej [23]. Inne jednostki chorobowe obserwowane w płucach pacjentów z RZS to zarostowe zapalenie oskrzelików (OB, ang. *obliterative bronchiolitis*), rozstrzenie oskrzeli [24,25], zapalenie oskrzelików, zajęcie opłucnej i choroby śródmiąższowe płuc, wreszcie infekcje związane z leczeniem immunosupresyjnym [26].

Zmiany w układzie oddechowym są drugą najczęstszą przyczyną śmiertelności wśród pacjentów z RZS, zaraz po chorobach układu krążenia. Chociaż patofizjologia stawowego RZS została szeroko zbadana, mechanizmy powodujące choroby dróg oddechowych i miąższu płuc w dalszym ciągu są niejasne i badane. Infekcje, palenie papierosów, dysbioza błon śluzowych, genetyka gospodarza i przedwczesne starzenie się są potencjalnie ważnymi czynnikami przyczyniającymi się do rozwoju chorób płuc u pacjentów z RZS. Choroba płuc związana z RZS (która może poprzedzać wystąpienie choroby stawowej o wiele lat) prawdopodobnie wywodzi się z przewlekłego uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych, które występuje u osób z predyspozycjami genetycznymi do autoimmunizacji, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, a następnie powoduje przebudowę i zwłóknienie miąższu płuc. Dalsze badania nad specyficznymi mechanizmami rozwoju choroby płuc w RZS będą miały kluczowe znaczenie dla opracowania

skutecznych terapii dla tych chorych. Identyfikacja mechanizmów, dzięki którym czynniki środowiskowe i gospodarza współdziałają w wywoływaniu autoimmunizacji w płucach, może również pomóc w ustaleniu kolejności wczesnych zdarzeń w RZS [27].

## Podsumowanie

Ponieważ sama choroba oraz prowadzona terapia u pacjentów z RZS może negatywnie wpływać na układ oddechowy należy pamiętać, aby chorzy otrzymujący LEF i inne potencjalnie toksyczne leki powinni być informowani o ryzyku wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc, a w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego (duszność, suchy kaszel) i gorączki, pouczeni o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem. Należy ich także uprzedzić, że długi okres półtrwania leflunomidu powoduje, że powikłania w układzie oddechowym mogą wystąpić również po zakończeniu terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. 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):133-9.
2. www.urpl.gov.pl
3. Wang E, Jan AS, Doan VP, et al. Leflunomide therapy for refractory cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1731-7.
4. Hu K, 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. *Virol Sin*. 2020;35(6):725-33.
5. Pfeil A, Oelzner P, Böttcher J, Jung C, Wolf G (red.) ELSEVIER ESSENTIALS . Redakcja wydania polskiego Włodzimierz Samborski. Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2019.
6. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501-7.
7. Aly L, Hemmer B, Korn T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(6):874-91.
8. Wang W, Zhou H, Liu L. The role of Chinese herbal medicine in the management of adverse drug reactions of leflunomide in treating rheumatoid arthritis. *Phytomedicine*. 2020;68:153136.

9. Balkarli, A, Cobankara V. Pulmonary Nodulosis Associated with Leflunomide Therapy in Rheumatoid Arthritis: Report of Four Cases and Review of the Literature. *J Clin Exp Investig.* 2016;7(1):98-102.
10. Keng LT, Lin MW, Huang HN, et al. Diffuse alveolar damage in a patient with rheumatoid arthritis under prolonged leflunomide treatment: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e4044.
11. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(3):167-76.
12. Yoshikawa GT, Dias GA, Fujihara S, et al. Formation of multiple pulmonary nodules during treatment with leflunomide. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):281-4.
13. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.005
14. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2094-6.
15. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48:1069-72.
16. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et al. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48:1265-8.
17. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1435-9.
18. Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1211-20.
19. Villgrana VD, Rabolda E, Nasrullahb A, et al. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis: A rare occurrence in a case without underlying lung disease. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101468.
20. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019-27.
21. King TE Jr, Kim EJ, Kinder BW. Connective tissue diseases. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House-USA, Shelton, CT 2011. 689.
22. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, et al. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):368-78.
23. Geterud A, Ejnell H, Månsson I, et al. Severe airway obstruction caused by laryngeal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13(5):948-51.
24. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med.* 1977;46(184):427-44.
25. Puéchal X, Fajac I, Bienvenu T, et al. Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1281-7.
26. Siemion-Szcześniak I, Bartoszek I, Bartosiewicz M, et al. Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów leczonego leflunomidem. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82:568-75.
27. Wang D, Zhang J, Lau J, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):581-96.