

Monoterapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea en Argentina

F. Sommerfleck¹, E. Mysler², A. Alvarellos³, A. Arturi⁴, C. Asnal⁵, A. Babini⁶, A. Borgia⁷, J. Carrió⁸, G. Casado⁹, A. Catalán Pellet¹⁰, J. Chemez¹¹, A. Eimon¹², M. Espíndola Echazú¹³, M. Lázaro¹⁴, N. Lima¹⁵, S. Magri¹⁶, P. Mannucci¹⁷, A. Marcos¹⁸, O. Messina¹⁹, F. Montoya²⁰, L. Najún Dubos²¹, G. Nasswetter²², A. Orden²³, D. Pereyra²⁴, J. Pérez Rincón²⁵, A. Quinteros²⁶, L. Re²⁷, R. Salinas²⁸, D. Siri²⁹, J. Sole³⁰, S. Toloza³¹, J. Velasco³², C. Wiederhold³³

¹IREP, Argentina. ²Omi, Argentina. ³Hospital Privado, Argentina. ⁴Hospital Italiano de La Plata, Argentina. ⁵Ime, Argentina. ⁶Hospital Italiano de Córdoba, Argentina. ⁷Consultorio Privado, Argentina. ⁸Centro Del Hígado, Argentina. ⁹Hospital Militar Central, Argentina. ¹⁰Hospital Rivadavia, Argentina. ¹¹Consultorio Privado, Argentina. ¹²Cemic Saavedra, Argentina. ¹³Consultorio, Argentina. ¹⁴Hospital de San Isidro, Argentina. ¹⁵Consultorio Privado, Argentina. ¹⁶Hospital Italiano de La Plata, Argentina. ¹⁷Consultorio Privado, Argentina. ¹⁸Centro Platense de Reumatología, Argentina. ¹⁹Hospital Argerich, Argentina. ²⁰Hospital Ramos Mejía, Argentina. ²¹Productos Roche Saqui, Argentina. ²²Hospital de Clínicas, Argentina. ²³Hospital Aeronáutico, Argentina. ²⁴Hospital Gutiérrez, Argentina. ²⁵Consultorio Privado, Argentina. ²⁶Centro Integral de Reumatología, Argentina. ²⁷Productos Roche Saqui, Argentina. ²⁸Hospital Italiano de La Plata, Argentina. ²⁹Instituto Caici, Argentina. ³⁰Productos Roche Saqui, Argentina. ³¹Hospital San Juan Bautista, Argentina. ³²Instituto Médico Cer, Argentina. ³³Clínica Arizu, Argentina.

Resumen

Introducción: La utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) es habitualmente usada en aquellos pacientes con enfermedad activa que no hayan respondido al tratamiento con drogas modificadoras de la Artritis Reumatoidea convencionales (DMARD, *por sus siglas en inglés*) o que hayan presentado intolerancia a las mismas. Al estado actual de la evidencia, la terapia combinada de agentes biológicos más un DMARD convencional (principalmente metotrexato) constituye el estándar de tratamiento. Sin embargo existen algunos escenarios como la intolerancia, la falta de adherencia y la aparición de eventos adversos a las DMARDs convencionales donde la monoterapia biológica emerge como una opción terapéutica válida. Según los distintos registros a nivel internacional, la frecuencia de utilización de agentes biológicos en monoterapia oscila entre 12 a 39%. Debido a la ausencia de estos datos a nivel local decidimos realizar este estudio para conocer el porcentaje de pacientes que se encuentran en monoterapia biológica y analizar las causas que llevaron a este tipo de tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio de tipo corte transversal donde se invitó a participar a diferentes centros reumatológicos distribuidos a lo largo de Argentina. Cada centro revisó las historias clínicas de los últimos 30 a 50 pacientes consecutivos vistos con AR, mayores de 18 años, que habían presentado inadecuada respuesta al tratamiento con DMARDs y que estaban bajo tratamiento biológico. Se completaba una ficha por cada paciente incluido, registrando datos demográficos, de la enfermedad y tratamientos previos.

Resultados: Se incluyeron 32 centros y se evaluaron 1148 historias clínicas de pacientes con AR durante el mes de octubre y noviembre del 2012. Un 21,4% (246) de los pacientes al momento del estudio se encontraba bajo tratamiento biológico en monoterapia. Las razones de

Abstract

In DMARD-IR RA patients, biologic drugs in combination therapy (CT) plus MTX remains the standard of care. However, in some scenarios (ie. DMARD's intolerance, non-compliance), Biologic Monotherapy (BMT) appears as a therapeutic option. In order to assess the proportion of patients currently being treated with BMT in Argentina we have runned this cross section analysis. The study involved 1148 patients from 32 rheumatology centers. Patients receiving BMT represented 21.4% (246/1148 patients). MTX discontinuation was explained by hepatotoxicity and gastric intolerance in 60% of the cases. BMT as initial biologic therapy represented 10% of the sample size.

Key words: tocilizumab, monotherapy, intolerance, MTX.

Correspondencia

E-mail: fersommerfleck@gmail.com

la selección del tratamiento monoterapia fueron: 45% evento adverso, 35% decisión del médico por buena evolución del paciente, 13% decisión del paciente, 7% inadecuada respuesta a las DMARDs. Los eventos adversos que llevaron al uso de monoterapia fueron: 31,9% hepatotoxicidad, 21,6% intolerancia gástrica, 9,6% estomatitis, 7,4% cefalea, 5,3% caída del cabello, entre los más frecuentes. En relación al tratamiento en combinación, el MTX fue la DMARD más utilizada (69%). Los médicos referían en un 98% de los casos estar satisfechos de la respuesta terapéutica bajo el tratamiento biológico como monoterapia.

Conclusión: Una proporción significativa de pacientes con AR están siendo tratados con agentes biológicos en monoterapia. Las principales causas de esta opción terapéutica fueron intolerancia a la DMARD y decisión de discontinuación del DMARD debido a buena evolución del paciente.

Palabras clave: tocilizumab, monoterapia, intolerancia, MTX.

Introducción

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica de curso crónico y progresivo, que afecta principalmente grandes y pequeñas articulaciones^{1,2}. Su prevalencia global se ha estimado entre 0,2% y 1%, en las poblaciones de origen caucásico, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva dentro de la sociedad^{3,4,5}.

Las DMARDs son las drogas de elección para iniciar el tratamiento. Los agentes biológicos son recomendados para el tratamiento de pacientes con AR activa que no han respondido en un tiempo adecuado (3 a 6 meses) al tratamiento con DMARDs o que han presentado intolerancia a las mismas^{6,7}.

Se recomienda en general la asociación de los agentes biológicos con el MTX ya que se vio que la combinación de estos agentes aumenta la eficacia terapéutica⁸⁻¹¹. Sin embargo, existen algunos casos (intolerancia, falta de adherencia, evento adverso) donde la monoterapia biológica emerge como una opción de tratamiento válida.

A nivel mundial, los registros de pacientes con AR en tratamiento biológico reportan un porcentaje de monoterapia biológica de 12 a 39%¹²⁻¹⁴. El objetivo de nuestro trabajo fue conocer qué porcentaje de pacientes se encuentra bajo tratamiento biológico como monoterapia y analizar las causas que llevaron a este tipo de tratamiento.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio de tipo corte transversal donde se invitó a participar a diferentes centros reumatológicos distribuidos a lo largo de Argentina. Cada centro revisó

las historias clínicas de los últimos 30 a 50 pacientes consecutivos vistos con AR, según criterios ACR'87, mayores de 18 años, que habían recibido en algún momento algún DMARD y que estaban bajo tratamiento biológico al momento del estudio.

Se completaba una ficha por cada paciente incluido registrando datos demográficos, fecha del diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento recibido. Se asentaba si el tratamiento biológico había sido iniciado en monoterapia o asociado a otra DMARD, la presencia de intolerancia o toxicidad a DMARD y la satisfacción del médico al tratamiento instaurado. En caso de que el paciente recibía el tratamiento biológico como monoterapia se evaluaba si habían sido iniciados en monoterapia o combinación. En aquellos pacientes que habían comenzado en terapia combinada se analizaron razones de interrupción del DMARD (inadecuada respuesta clínica, falta de adherencia, buena evolución e intolerancia).

Para el análisis estadístico se determinó la estadística descriptiva expresándose los datos continuos como promedios y desvíos estándares (DE) para los datos demográficos y porcentajes para el análisis de los datos de tratamiento y causalidad, en ambos casos el intervalo de confianza fue del 95%.

Resultados

Se incluyeron 32 centros y se evaluaron 1148 historias clínicas de pacientes con Artritis Reumatoidea.

La media de edad de los pacientes fue de 54 ± 13 años, 81% eran mujeres, la media de evolución de la enfermedad fue de 12 ± 9 años. Un 21,9% de los pacientes (n=252) al momento del estudio se encontraba bajo tratamiento biológico en monoterapia.

El porcentaje de que inició el tratamiento con agentes biológicos en monoterapia del total de la muestra fue del 10% (n=116) representando el 46% de los que se encontraban en monoterapia. La causa más frecuente por la cual los pacientes fueron iniciados directamente en monoterapia biológica fue intolerancia/toxicidad al DMARD con un 65% (n=65) y en menor medida falta de adherencia, buena respuesta e inadecuada respuesta al DMARD prescripto.

El 54% restante de los pacientes en monoterapia (n=136) inició el tratamiento con agentes biológicos en combinación.

Las causas por las cuales aquellos pacientes que estaban en tratamiento combinado pasaron a recibir monoterapia fueron 45% evento adverso a las DMARDs (n=113), 35% decisión del médico por buena evolución del paciente (n=88), 13% decisión del paciente (n=33), 7% inadecuada

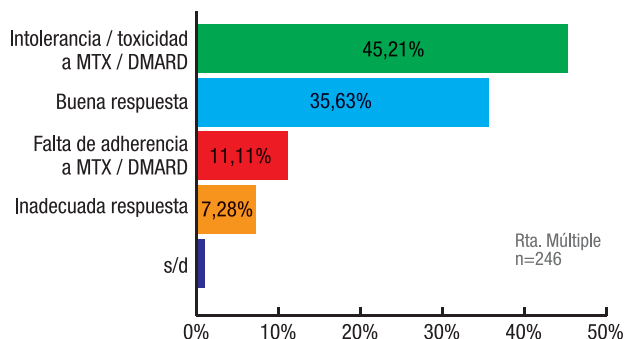


Figura 1. Motivo Monoterapia.

respuesta a las DMARDs (n=18) (Figura 1).

Los eventos adversos presentados en aquellos pacientes que recibían monoterapia por intolerancia a DMARDs fueron (en orden decreciente de frecuencia): 31,9% hepatotoxicidad, 21,6% intolerancia gástrica, 9,6% estomatitis, 7,4% cefalea, 5,3% caída del cabello, entre los más frecuentes (Figura 2).

En relación al tratamiento en combinación, el Metotrexato fue la DMARD más utilizada (69%), con una

dosis media de tratamiento de 15 mg semana, seguida por la Leflunomida (5,2%).

El tratamiento con biológicos como monoterapia fue más frecuente en los pacientes tratados con un primer agente biológico en relación a los tratados con un segundo (65% vs. 35%, respectivamente).

El agente biológico más frecuentemente utilizado en monoterapia fue Tocilizumab (33%), seguido de Etanercept (26%), Adalimumab (13%), Abatacept (13%), Rituximab (12%) e Infliximab (3%).

Discusión

La terapia biológica en pacientes con AR es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión¹⁶.

La eficacia de los biológicos en combinación con el MTX en comparación con la monoterapia está avalada por múltiples estudios randomizados controlados. En el estudio PREMIER, el adalimumab en combinación con MTX fue superior a la monoterapia con adalimumab, un porcentaje más significativo de pacientes alcanzaron la

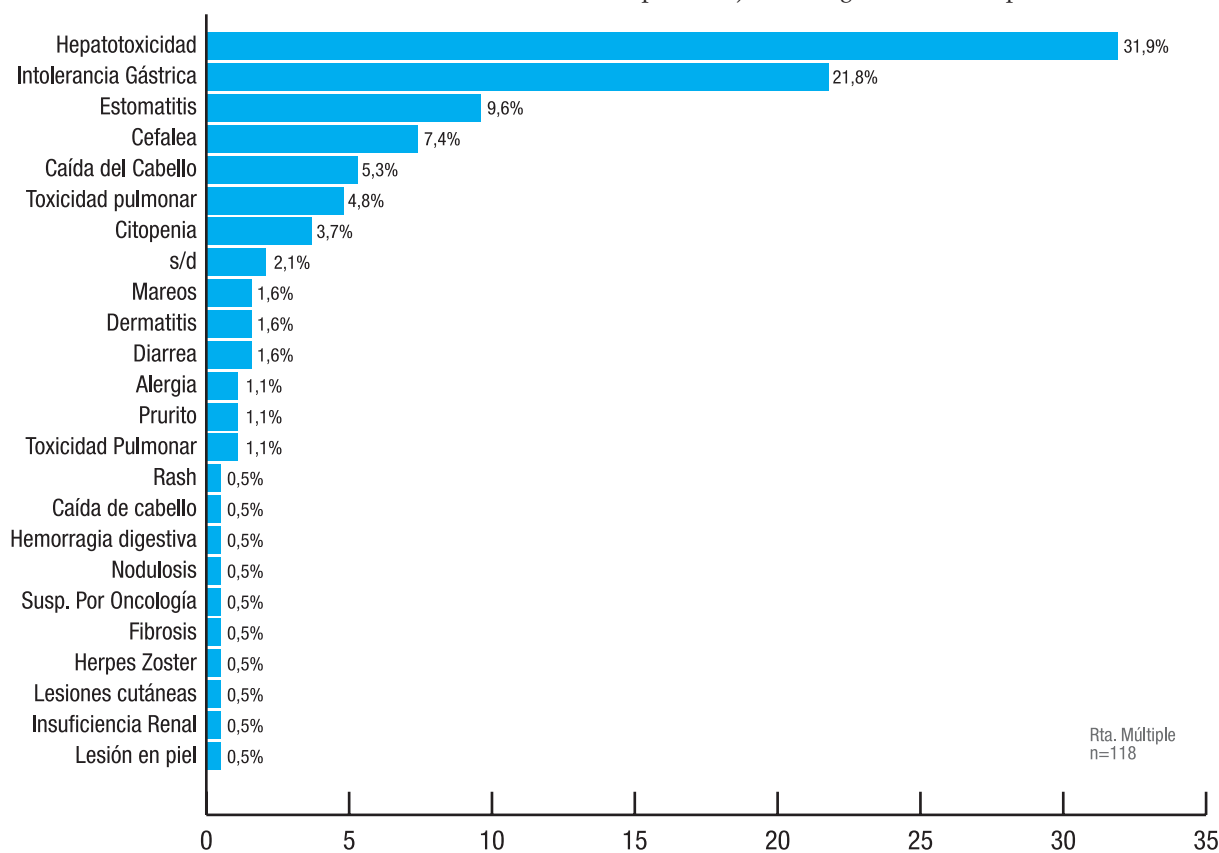


Figura 2. Intolerancia al MTX / DMARD

respuesta ACR 50 y con menor progresión radiográfica¹⁷. Similares resultados se observaron con etanercept, golimumab, infliximab, certolizumab y rituximab. El MTX demostró además incrementar la biodisponibilidad de los anti-TNF¹⁸⁻²⁴.

Por todo esto, la combinación de las drogas biológicas con MTX a dosis terapéuticas es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia al MTX. En nuestro trabajo, la DMARD más utilizada en combinación con el biológico fue el MTX acorde a lo recomendado.

En los estudios clínicos controlados, solo entre un 5 a 15% de los pacientes discontinúan el tratamiento con Metotrexato^{8,10}. Sin embargo, en estudios observacionales la frecuencia de discontinuación es mayor con un rango que va del 15 al 50%²⁵⁻²⁹.

Muchos pacientes inician y luego discontinúan las DMARDs sin informarle al reumatólogo. En un análisis realizado en Canadá, se observó que sobre un total de 6744 pacientes con AR, el 10% tenía prescrito el agente biológico en monoterapia. Sin embargo, cuando se consultó a los pacientes, un 25% admitió no tomar la DMARD y finalmente al verificar los datos del retiro en las farmacias se comprobó que el 58% no retiraba la DMARD³⁰.

Los pacientes y los médicos discontinúan el tratamiento con MTX por varias razones. Los eventos adversos son una de las principales causas. En nuestro estudio se observó que los eventos adversos más frecuentes fueron los hepáticos y los gastrointestinales acorde a los datos de la bibliografía²⁷⁻²⁹.

Ante la suspensión de las DMARDs, la monoterapia biológica es una opción terapéutica. Actualmente el etanercept, adalimumab y certolizumab están aprobados como monoterapia y de los agentes biológicos no anti-TNF, el tocilizumab, abatacept. A diferencia de lo encontrado con los anti-TNF, la terapia de tocilizumab asociada con MTX no ha sido superior a la monoterapia con tocilizumab^{31,32}. Es la única terapia biológica que demostró ser tan eficaz asociada a MTX como en monoterapia.

Hemos visto que una proporción significativa de nuestros pacientes se encuentran bajo tratamiento biológico como monoterapia (21,4%) y con una respuesta aceptable según los médicos. El análisis de nuestros datos confirma las características reportadas en otras series y creemos importante el poder tener datos propios sobre los pacientes con tratamiento biológico en monoterapia.

Bibliografía

1. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
3. Maldonado Ficco H, Pérez Alamino RS, Dal Para F, Lencina V, Casalla L, Benegas M. La discapacidad laboral está relacionada con la presencia de artritis y no con un diagnóstico específico. *Revista Argentina de Reumatología* 2011, supplement 1:17.
4. Hogrefe JF, Marengo M F, Schmeerberger EE, Rosemffet M, Maldonado Cocco JC, Citera G. Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología* 2009,2:23-27.
5. O'Sullivan JM, Cathcart ES. The prevalence of rheumatoid arthritis: Follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann Intern Med* 1972;76:573-7.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
8. Klareskog L, Van Der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
9. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3928-39.
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
11. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms

among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65

12. Pappas DA, Reed GW, John A, et al. Predictors of initiating biologic monotherapy in biologic naïve patients with rheumatoid arthritis (RA) in a US registry population. *Arthritis Rheum* 2012;64:S214.
13. Engel-Nitz NM, Ogale S, Kulakodlu M. Use of anti-tumor necrosis factor monotherapy and adherence with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in combination with anti-tumor necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients in a real-world setting. *Arthritis Rheum* 2012;64:S165.
14. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaut P, et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:222-9.
15. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, et al. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study. *J Rheumatol* 2009;36:1611-7.
16. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
17. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
18. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
19. Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.
20. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
21. Keystone E, Van Der Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
22. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.
23. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
24. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:944-51.
25. De La Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-5.
26. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, et al. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM* 2001;94:309-19.
27. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a long-term observational study. *J Rheumatol* 2002;29:261-6.
28. Galindo-Rodriguez G, Vina-Zubieta JA, Russell AS, et al. Disappointing long-term results with disease modifying antirheumatic drugs: a practice based study. *J Rheumatol* 1999;26:2337-43.
29. Choquette D, Arundine M, Thomas OC. Large discrepancy between expected and observed ratios of biologic treated rheumatoid arthritis patients also compliant on DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2011;70:197.
30. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2 year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43-50.
31. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab based treatment strategy with and without methotrexate in rheumatoid arthritis: the ACT RAY Study. *Arthritis Rheum* 2012;64:S1077.