

însănătoșire (ACR>50), la fel și remisiune clinică stabilă s-a păstrat la toți cei 28 pacienți, la care tripla terapie de bază a fost prelungită după încheierea cercetării.

Bibliografie

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* May 1996;39(5), p. 713-722.
2. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ.* Jan 21 2006;332(7534), p. 152-155.
3. Firestein GS. . Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2005, chap. 65.
4. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2), p. 328–346.
5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* Sep 15 2001;358(9285), p. 903-911.
6. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* Oct 2009;48(10), p. 1309-1313.
7. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* May 20 2004;350(21), p. 2167-2179.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, 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 Jun 15;59(6), p. 762-784.
9. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007 Dec 1;370(9602), p. 1861-1874.

INFLUENȚA TRIPLEI TERAPII COMBinate CU METOTREXAT, LEFLUNOMID ȘI WOBENZYM ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

Hellis Osama, Liliana Groppa, Eugeniu Russu

Clinica Medicală nr.5, Disciplina Reumatologie și Nefrologie
USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The influence of the triple combined with methotrexate, leflunomide and wobenzym on the quality of life in rheumatoid arthritis

During the study period, patients in both groups showed improved functional status. In the group with triple therapy, the average HAQ decreased from 1,5 to 0,5, and in the monotherapy group, the MTX and LF - from 2,5 to 2,0 and 0,75 points ($p = 0,008$). The number of patients with minimal disruption to functional status (HAQ of 0 to 1,0), moderate (HAQ 1,1 to 2,0) and severe (HAQ 2,1 to 3,0) at the end of the study in both groups was similar. Thus, the original between-group differences in functional improvement was observed.

Rezumat

Pe parcursul studiului, pacienții din ambele grupuri au demonstrat îmbunătățirea statusului funcțional. În grupul cu tripla terapie, media HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5, cât și

în monoterapiei, cu MTX și LF – de la 2,5 la 2,0 și 0,75 puncte ($p=0,008$). Numărul de pacienți cu disfuncții minimale ale statusului funcțional (HAQ de la 0 la 1,0), moderate (HAQ de la 1,1 la 2,0) și severe (HAQ de la 2,1 la 3,0) la finele studiului au fost aproximativ similar. Așadar, s-au observat diferențe la compararea statusului funcțional cu cel inițial.

O direcție importantă pentru îmbunătățirea terapiei AR este studiul combinat al câtorva preparate de baza [1, 7]. Prima dată despre perspectivele utilizării combinației asociate dintre două preparate de bază, au dat rezultate dezamăgitoare [1, 2, 7]. Aceasta a creat posibilitate pentru studierea a trei preparate de fond tradiționale, mai ales cum sunt metotrexatul, leflunomida și wobenzimul. La începutul studiului nostru au fost publicate rezultatele numai a două lucrări, efectuate în spitalele SUA [2, 5, 6]. A fost dovedit că tripla terapie este efektivă pentru a suprima simptomele inflamatorii la bolnavii cu AR și relativ sigură [3, 4]. Aceste rezultate ne-a determinat să realizăm studii proprii de eficacitate și toleranță a aplicării comune cu metotrexat a leflunomidei și wobenzimului în tratamentul AR, concentrându-se asupra analizei de menținere a efectului stabilit pe parcursul timpului și influența terapiei asupra progresiei radiologice a semnelor de destrucție articulară.

Scopul studiului

De a aprecierea impactului asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și wobenzym la bolnavii cu artrită reumatoidă.

Material și metode

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). Studiul s-a desfășurat în baza Spitalului Clinic Municipal "Sfânta Treime" mun. Chișinău (USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Medicină Internă nr.1, FR și SC, secția Reumatologie) în perioada anilor 2005-2010. Având drept scop compararea tratamentului DMARD ale AR, lotul de studiu a fost structurat din 3 grupuri de pacienți absolut comparabili între ei. Toți pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, stabilit de noi, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, cât și eficacitatea tratamentului administrat.

Rezultate

Tratamentul asociat prin tripla terapie

Din 50 pacienți randomizați cu terapie triplă, au finisat tratamentul definitiv în cadrul studiului 39 pacienți, 14 (35,89%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 2 ani și 8 luni, minim – 6 luni, maxim – 3 ani și 6 luni), la 13 din 14 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă, obținută medicamentos s-a evidențiat la un pacient timp de 3,5 ani, la 3 pacienți timp de 3 ani, un pacient – 2,5 ani, un bolnav – 1,5 ani. La 5 din 6 pacienți ai acestui lot s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți pe parcurs la 0,5 – 2 ani de evidență medicală a persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient ACR20, care a fost stabilă (acest pacient a schimbat ulterior tripla terapie pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei triple s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul studiat a fost schimbat pe tratament DMARD biologic – tocilizumab 8 mg/kg/corp).

În rezultatul evidenței pacienților care au finisat tripla terapie, după abandonarea tratamentului RA nu au fost înregistrate. În cadrul reacțiilor adverse tardive au fost înregistrate la

2 pacienți creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, față de valorile normale și anemie cu hemoglobina nu mai joasă de 100g/l, iar la 4 pacienți au fost înregistrate IRVA.

De asemenea au fost supravegheați 8 bolnavi la care tripla terapie a fost schimbată fie chiar după finisarea tratamentului dat, fie către finisarea studiului propriu-zis, dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică la etapa când concluziile preventive puteau fi stabilite.

Doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea cu 20%) tripla terapie a fost schimbată cu 2 preparate combinate: MT și wobenzym. Cauza de anulare a LF la acești pacienți a fost prezența micronefrolitiazii, obiectivizată prin USG (acești bolnavi la inițierea tratamentului studiat deja prezentau patologie reno-urinară menționată anterior). La un pacient s-a dezvoltat hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, cu trecerea de la tripla terapie la dubla terapie a evidențiat scăderea progresivă a modificărilor patologice suplimentare, anterior menționate (la un pacient – la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal s-a evidențiat la un singur pacient, tripla terapie fiind sistată. Acest pacient a fost exclus din studiu peste 18 luni de tratament, iar către acel timp a fost obținut efect benefic cu 20% după criteriile ACR. LF a fost exclusă, iar MT și wobenzymul au fost continuate. Peste 3 luni la pacientul dat s-au menținut efectele benefice, după criteriile ACR20.

La o pacientă cu îmbunătățire a stării după criteriile ACR50, LF a fost abandonată, din cauza prezenței anemiei (Hb 80g/l) și a continuat administrarea celorlalte doua preparate. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

Un pacient a obținut remisiune clinică, după 24 de luni de tratament și a fost necesară sistarea MT și LF, din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg, până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și trecerea pacientului pe MT, ca monoterapie, la pacient peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reinițiat tripla terapie.

Pacientul care a dezvoltat distrofia retiniană după 9 luni de tratament și pozitivarea efectelor în 20%, tripla terapie a fost schimbată cu LF monoterapie. Peste 3 luni de administrare de LF efectul obținut s-a menținut.

Pacienta cu TBC pulmonară, agravată de tripla terapie (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC-lui, s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfasalazină, fiind fără efect.

Un pacient care a finisat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20, tripla terapie a fost schimbată pe MT, doza de administrare fiind de 20 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului, nu a condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți datorită tratamentului efectiv timp de 18 și respectiv 21 de luni, tripla terapie a fost substituită cu tratament în monoterapie LF. Într-un caz a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar la celălalt pacient leflunomida a fost fără efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări, din cauza reacțiilor adverse, iar 5 pacienți au fost excluși din studiu la diferit termen de tratament din cauza încălcărilor de regulament al protocolului de cercetare.

Monoterapie cu Metotrexat

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu metotrexat, au finisat tratamentul definitiv din cadrul studiului 25 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 10 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie MT s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind

îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finisarea tratamentului cu MT, reacții adverse ulterioare nu au fost înregistrate. Reacții adverse tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, față de valorile) și 3 cazuri înregistrate de IRVA și un pacient cu bronșită acută.

La doi pacienți s-a relevat insuficiența monoterapiei cu MT (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu wobenzim. În combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Șaptesprezece pacienți nu au finisat monoterapia cu MT inițiată din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La doi din ei li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fond de tratament cu sulfasalazină a fost prezent 20% de efect pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă efectul pozitiv nu a fost prezent (fiind la supraveghere suplimentar 4 luni).

Un pacient a fost exclus din studiu la stadiile timpurii din cauza RA și anume herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu LF și wobenzim și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei pacienți au fost excluși din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu MT timp de 9 luni. Dintre care la doi bolnavi tratamentul cu MT a fost abandonat respectiv peste 15 și 18 luni de tratament cu MT, s-a schimbat cu LF, care de asemenea a fost neefectiv (fiind la evidență 3 și respectiv 4 luni), ulterior cu administrare de tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Și încă un pacient fiind exclus din studiu după 21 luni de tratament studiat, i s-a indicat leflunomid (la reevaluarea pacientului peste 3 luni, efect pozitiv nu s-a semnalat).

Cinci pacienți nu au finisat tratamentul studiat și excluși din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, din 25 pacienți care au continuat administrarea monoterapiei MT la finisarea studiului (de la 3 luni până la 4 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnavi (52%), iar din 12 pacienți care au administrat monoterapia cu metotrexat (de la 3 luni până la 4 ani) – 7 bolnavi (58,33%). Toleranța ambelor tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient, care a continuat tripla terapie și la doi pacienți cu monoterapie MT.

Monoterapie cu Leflunomid.

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu leflunomid, au finisat tratamentul definitiv din cadrul studiului 21 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 14 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie LF s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finisarea tratamentului cu LF, au fost înregistrate reacții adverse ulterioare manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie rebelă la tratament. Reacții adverse tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser cu mai

mult de 2 ori, față de valorile) și 5 cazuri înregistrate de IRVA și trei pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonii recidivante.

La doi pacienți s-a relevat insuficiența monoterapiei cu LF (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu wobenzim. În combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Douăzeci și trei de pacienți nu au finisat monoterapia cu LF inițiată din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La doi din ei li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină și wobenzim, la cinci s-a început tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg/corp. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fondalul de tratament cu sulfasalazină și wobenzim a fost prezent efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La trei pacienți cu anularea LF după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină și wobenzim cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentar 8 luni.

Trei pacienți au fost excluși din studiu la stadiile timpurii din cauza RA și anume herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu sulfasalazină, AINS și wobenzim și efectul obținut de ACR20 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Doi pacienți au fost excluși din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu LF timp de 9 luni. Dintre care la un bolnav tratamentul cu MT a fost abandonat peste 15 luni de tratament și s-a schimbat cu administrare de tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Și încă un pacient fiind exclus din studiu după 18 luni de tratament studiat, i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea pacientului peste 3 luni).

Șapte pacienți nu au finisat tratamentul studiat și excluși din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

Așadar, din 21 pacienți care au continuat administrarea monoterapiei LF la finisarea studiului (de la 3 luni până la 2,8 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 17 bolnavi (71,42%), iar din 14 pacienți care au administrat monoterapia cu metotrexat (de la 3 luni până la 2,8 ani) – 9 bolnavi (64,28%).

Astfel, toleranța tuturor trei tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient, care a continuat tripla terapie și la patru pacienți cu monoterapie MT și LF. Deci, se poate confirma ca aceste metode de tratament sunt efective, însă cu o semnificativă eficacitate în cadrul triplei terapii cu MT+LF+wobenzim, care prezintă rată semnificativă de îmbunătățire ACR50 versus monoterapia MT și LF.

Discuții

În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu tripla terapie, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5, și în grupul cu monoterapie MT și LF – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Numărul pacienților cu tulburarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0) la sfârșitul studiului în ambele grupuri a fost similară. Astfel, diferențele adevărate intergrupale în îmbunătățirea stării funcționale nu au fost observate.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie au redus doza medie zilnică luarea simultană a corticosteroizilor de la 5,0 până la 2,5 mg (în ambele grupuri) și s-a anulat AINS la 76% pacienții tratați cu tripla terapie, și la aproximativ 50% tratați cu monoterapie MT și LF (cu

diferență semnificativă, $p=0,027$). Astfel, au fost observate diferențele intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia triplă de fond.

Astfel, la compararea eficacității a trei tipuri de terapii de bază am constatat că tripla terapie, comparativ cu MT și LF monoterapie are două avantaje semnificative - stabilitate semnificativă ($ACR>50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse prin acțiunea, posibil, a wobenzimului. Ar trebui de remarcat faptul că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (maxim follow-up a fost de 4 ani). Noi credem că aceste proprietăți a terapiei de bază sunt importante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se poate reduce necesitățile pacienților într-o terapie cu GCS și AINS, cât și injecții intra-articulare de corticosteroizi.

Concluzii

Administrarea triplei terapii de baza s-a însoțit statistic și clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor AR (durere, redoare matinală, numărului articulațiilor dureroase și tumefiate), la fel și activității bolii (scorul DAS28), nivelului factorului reumatoid în ser și starea funcțională a bolnavilor (scorul HAQ). La mai mult de jumătate din bolnavi s-a reușit substanțial de a micșora doza de glucocorticosteroizi și/sau preparatelor AINS, sau au fost anulate aceste preparate.

La compararea triplei terapii de bază și monoterapiei cu metotrexat și leflunomid, s-au determinat diferențe marcate în frecvența ameliorării importante ($ACR>50$), acest efect s-a urmărit corespunzător la 48,71% din bolnavi ($p=0,0017$). Suportarea triplei terapii de baza a fost în totalitate mult mai îmbucurătoare și semnificativ s-a deosebit de suportarea monoterapiei cu metotrexat sau leflunomidă. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnat la bolnavii ce au primit tripla terapie (8% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și LF (16%) ($p=0,031$).

Bibliografie

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* May 1996;39(5), p.713-722.
2. Balsa A, Del Amo J, Blanco F, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. Mar 2010;49(3), p.458-466.
3. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Nov 2000;59(11), p841-849.
4. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2(1), p.5.
5. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, , Kwoh CK, Liang MH, Maradit Kremers H, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, and Stone JH for the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58(1), p.15–25.
6. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* May 20 2004;350(21), p.2167-2179.
7. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. 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.* Jan 23 1999;353(9149), p.259-266.