

# Leflunomid: ein Immunmodulator einer neuartigen Wirkstoffklasse

Selma Ugurel

## *Leflunomide: A New-Class Immunomodulating Agent*

### Zusammenfassung

Die Substanz Leflunomid (Arava®) übt als Inhibitor der De-novo-Synthese der Pyrimidinnukleotide sowie verschiedener Tyrosin-Kinasen antiproliferative, immunsuppressive sowie antiinflammatorische Wirkungen aus. Hierin begründet sich der effektive Einsatz dieser Substanz in der Behandlung der Rheumatoidarthritis, in der dem Leflunomid mittlerweile eine etablierte Rolle neben herkömmlichen Basistherapeutika wie Methotrexat und Sulfasalazin zukommt. Behandlungsversuche bei Psoriasis arthropathica zeigten sowohl eine günstige Beeinflussung der Gelenksymptomatik als auch der Hautläsionen der betroffenen Patienten. Als weitere dermatologische Indikationen für eine Therapie mit Leflunomid kommen insbesondere autoimmunologisch begründete Erkrankungen wie Lupus erythematoses oder blasenbildende Dermatosen in Betracht. Hierzu liegen jedoch bislang lediglich Fallberichte vor. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll sowohl einen Überblick über die bereits ausführlich untersuchten Indikationen der Substanz Leflunomid verschaffen, als auch neue, noch zur weiteren Untersuchung ausstehende Einsatzgebiete aufzeigen.

### Abstract

Leflunomide (Arava®) acts as an inhibitor of the de-novo synthesis of pyrimidine nucleotides as well as of different tyrosine kinases. Hereby it exerts its anti-proliferative and anti-inflammatory function as well as its immunosuppressive effects. Due to its mode of action leflunomide has been successfully used in the treatment of rheumatoid arthritis, yet playing a role equal to the well established disease-modifying antirheumatic drugs methotrexate and sulphasalazine in this autoimmune disease. In patients suffering from psoriatic arthritis leflunomide has been shown not only to improve joint pain but also the cutaneous lesions. Additional dermatologic indications for a treatment with leflunomide might be different autoimmune diseases like lupus erythematosus or bullous dermatoses. These fields have as of yet been covered by case reports only. However, this work not only reviews the already well established therapeutic indications of leflunomide but also describes new promising fields for a potential use of this drug.

### Pharmakologie und Wirkmechanismus

Leflunomid (Arava®, Aventis Pharma, Frankfurt/Main) stellt als ein Derivat der Isoxazole ein antirheumatisches Basistherapeutikum (disease modifying anti-rheumatic drug = DMARD) einer neuen Wirkstoffklasse dar. Nach oraler Verabreichung wird Leflunomid in kurzer Zeit und zu >99% in seinen aktiven Metaboliten A77 1726 umgewandelt (siehe Abb. 1). Über diesen Metabo-

liten entfaltet Leflunomid verschiedenartige Wirkungen, deren Mechanismen teilweise gut, teilweise jedoch noch wenig untersucht und geklärt sind.

Der Hauptwirkmechanismus des Leflunomid beruht auf einer Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), eines der Schlüsselenzyme der De-novo-Synthese des Pyrimidins [1] (siehe Abb. 2). Die DHODH katalysiert den Umbau von Dihydro-

#### Institutsangaben

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Selma Ugurel · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Klinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg · Theodor-Kutzer-Ufer 1 · 68167 Mannheim · E-mail: selma.ugurel@haut.ma.uni-heidelberg.de

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 426–430 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

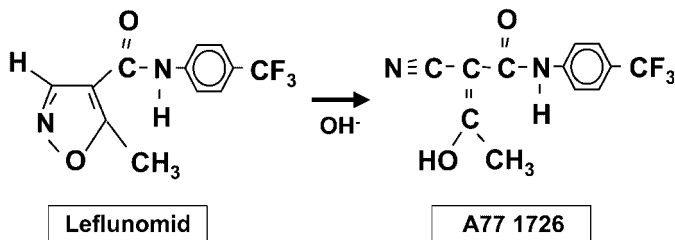


Abb. 1 Chemische Strukturformeln für Leflunomid (Molekulargewicht 270 Da) sowie dessen aktiven Metaboliten A77 1726.

orotat zu Orotat, dem Ausgangsmolekül für die Synthese des Uridinmonophosphats (UMP), das wiederum das Basismolekül für die Synthese der Pyrimidin-Nukleotide darstellt. UMP kann neben der beschriebenen De-novo-Synthese aus Orotat alternativ auch über den so genannten Salvage-Pathway aus extern zugeführten Pyrimidinen wie beispielsweise Uridin synthetisiert werden. Die bereitgestellte Menge an UMP aus der De-novo-Synthese sowie dem Salvage-Pathway bestimmt somit die potenzielle Synthesemenge an Pyrimidin-Nukleotiden. Diese Nukleotide werden sowohl für die RNA- als auch für die DNA-Synthese benötigt. Rasch proliferierende Zellen beschreiten vermehrt den Weg der De-novo-Synthese, um ihren Bedarf an UMP zu decken. Somit bewirkt Leflunomid eine Proliferationshemmung derartigen Zelltypen [2] (siehe Abb. 3). Durch mitogene Reize stimulierte T-, aber auch B-Lymphozyten weisen einen stark erhöhten Bedarf an UMP und somit eine deutliche Abhängigkeit von der De-novo-Synthese auf. So konnte eine deutliche proliferationshemmende Wirkung von Leflunomid auf mitogen stimulierte T-Lymphozyten nachgewiesen werden [1, 3]. In Experimenten an Mäusen zeigte sich eine Verstärkung dieser Proliferationshemmung unter der Gabe hoher Leflunomid-Konzentrationen [3]. Diese Hemmung erwies sich unter externer Zufuhr von Uridin, d. h. unter Verstärkung des Salvage-Pathways, als nicht reversibel. Dieser Effekt begründet sich wahrscheinlich durch einen weiteren Wirkmechanismus des Leflunomids, die spezifische Hemmung

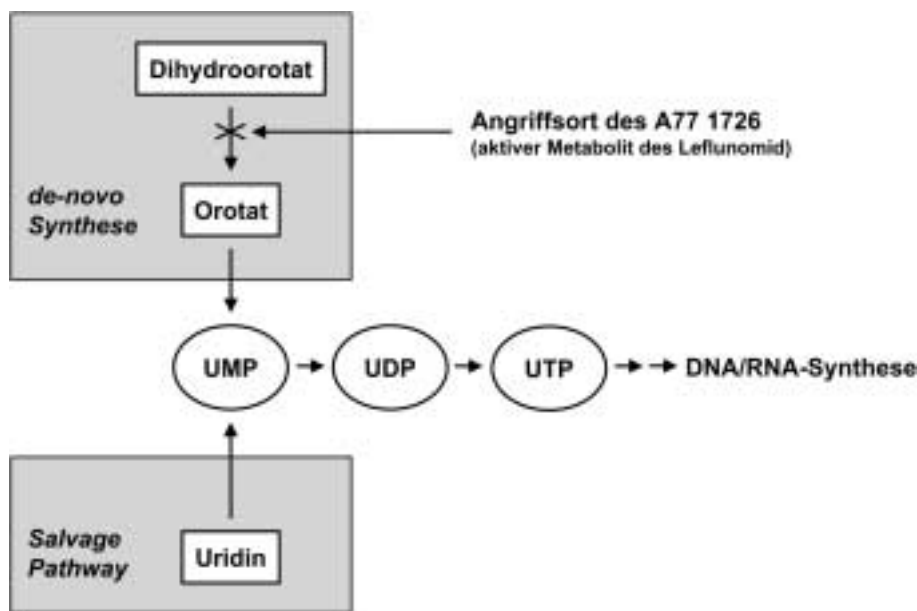


Abb. 2 Einfluss des Leflunomid-Metaboliten A77 1726 auf die Nucleinsäure-Synthese über die direkte Hemmung des Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase. Dieses Schlüsselenzym der De-novo-Synthese der Pyrimidine katalysiert den Umbau von Dihydroorotat zu Orotat, der Grundsubstanz zum Aufbau von Uridinmonophosphat (UMP). UMP kann in begrenzter Menge auch durch Verwendung extern zugeführter Uridine synthetisiert werden (Salvage Pathway). Mittels weiterer enzymatischer Reaktionen entsteht aus UMP Uridindiphosphat (UDP) sowie -triphosphat (UTP). UTP ist einer der Grundbausteine der Nucleotidsynthese zum Aufbau von DNA und RNA. Ein Minderangebot an UTP bewirkt somit eine Reduktion der Nucleinsäure-Synthese.

verschiedener Tyrosin-Kinasen [3,4]. Auf B-Lymphozyten wirkt Leflunomid ebenfalls antiproliferativ und unterbindet die Produktion von Antikörpern [5]. Zahlreiche weitere Effekte des Leflunomids, insbesondere dessen direkte Beeinflussung der Expression unterschiedlicher Zytokine wie z. B. IL-2 oder TGF- $\beta$  [6, 7], bzw. deren Wirkungen wie z. B. im Falle des TNF- $\alpha$  [8], sowie auch die Hemmung der Cyclooxygenase-2 [9], sind hinsichtlich ihrer molekularen Grundlagen noch weitgehend ungeklärt.

Die beschriebenen unterschiedlichen Wirkmechanismen des Leflunomids begründen dessen vielfältige Effekte in vivo, die sich in klinischen Studien als antiproliferativ, immunsuppressiv, anti-tzündlich sowie antirheumatisch herausstellen ließen. Diese Wirkungen prädestinieren Leflunomid als aussichtsreiche Substanz für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen [10], sowie aufgrund seiner guten Verträglichkeit für die Therapie von autoimmunologisch begründeten dermatologischen Erkrankungen im Besonderen [11].

### Rheumatoide Arthritis

Die umfassendste klinische Erfahrung in der Behandlung mit der Substanz Leflunomid besteht zur Zeit für die Indikation der Rheumatoidarthritis, für die europaweit sowie in den USA bereits eine arzneimittelrechtliche Zulassung der Regierungsbehörden besteht. Bedingt durch die lange Halbwertszeit des aktiven Metaboliten nach oraler Einnahme von Leflunomid hat sich hier ein Therapieschema, bestehend aus einer raschen Auf-sättigungsphase unter Einnahme hoher Dosen an Leflunomid (100 mg/d an drei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Erhaltungsphase unter geringen Tagesdosen (10–25 mg/d), durchgesetzt. In prospektiv randomisierten plazebokontrollierten Studien zeigte die mit Leflunomid behandelte Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant günstigere Ergebnisse in der klinischen sowie radiologischen Evaluation [12–14]. Im randomisiert kontrollierten Vergleich mit herkömmlichen Basistherapeutika erwies sich Leflunomid in seiner



Abb. 3 Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Leflunomid. Über eine Hemmung des Enzyms Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) vermindert sich das Angebot an Pyrimidin-Nukleotiden, die für die Synthese von Nucleinsäuren benötigt werden. Dies hat in stark proliferierenden Zellen wie beispielsweise aktivierten Lymphozyten, die ihren erhöhten Bedarf an Pyrimidin-Nukleotiden nicht über den Salvage-Pathway decken können, einen Zellzyklus-Arrest zwischen der G1- und S-Phase zur Folge.

Wirksamkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoidarthritis als gleichwertig mit den Wirkstoffen Sulfasalazin [13] sowie Methotrexat [14]. In beiden genannten Studien fanden sich im Nebenwirkungsprofil vergleichbare Intensitäten zwischen Leflunomid und Sulfasalazin bzw. Methotrexat. Diese Daten konnten durch eine aktuelle Metaanalyse, in der sechs klinische Studien mit Einsatz von Leflunomid bei Rheumatoidarthritis ausgewertet wurden, bestätigt werden [15]. In einer kürzlich veröffentlichten Anschlussstudie an die oben erwähnte Vergleichsstudie mit Sulfasalazin zeigte sich Leflunomid hinsichtlich einer Verbesserung der klinischen Symptomatik der Patienten dem Sulfasalazin sogar deutlich überlegen [16]. Eine weitere klinische Studie zeigte die Möglichkeit einer Kombinationstherapie aus Leflunomid und Methotrexat bei Patienten mit aktiver Rheumatoidarthritis als effizient und von Seiten der Nebenwirkungen unproblematisch [17].

## Psoriasis

Im Rahmen erster erfolgreicher Behandlungsversuche bei Patienten mit Psoriasis arthropathica, die von Seiten der Gelenksymptomatik der Rheumatoidarthritis in vieler Hinsicht ähnelt, hielt Leflunomid Einzug in die Therapie dermatologischer Erkrankungen [18,19]. Eine monozentrische Pilotstudie an 12 Patienten mit therapierefraktärer Psoriasis arthropathica ergab bei 8 dieser 12 Patienten eine Besserung sowohl der Gelenk- als auch der Hautsymptomatik [20]. Ein weiterer Einzelfallbericht beschreibt eine deutliche Besserung psoriatischer Hautläsionen unter Leflunomid-Behandlung [21]. Nachfolgend wurde Leflunomid im Rahmen einer internationalen, multizentrisch-randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblind-Studie als Monotherapie (20 mg/d) für die Indikation der Psoriasis arthropathica überprüft. Erste Ergebnisse von 186 auswertbaren Patienten dieser Studie [22] zeigen eine Symptomverbesserung nach den psoriatic arthritis response criteria (PsARC) bei 57,9% der behandelten Patienten im Vergleich zu 31,9% der Patienten aus der Plazebo-Gruppe ( $p < 0,0003$ ). Ebenfalls signifikant verbessert in der Gruppe der Leflunomid-behandelten Patienten zeigte sich der PASI-Score ( $p < 0,003$ ). Auch wenn die endgültigen Ergebnisse dieser Studie abzuwarten bleiben, ist bereits positiv zu verzeichnen, dass Leflunomid nicht nur auf die Arthropathie, sondern offensichtlich auch auf die kutanen Läsionen der Psoriasis einen günstigen Therapieeffekt ausübt.

## Weitere dermatologische Indikationen

Aufgrund seiner suppressiven Wirkung auf die Proliferation aktivierter T- und B-Lymphozyten sowie der hiermit verbundenen Verminderung der Antikörperproduktion käme Leflunomid theoretisch als Inhibitor sowohl zellulär als auch humoral vermittelter Autoimmunreaktionen in Betracht [23]. Die Tab. 1 präsentiert eine Auswahl bisher beschriebener therapeutischer Anwendungen von Leflunomid bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen, die alle dem autoimmunologisch induzierten Formenkreis angehören. Gerade bei chronisch verlaufenden Erkrankungen wie dem Lupus erythematodes oder den verschiedenen blasenbildenden Dermatosen autoimmunologischer Pathogenese, die einer längerfristigen immunsuppressiven Systemtherapie mit den hiermit verbundenen Nebenwirkungen bedürfen, käme dem Leflunomid mit seinem vergleichsweise gering ausgeprägten Nebenwirkungsprofil eine potenziell bedeu-

Tabelle 1 Therapieerfahrungen mit Leflunomid in dermatologischen Indikationen

Krankheitsbild	Patientenzahl	Dosierung (Erhaltungsphase)	Therapiedauer	Ansprechen	Autor (Jahr)
systemischer Lupus erythematodes	18	20 mg/d	2–3 Monate	9/14	Remer CF et al. (2001) [33]
bullöses Pemphigoid	2	10–20 mg/d	3 Monate	2/2	Nousari HC et al. (2000) [34]
vernarbendes Schleimhaut-Pemphigoid	1	20 mg/d	8 Monate	1/1	Boedeker CC et al. (2003) [35]

tende Rolle zu. Über seine antiproliferative sowie antiinflammatorische Wirkkomponente könnte Leflunomid auch in der Lokalthherapie hyperproliferativer und entzündlicher Hauterkrankungen, wie beispielsweise der atopischen Dermatitis, ein Einsatzgebiet finden [24].

## Transplantationsmedizin und Onkologie

Die beschriebenen immunsuppressiven Wirkungen des Leflunomids bedingen dessen möglichen Einsatz in der Transplantationsmedizin. Im Tiermodell zeigte Leflunomid eine protektive Funktion in der Verhinderung einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach allogener Organtransplantation [25,26]. Eine erste Pilotstudie zur Wirksamkeit von Leflunomid bei Patienten mit chronisch-progressiver therapierefraktärer GvHD nach allogener Nierentransplantation ergab eine Stabilisierung der Erkrankung bei 20/22 Patienten nach 6-monatiger Therapie [27]. Eine retrospektive Analyse von 53 Patienten, die nach Transplantation von Niere oder Leber zur Verhinderung einer Transplantatabstoßungsreaktion Leflunomid erhielten, zeigte ebenfalls vielversprechende Ergebnisse [28]. Prospektive, multizentrisch randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Leflunomid in der Transplantatabstoßung stehen noch aus.

Hinsichtlich einer eventuellen antitumoralen Wirkung befindet sich Leflunomid zurzeit noch in der Prüfphase. Bislang konnte gezeigt werden, dass die zytostatische Wirkung des Leflunomids im Wesentlichen über den Mechanismus der Tyrosin-Kinase-Inhibition, speziell der Inhibition des epidermal growth factor (EGF)-Rezeptors sowie des platelet-derived growth factor (PDGF)-Rezeptors, ausgeübt wird [29]. In einzelnen Tumorentitäten wie dem Glioblastom [30] sowie dem fortgeschrittenen Prostatakarzinom [31] sowie in therapierefraktären soliden Tumoren unterschiedlicher Herkunft [32], wurde ein Derivat des Leflunomids unter dem Prüfnamen SU-101 bereits in ersten klinischen Studien eingesetzt. Studien an größeren Patientenkollektiven müssen jedoch abgewartet werden, bevor sich über die Wirksamkeit von Leflunomid in onkologischer Indikation endgültige Aussagen machen lassen.

## Nebenwirkungsprofil

Aus Studien an großen Patientenkollektiven, hauptsächlich aus dem Indikationsgebiet der Rheumatoidarthritis, ist Leflunomid als gut verträgliche Substanz mit lediglich vereinzelt schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt [13,14]. Als häufigste Nebenwirkungen in meist geringgradiger Ausprägung sind Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, reversible Alopezie, allergische Reaktionen sowie Leberwerterhöhungen beschrieben worden. Im Vergleich mit den Substanzen Methotrexat und Sulfasalazin zeigte sich unter Leflunomid keine signifikant erhöhte Toxizität [15]. Insbesondere fand sich keine Steigerung der Infektionsrate oder der Inzidenz neutropenischer Ereignisse in der mit Leflunomid behandelten Patientengruppe.

Aufgrund der im Tierversuch gezeigten teratogenen Wirkung ist Leflunomid bei Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit kontraindiziert. Ebenso ist für Frauen im gebärfähigen Alter aus

diesem Grund für die Behandlungsdauer mit Leflunomid eine sichere Kontrazeption anzuraten. Der Empfängnisschutz ist aufgrund der langen Halbwertszeit der Substanz bis zu zwei Jahre nach Absetzen des Präparates fortzuführen. Bei akut bestehendem Kinderwunsch kann mittels Komplexbildnern wie Cholestyramin der im Gewebe gebundene Wirkstoff eliminiert werden. Im Anschluss an diese Auswaschphase sollten bis zu einer geplanten Schwangerschaft jedoch weitere sechs Wochen abgewartet werden.

## Diskussion und Ausblick

Die bislang beschriebenen positiven Anwendungsbeobachtungen unter Einsatz von Leflunomid lassen auf ein breites Einsatzgebiet dieser Substanz auf dermatologischem Gebiet hoffen. Als nächster Schritt steht die Loslösung von Einzelfall-Beobachtungen und die Hinwendung zu prospektiv randomisierten klinischen Studien an, wie bei der Psoriasis arthropathica bereits erfolgreich geschehen. Die hieraus zu erwartenden Ergebnisse werden den tatsächlichen Stellenwert des Leflunomids in der Behandlung dermatologischer Erkrankungen erweisen.

## Literatur

- 1 Ruckemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, Hawrylowicz CM, Richards DF, Kirschbaum B, Simmonds HA. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998; 273: 21682–21691
- 2 Nair RV, Cao W, Morris RE. The antiproliferative effect of leflunomide on vascular smooth muscle cells in vitro is mediated by selective inhibition of pyrimidine biosynthesis. *Transplant Proc* 1996; 28: 3081
- 3 Elder RT, Xu X, Williams JW, Gong H, Finnegan A, Chong AS. The immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726, affects murine T cells through two biochemical mechanisms. *J Immunol* 1997; 159: 22–27
- 4 Xu X, Williams JW, Gong H, Finnegan A, Chong AS. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 527–534
- 5 Siemasko KF, Chong AS, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 1996; 61: 635–642
- 6 Cao WW, Kao PN, Aoki Y, Xu JC, Shorthouse RA, Morris RE. A novel mechanism of action of the immunomodulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine, TGF-beta 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2. *Transplant Proc* 1996; 28: 3079–3080
- 7 Mirmohammadsadegh A, Homey B, Abts HF, Kohrer K, Ruzicka T, Michel G. Differential modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine receptors by N-(4-trifluoromethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-crotonic acid amide (A77 1726), the physiologically active metabolite of the novel immunomodulator leflunomide. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1523–1529
- 8 Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Leflunomide suppresses TNF-induced cellular responses: effects on NF-kappa B, activator protein-1, c-Jun N-terminal protein kinase, and apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 5962–5969
- 9 Hamilton LC, Vojnovic I, Warner TD. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclo-oxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 1589–1596
- 10 Gause A, Metzler C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Leflunomide therapy for autoimmune diseases. In: Sticherling M, Christophers E (eds). *Treatment of autoimmune diseases*. Wien: Springer, 2003: 43–48
- 11 Wozel G, Pfeiffer C. Leflunomide – a new drug for pharmacological immunomodulation. *Hautarzt* 2002; 53: 309–315

- <sup>12</sup> Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, Popovic M, Dimitrijevic M, Zivkovic M, Campion G et al. 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* 1995; 38: 1595–1603
- <sup>13</sup> Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenburg R. 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: 259–266
- <sup>14</sup> 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. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999; 159: 2542–2550
- <sup>15</sup> Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002047
- <sup>16</sup> Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Nash P, Oed C, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 913–923
- <sup>17</sup> Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, Byrne VM, Kaymakjian MV, Strand V. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–1328
- <sup>18</sup> Reich K, Hummel KM, Beckmann I, Mossner R, Neumann C. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2002; 146: 335–336
- <sup>19</sup> Cuchacovich M, Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 942–943
- <sup>20</sup> Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 366–370
- <sup>21</sup> Johnston GA, Rees JL, Reynolds NF. Leflunomide therapy in severe, unstable psoriasis. *Australas J Dermatol* 1997; 38 (Suppl 2): 2062
- <sup>22</sup> Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Mease P. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis: results from the TOPAS study. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl 9): LB04
- <sup>23</sup> Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci* 2002; 323: 190–193
- <sup>24</sup> Frieling U, Luger TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 562–570
- <sup>25</sup> Mrowka C, Thoenes GH, Langer KH, Bartlett RR. Prevention of the acute graft-versus-host disease (GVHD) in rats by the immunomodulating drug leflunomide. *Ann Hematol* 1994; 68: 195–199
- <sup>26</sup> Guo Z, Mital D, Shen J, Chong AS, Tian Y, Foster P, Sankary H, McChesney L, Jensik SC, Williams JW. Immunosuppression preventing concordant xenogeneic islet graft rejection is not sufficient to prevent recurrence of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Transplantation* 1998; 65: 1310–1314
- <sup>27</sup> Hardinger KL, Wang CD, Schnitzler MA, Miller BW, Jendrisak MD, Shenoy S, Lowell JA, Brennan DC. Prospective, pilot, open-label, short-term study of conversion to leflunomide reverses chronic renal allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2002; 2: 867–871
- <sup>28</sup> Williams JW, Mital D, Chong A, Kottayil A, Millis M, Longstreth J, Huang W, Brady L, Jensik S. Experiences with leflunomide in solid organ transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 358–366
- <sup>29</sup> Xu X, Shen J, Mall JW, Myers JA, Huang W, Blinder L, Saclarides TJ, Williams JW, Chong AS. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide: mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1405–1413
- <sup>30</sup> Vlassenko AG, Thiessen B, Beattie BJ, Malkin MG, Blasberg RG. Evaluation of early response to SU101 target-based therapy in patients with recurrent supratentorial malignant gliomas using FDG PET and Gd-DTPA MRI. *J Neurooncol* 2000; 46: 249–259
- <sup>31</sup> Ko YJ, Small EJ, Kabbinavar F, Chachoua A, Taneja S, Reese D, DePaoli A, Hannah A, Balk SP, Bubley GJ. A multi-institutional phase II study of SU101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor, for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 800–805
- <sup>32</sup> Eckhardt SG, Rizzo J, Sweeney KR, Cropp G, Baker SD, Kraynak MA, Kuhn JG, Villalona-Calero MA, Hammond L, Weiss G, Thurman A, Smith L, Drengler R, Eckardt JR, Moczygemba J, Hannah AL, von Hoff DD, Rowinsky EK. Phase I and pharmacologic study of the tyrosine kinase inhibitor SU101 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1095–1104
- <sup>33</sup> Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus* 2001; 10: 480–483
- <sup>34</sup> Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel immunomodulatory agent. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1204–1205
- <sup>35</sup> Boedeker CC, Termeer CC, Staats R, Ridder GJ. Cicatricial pemphigoid in the upper aerodigestive tract: diagnosis and management in severe laryngeal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 271–275