



SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE METOTREXATO Y LEFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA.

SECURITY OF THE COMBINED TREATMENT OF METHOTREXATE AND LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nesa L, Gobbi C*, Alba P**, Exeni I, Babini A, Albiero E.

RESUMEN

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica que conduce a la incapacidad funcional y mortalidad prematura. El tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) han demostrado lograr remisión de la enfermedad y modificar su evolución. El uso de terapia combinada debiera lograr eficacia biológica, no aumentar la toxicidad, tener un intervalo de dosis aceptable, comienzo rápido de la acción, y ser costo efectivo.

Objetivos: -Evaluar la seguridad del tratamiento combinado de Metotrexato (MTX) y Leflunomida (LF) en pacientes con AR, y si la dosis y la vía de administración de MTX influyen la toxicidad.

Pacientes y Métodos: Se evaluaron retrospectivamente 62 pacientes con diagnóstico de AR según criterios ACR asistidos en la unidad de reumatología del Hospital Córdoba en los dos últimos años que recibieron tratamiento combinado con MTX en dosis de 7.5 mg a 25 mg por semana por vía oral (VO) o intramuscular (IM) que comenzaron el tratamiento con LF a dosis de 20 mg /día por persistencia de actividad de la enfermedad. Se incluyeron pacientes que tuvieran al menos 6 meses de tratamiento combinado. Se recolectaron datos sobre el tratamiento y eventos adversos al comienzo, a los 6 meses y al año del tratamiento. Se evaluó la presencia

de eventos adversos así como la necesidad de suspensión de la droga a los 6 y 12 meses del tratamiento. Para el análisis se comparó la presencia de eventos adversos en los pacientes con MTX VO e IM y a diferentes dosis. Un valor $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados: La edad promedio fue de 54 años. El 89% eran de sexo femenino y con factor reumatoide positivo y un 83% presentaban erosiones en las radiografías de manos y pies. El 88% estaba con dosis de 15 mg MTX, 4.9% con 10mg y 25 mg al comenzar con LF. El 24% presentó eventos adversos y el 33% abandonó la medicación a los 6 meses. Dentro de los eventos adversos: 6 pacientes presentaron diarrea, 5 elevación de enzimas hepáticas, 3 alopecia, 3 pérdida de peso, 2 anemia y leucopenia. 8 pacientes abandonaron la medicación a los 6 meses, pero sólo 5 lo hicieron por eventos adversos. El 16% abandonó la medicación a los 12 meses pero ninguno de éstos fue por eventos adversos. La presencia de eventos adversos o la suspensión de la medicación no fue relacionada a la dosis ni la vía de administración del MTX. **Conclusiones:** La frecuencia de eventos adversos en el tratamiento combinado con MTX y LF fue baja y se produjo en los primeros 6 meses de tratamiento en nuestros pacientes. La dosis y la vía de administración del MTX no influenciaron la toxicidad en el tratamiento combinado con LF. La terapia combinada de estas drogas ofrece un perfil de seguridad

Enviado 01/10/07 aceptado 20/12/07

Unidad de Reumatología y Postgrado de Reumatología del Hospital Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba. * Cátedra de Medicina Interna. UHMI 3. ** Cátedra de Semiología. UHMI 3 Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba.

acceptable.

ABSTRACT

Security of the Combined Treatment of Methotrexate and Leflunomide in Patients with Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic disease leading to functional impairment and early mortality. Treatment with disease-modifying antirheumatic drugs have shown to achieve disease remission and improves its evolution. The use of combined therapy should have a biological efficacy, no increased toxicity and have an acceptable dose interval. Also, it should begin its action quickly and be cost-effective. Aims: to assess the security of the combined treatment with Methotrexate (MTX) and Leflunomide (LF) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and to evaluate whether the dose and route of MTX administration influence on the toxicity. Patients and Methods: Patients with RA who fulfilled ACR criteria and they attended to the Rheumatology Unit at Córdoba Hospital in the last 2 years were assessed. All the patients that received combined treatment with MTX in doses from 7.5 mg to 25 mg weekly orally (PO) or intramuscularly (IM) that started LF treatment in doses of 20 mg/day due to disease activity persistence were retrospectively assessed.

Patients having at least 6 months of combined treatment were included. Data on treatment and adverse events were collected. They were evaluated at the beginning, at 6 and 12 months of treatment. The presence of adverse events as well as the stop of combined treatment was evaluated at 6 and 12 months of treatment. Adverse events in patients with oral and IM MTX treatment and in different doses were compared for the analyses.. $P < 0.05$ was considered significant. Results: 62 patients with a mean age of 54 were included. 89% were female and had positive rheumatoid factor and 83% had radiological erosions. Eighty eight percent were in doses of 15 mg MTX, 4.9% with 10 mg and 25 mg at the beginning of LF treatment. Twenty four percent suffered from adverse events and 33% left the medication by 6 months. Among adverse events, 6 patients had diarrhea, 5 increased hepatic enzymes, 3 alopecia, 3 weight loss, and 2 had anemia and leucopenia. Eight patients stopped the medication in 6 months, but only

5 did because of adverse events. There was not significant statistical difference in adverse events between patients with different dose or routes of administration of MTX. Conclusions: The presence of adverse events in MTX and LF combined treatment was low and it developed during the first 6 months of treatment in our patients. The MTX route of administration and doses did not influence on the toxicity of the combined treatment with LF. The combined therapy seems to be a safe treatment option in RA patients.

INTRODUCCION

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que conduce a la incapacidad funcional y mortalidad prematura sin tratamiento adecuado. El tratamiento de la AR tiene tres objetivos principales: mejorar signos y síntomas, reducir el daño estructural demostrado por la evaluación radiográfica de erosiones y estrechamiento del espacio articular y mejorar la función física. El tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) puede lograr la remisión clínica y o radiológica de la enfermedad y modificar su evolución (1).

Muchos factores influyen en la elección del DMARD, basado en consideraciones de seguridad, conveniencia y costo. Algunas drogas como la sulfazalazina (SSZ) y la Hidroxicloroquina (HCQ) han mostrado utilidad en el tratamiento inicial, la primera en la enfermedad moderada y en la progresión radiográfica, y la segunda en el resultado a largo plazo de pacientes con AR temprana. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad muy activa o con indicadores de peor pronóstico una terapia con MTX o combinada con otros DMARD debería ser elegida. En un reciente estudio la combinación con tres DMARD que incluyó MTX, SSZ e HCQ aumentó significativamente la eficacia comparada con MTX solo y con la combinación de HCQ y SSZ sin aumentar la toxicidad (2). Otros autores también evaluaron la triple combinación de DMARD, y ésta fue superior a la doble combinación de MTX más SSZ o MTX más HCQ en AR temprana (3) y avanzada (4). El uso de de terapia combinada debería tener eficacia biológica complementaria, no aumentar la toxicidad, un intervalo de dosis aceptable, comienzo rápido de la acción y debería ser

costo efectiva.

LF es una droga modificadora de la enfermedad con probada eficacia en el tratamiento de la AR, comparable a SSZ y MTX. El principal mecanismo de acción es la inhibición de la biosíntesis predominantemente de pirimidina, y parece tener un efecto de acción rápido en la reducción de la inflamación. Debido a que su mecanismo de acción difiere al del MTX, la combinación de ambas tendría mecanismos complementarios de acción.

Ambas drogas pueden producir elevación las enzimas hepáticas cuando se usan como monoterapia, por lo cual la combinación de ambas podría potenciar la hepatotoxicidad. La terapia combinada con dos DMARD es una opción costo efectiva en pacientes con falta de eficacia a la monoterapia antes de iniciar tratamiento con drogas biológicas. Sin embargo, la combinación de más de 2 DMARD requiere una cuidadosa monitorización de los eventos adversos con una buena comunicación entre paciente y médico que permita flexibilizar dosis para una mayor adherencia al tratamiento por largo tiempo.

OBJETIVOS

Evaluar la seguridad del tratamiento combinado con MTX y LF en pacientes con AR. Evaluar si la dosis y la vía de administración de metotrexato influyen la toxicidad.

PACIENTES Y METODOS

Se evaluaron retrospectivamente 62 de pacientes con diagnóstico de AR según criterios ACR asistidos en la unidad de reumatología del Hospital Córdoba en los 2 últimos años que recibieron tratamiento combinado con MTX en dosis de 7.5 mg a 25 mg por semana por vía oral o intramuscular que comenzaron el tratamiento con LF a dosis de 20 mg /día por persistencia de actividad de la enfermedad.

Se incluyeron pacientes que tuvieran al menos 6 meses de tratamiento combinado. Se recolectaron datos sobre el tratamiento recibido: dosis de esteroides y AINE. Para la detección de los efectos adversos se recolectaron los datos sobre la aparición de reacción en mucosas, piel, cambios en el tracto gastrointestinal, sistema nervioso, alteraciones hematológicas, elevación de enzimas y función hepática, función renal, y mortalidad evaluados al comienzo, a los 6 meses y al año del tratamiento. Se evaluó la presencia de eventos adversos así como la

necesidad de suspensión de la droga a los 6 y 12 meses del tratamiento. Para el análisis se comparó la presencia de eventos adversos en los pacientes con MTX vía oral e intramuscular y a diferentes dosis. La actividad de la enfermedad se evaluó con DAS 28 al inicio, a los 6 y 12 meses del tratamiento.

El análisis estadístico se realizó usando chi cuadrado y regresión logística. Un valor $p < 0.05$ fue considerado significativo

RESULTADOS

La edad promedio fue de 54 años. El 89% eran de sexo femenino y con factor reumatoide positivo, con un promedio de evolución de AR de 8,6 años, presentado un 83% erosiones en la Radiografía. El 88% estaba con dosis de 15 mg de MTX, 4.9% con 10mg y 4.9% con 25 mg, y 1.6% con 22.5 mg al comenzar la terapia con LF. 43 pacientes recibían MTX por vía intramuscular y 19 por vía oral. El 0,64% de los pacientes continuo utilizando AINE, la dosis promedio de esteroides fue de 5.8 mg por día.

El 24 % (n=15) de los pacientes presentó eventos adversos a los 6 meses pero solo el 12.9 % (n=8) abandonaron la medicación a los

Tabla 1. Número de reacciones adverbs halladas.

Reacción adversa	Número
Diarrea	6
Elevación de enzimas hepáticas	5
Alopecia	3
Perdida de peso	3
Anemia y Leucopenia	2

6 meses. Los eventos adversos fueron: diarrea (n=6), elevación de las enzimas hepáticas (n=5), alopecia (n=3), pérdida de peso (n=3), anemia y leucopenia (n=2). (Tabla 1). 8 pacientes abandonaron la medicación a los 6 meses pero sólo 5 lo hicieron por eventos adversos. Los otros tres lo hicieron por razones económicas, 1 por falta de eficacia y 1 por embarazo. El 16% (n=10) de los pacientes presentaron eventos

Tabla 2. Causas de abandono de Leflunomida a los 12 meses

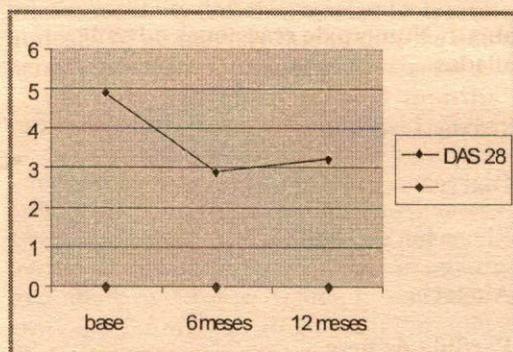
Causa	Número
Falta de eficacia	7
Reazón económica	2
Pérdida de consulta	1

adversos, y éstos revirtieron al disminuir la dosis a 10 mg/día de LF.

El 16% (n=10) abandonaron la medicación a los 12 meses pero ninguno de éstos fue por eventos adversos. Las causas del abandono de la misma fueron 7 pacientes por falta de eficacia, 2 por razones económicas y 1 por pérdida de seguimiento (Tabla 2). No hubo mortalidad asociada al tratamiento.

La actividad de la enfermedad medida por DAS 28 fue de 4.91 al inicio, 2.91 a los 6 meses y 3.23 a los 12 meses. (Figura 1)

Figura 1. Actividad de la enfermedad medida por DAS 28



No se encontró diferencias estadísticamente significativas ni en la presencia de eventos adversos ni en la suspensión de la medicación en los pacientes tratados con MTX VO e IM a los 6 y 12 meses de seguimiento (Tablas 3, 4 y 5).

Tampoco se encontró diferencias significativas cuando se analizó la influencia de la dosis y la vía del MTX en un modelo de regresión logística. (p = 0,32).

Tabla 3. Reacción adversa a los 6 meses, según diferentes vías de administración de MTX. (P = 0.516)

Reacción adversa	MTX Intramuscular	MTX Vía oral
	A 6 meses	
NO	33	14
SI	10	5

Abandono a 6 meses	MTX Intramuscular	MTX Vía oral
	Abandono a 6 meses	
NO	39	15
SI	4	4

Tabla 5. Abandono de Leflunomida a los 12 meses, según diferente vía de administración de MTX. (P = 0.122)

Abandono a 6 meses	MTX Intramuscular	MTX Vía oral
	Abandono a 6 meses	
NO	39	15
SI	4	4

DISCUSION

Actualmente, numerosos estudios han puesto en evidencia que el tratamiento combinado con DMARD en la AR conduce a una mayor eficacia clínica que la monoterapia, sin aumentar sustancialmente la toxicidad (5). Kremer y col. demostraron que la combinación de MTX y LF es eficaz y segura en un estudio controlado en 263 pacientes con AR. La incidencia de eventos adversos más frecuente fue de diarrea y elevación de enzimas hepáticas, siendo éstas más frecuentes en los tres primeros meses y reversibles al disminuir la dosis de la LF. En este mismo estudio, la suspensión permanente de LF se observó en 3 pacientes, cuyas causas más frecuentes fueron diarrea, pérdida de peso y alopecia (5).

Weinblatt y col. en un estudio abierto de 30 pacientes tratados con MTX más LF por 52 semanas encontraron que los eventos adversos más comunes fueron: elevación de las enzimas hepáticas, diarrea, alopecia y rash, y solo 3 pacientes abandonaron el estudio por estas causas (6).

En nuestro estudio, el nivel de transaminasas se normalizó al disminuir la dosis de LF y ninguno abandono por esta causa. Cuando se evaluó si la dosis y la vía de administración de MTX influían en la toxicidad, no se encontró diferencias en el número de eventos adversos o abandono por toxicidad a los 6 y 12 meses. Cinco pacientes abandonaron el tratamiento con LF debido a efectos adversos. Una base de datos de USA (AETA) reveló que hubo un gran índice de retirada de LF en la práctica clínica, aproximadamente entre un 30 y 50% de los pacientes después del primer año de su administración, relacionada a eventos adversos gastrointestinales(7).

La mayoría de los estudios publicados indican que los eventos adversos son leves y la discontinuación definitiva de LF se produce en una minoría de los casos, y los principales eventos adversos pueden ser manejados simplemente con la reducción de la dosis o con tratamiento sintomático (7-14). En este trabajo, no se produjeron eventos adversos a los 12 meses de terapia y la principal causa de retirada del tratamiento en este período fue la falta de eficacia de LF, demostrada por el DAS 28, quienes comenzaron con tratamiento biológico anti-TNF.

Por otra parte, es importante destacar que en nuestro estudio, las reacciones adversas fueron leves y no se registró mortalidad. Algunos estudios han demostrado que LF tiene eficacia y tolerabilidad comparable a MTX y SSZ en AR, concluyendo que el MTX debería ser el primer DMARD de elección debido a su eficacia, bajos efectos adversos serios y su relativo bajo costo, pero los pacientes que no presentan una respuesta con ésta droga, debería adicionarse un segundo DMARD como LF o SSZ. (8,14)

CONCLUSIÓN

La frecuencia de eventos adversos en el tratamiento combinado con MTX y LF fue baja y se produjo en los primeros 6 meses de tratamiento en nuestros pacientes. La dosis y la vía de administración del MTX no influenciaron

la toxicidad en el tratamiento combinado con LF. La terapia combinada de estas drogas ofrece un perfil de seguridad aceptable.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
2. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-91.
3. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17: 699-704.
4. O'Dell J, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
5. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* *Ann Intern Med* 2002;137:726-36.
6. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-8.
7. Osiri M, Shea B, Robison V et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1) Cd002047.
8. Osiri M, Shea B, Robinson V et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis : a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
9. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide : two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *European leflunomide study*

group. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:913-23.

10. Poor G, Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis multinational, double blind, randomised trial. Multinational study group. *Rheumatology* 2004; 43:744-9.

11. Kobelt G, Lindaren P, Young A. Modelling the costs and effects of leflunomide in RA. *Eur J Health Econ* 2002; 3:180-7.

12. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26: 447-59.

13. Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two year, blind, randomised, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis trial investigator group. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-92.

14. Maetzel A, Strand V, Tugwell P et al. Economic comparison of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : An evaluation based on 1 year randomized controlled trial. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:61-70.