

Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisiones

Eficacia del tratamiento con leflunomida en pacientes con artritis psoriásica

Ingrid Möller

Instituto Poal de Reumatología, Hospital Plató, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2008

Aceptado el 19 de febrero de 2008

Palabras clave:

Artritis psoriásica

Leflunomida

Estudio TOPAS

Estudio OSPAL

RESUMEN

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad que afecta al 1-3% de la población. El 25% de los pacientes que la padecen requieren tratamiento sistémico. Los fármacos utilizados en la AP se han desarrollado para otras patologías, fundamentalmente la artritis reumatoide (AR), sin que existan ensayos clínicos que avalen su eficacia y seguridad en este tipo de pacientes. La leflunomida (LFN) es un fármaco que inhibe la activación y la proliferación de linfocitos T, considerado modificador de la AR.

El estudio TOPAS es un ensayo clínico internacional, aleatorizado y controlado con placebo en el que se ha estudiado la eficacia del uso de LFN en pacientes con AP. Se incluyeron un total de 186 pacientes, aleatorizados para recibir placebo o una dosis de carga de 100 mg de LFN durante 3 días, seguidos de una dosis diaria de 20 mg de LFN al día durante 24 semanas. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta según PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) y la secundaria la respuesta ACR20 (American College of Rheumatology). Los resultados indican que el tratamiento con LFN fue significativamente superior al placebo tanto en el criterio primario de eficacia como en el secundario (58,9% de los pacientes del grupo de LFN fueron considerados respondedores, frente al 29,7% en el grupo placebo, $p < 0,0001$). Un análisis de los pacientes basado en el índice PASI (50, 75 y 90) reflejó los mismos resultados, con diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con LFN respecto a placebo (30,4, 17,4 y 9,8% frente a 18,9, 7,8 y 2,2%, respectivamente). La calidad de vida de los pacientes (DLQI) mejoró significativamente en los tratados frente a los del grupo placebo (puntuaciones correspondientes a síntomas o sensaciones, $p = 0,0092$; actividad diaria, $p = 0,013$, y relación personal, $p = 0,030$, en comparación con el grupo placebo). La mejoría de los síntomas cutáneos se observó a partir de la cuarta semana de tratamiento en el grupo de LFN y fue aumentando a lo largo de las 24 semanas que duró la investigación.

El estudio OSPAL es un ensayo observacional que estudió la eficacia de la LFN en 330 pacientes con AP. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 100 mg de LFN durante 3 días, seguidos de una dosis diaria de 20 mg de LFN al día durante 24 semanas. Se compararon con 77 pacientes en tratamiento con metotrexato, que no habían respondido al tratamiento y a los que se añadió LFN, a dosis de 20 mg al día durante 24 semanas. La tasa general de respuesta en OSPAL (78,1%) fue claramente superior a la observada en TOPAS (60%), lo que tiene gran relevancia considerando que los estudios observacionales reflejan la situación clínica diaria de manera más realista que los estudios aleatorizados y controlados. Las principales diferencias entre el examen pre y postratamiento con LFN se observaron en la mejoría del dolor (84,2%), dactilitis (49,7%), fatiga (64,7%) y enfermedad cutánea ("muy bien", 57,7%) ($p < 0,001$ para todas). Al final del tratamiento, el 75% de los pacientes valoraron su situación cutánea como "buena" o "muy buena" y el 80% refirieron ausencia de fatiga o fatiga leve. Finalmente, el análisis de seguridad y de tolerancia no reveló efectos adversos inesperados.

Como conclusión de los estudios clínicos TOPAS y OSPAL se puede establecer que la LFN constituye una opción terapéutica eficaz y de primera línea en el tratamiento de la AP, y proporciona beneficios terapéuticos para los síntomas de dolor y efectos positivos sobre la dactilitis y los síntomas cutáneos.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:
Psoriatic arthritis
Leflunomide
TOPAS clinical trial
OSPAL clinical trial

Efficacy of leflunomide in patients with psoriatic arthritis

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) occurs in 1-3% of the population and 25% of affected patients require systemic therapy. The drugs used in PsA have been developed for other diseases, mainly rheumatoid arthritis (RA), and there are no clinical trials supporting their efficacy and safety in these patients. Leflunomide (LFN) inhibits the activation and proliferation of T-lymphocytes and is considered to be a disease-modifying drug for RA.

TOPAS is an international, randomized, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of LFN in PsA patients. A total of 186 patients were included and randomized to receive placebo or LFN at a loading dose of 100 mg/day for 3 days followed by 20 mg/day orally for 24 weeks. The primary and secondary efficacy endpoints were the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) and the American College of Rheumatology (ACR20) response rates, respectively. The results show that LFN was significantly more effective than placebo in both primary and secondary efficacy endpoints (58.9% of the patients from the LFN group were responders compared with 29.7% of those in the placebo group, $p < 0.0001$). Analysis of patients according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI) score (50, 75 and 90) showed the same results, with statistically significant differences favoring the LFN-treated group in comparison with placebo (30.4%, 17.4% and 9.8% compared with 18.9%, 7.8% and 2.2%, respectively). The patient's quality of life (dermatology life quality index [DLQI]) significantly improved in treated patients compared with the placebo group (scores corresponding to symptoms/feelings, $p = 0.0092$, daily activities, $p = 0.013$ and personal relationships, $p = 0.030$ compared with placebo). Improvements in cutaneous symptoms were observed from week 4 in the LFN group and continued to increase throughout the 24-week study period.

OSPAL is an observational trial that evaluated the efficacy of LFN in 330 outpatients with PsA. The patients received an LFN loading dose of 100 mg/day for 3 days followed by 20 mg/day LFN for 24 weeks. Seventy-seven patients on methotrexate therapy who were unresponsive to treatment were administered LFN at 20 mg/day over 24 weeks as an add-on. The overall response rates were clearly higher in OSPAL (78.1%) than in TOPAS (60%). This finding is highly important since observational studies more realistically reflect daily clinical practice than randomized, controlled studies. The main differences found between pre- and post-LFN treatment were observed in improvements in pain (84.2%), dactylitis (49.7%), fatigue (64.7%) and skin disease ("very good" 57.7%) (all $p < 0.001$). At the end of treatment, 75% of patients evaluated their skin condition as "good" or "very good" and 80% reported mild or no fatigue. Finally, the safety and tolerance analysis revealed no unexpected adverse events.

In conclusion, the TOPAS and OSPAL clinical trials indicate that LFN is an efficacious and first-line therapeutic option for the treatment of PsA, providing therapeutic benefits for rheumatic symptoms and positive effects on dactylitis and cutaneous symptoms.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea que afecta al 1-3% de la población. Entre el 5 y el 30% de los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica (AP), una artropatía inflamatoria potencialmente incapacitante caracterizada desde el punto de vista histológico por la presencia de linfocitos T activados, principalmente en los fluidos articulares y en el tejido sinovial. Sin embargo, la prevalencia real de la AP puede ser mayor, ya que suele permanecer sin diagnóstico¹.

La AP se puede manifestar de diferentes formas. A diferencia de la artritis reumatoide (AR), la AP se presenta con igual frecuencia en varones y en mujeres y compromete generalmente las articulaciones interfalangícas distales de los dedos, con tendencia a un patrón radiológico en el que se ven afectadas todas las articulaciones de un mismo miembro².

A menudo los síntomas de psoriasis pueden controlarse mediante la administración tópica de medicamentos. Sin embargo, alrededor del 25% de los pacientes necesitan ser tratados por vía sistémica, lo que conlleva un aumento de los efectos adversos por la alta toxicidad que poseen todos los fármacos inmunomoduladores y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Por su parte, las opciones existentes para el tratamiento de la AP son limitadas. Según algunas encuestas, aproximadamente el 25% de los pacientes no están satisfechos con el tratamiento que reciben para la AP. Esta situación puede estar relacionada con el hecho de que el empleo de FAME para la AP se basa en las pruebas que avalan su uso en el tratamiento de la AR, pero hay muy pocos ensayos clínicos en los que se

haya evaluado la eficacia y la seguridad de este tipo de medicamentos en el tratamiento de la AP. Por esta razón, se necesitan fármacos sistémicos que sean bien tolerados y que presenten un perfil de eficacia adecuado, tanto para el tratamiento de la AP como para el de los síntomas psoriásicos en estos pacientes¹⁻³.

La leflunomida (LFN) es un fármaco que, administrado por vía oral una vez al día, inhibe la activación y la proliferación de los linfocitos T. Es uno de los FAME más modernos en esta área clínica. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de la AR y de la AP, y posiblemente podría tener efectos beneficiosos en otro tipo de enfermedades autoinmunes. Los linfocitos T necesitan una serie de ácidos nucleicos de origen pirimidínico para poder activarse y proliferar. La LFN inhibe preferentemente la síntesis de estos compuestos y, por consiguiente, los procesos mediante los cuales los linfocitos T se activan y proliferan. Ésta es la causa de la actividad potencial de este fármaco en el tratamiento de la AR, la AP y la psoriasis¹⁻³.

Estudio TOPAS

En el año 2004 se publicaron los resultados de un ensayo clínico internacional, aleatorizado y controlado con placebo a doble ciego en el que se estudiaron los efectos de la LFN en el tratamiento de pacientes con AP. En dicho ensayo se observó una mejoría significativa de los síntomas articulares y cutáneos como consecuencia del tratamiento con LFN¹.

En el TOPAS (Treatment of Psoriatic Arthritis Study) se incluyeron pacientes de 18 a 70 años de edad diagnosticados de AP o que presentaban al menos una de las manifestaciones clínicas asociadas a

ella. Los pacientes debían suspender su farmacoterapia antipsoriásica sistémica al menos 28 días antes del inicio del estudio y los tratamientos antipsoriásicos tópicos debían suspenderse al menos 2 semanas antes del inicio del estudio. Se excluyó a los pacientes con artropatías inflamatorias no psoriásicas¹.

Este ensayo tuvo como objetivo la evaluación de la eficacia y la seguridad de la LFN en el tratamiento de la AP. Para ello, se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1, asignándoseles tratamiento con 20 mg de LFN administrados una vez al día o placebo durante un período de 24 semanas en 31 centros de Europa y de Oceanía. El tratamiento incluía también una dosis de carga de 100 mg de LFN durante 3 días o el placebo correspondiente, según la aleatorización. Se permitió la administración de dosis estables de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides orales equivalentes a 10 mg/día de prednisona, siempre y cuando se mantuvieran inalteradas durante todo el estudio¹.

De los 236 pacientes, 190 cumplían los criterios para la aleatorización y, finalmente, 186 de ellos se incluyeron en el análisis estadístico para la variable principal de eficacia, que era la tasa de respuesta según los PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), y la variable secundaria de eficacia, que era el criterio de respuesta ACR20 del American College of Rheumatology (es decir, una mejoría del 20%) modificado para la AP¹.

Los resultados del TOPAS indican que el tratamiento con LFN fue significativamente superior al placebo en cuanto a la variable principal de valoración de la eficacia, ya que el número de pacientes considerados respondedores fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con LFN que en el grupo placebo. Un 58,9% de los pacientes del grupo de LFN fueron considerados respondedores, frente al 29,7% en el grupo placebo ($p < 0,0001$) (fig. 1)¹.

La edad, el sexo o la administración previa de metotrexato no influyeron significativamente en los resultados clínicos observados en este estudio. La evaluación de la variable secundaria de valoración de la eficacia demuestra más aún los efectos beneficiosos de la terapia con LFN en comparación con el placebo. La LFN fue significativamente superior al placebo en cada uno de los 4 criterios que componen los PsARC, y también en cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR20 modificada para la AP¹.

En el año 2006 se publicó un artículo en el que se muestran los resultados de la evaluación de los síntomas psoriásicos en los pacientes del estudio TOPAS. La valoración de la eficacia frente a los síntomas cutáneos se basó en el PASI (Psoriasis Area and Severity Index), la respuesta de la lesión diana y el índice dermatológico de calidad de vida DLQI (Dermatology Life Quality Index)³.

La evaluación de los síntomas psoriásicos mediante el PASI, que valora los cambios en la extensión y la gravedad de las lesiones psoriásicas cutáneas, indica que el 30,4% de los pacientes tratados con LFN presentaron una reducción del 50% de dicho índice (es decir, PASI 50). Esta proporción fue significativamente mayor a la del 18,9% observada en el grupo al que se administró placebo. Lo mismo ocurrió al valorar las reducciones iguales al 75 y al 90% del PASI (PASI 75 y PASI 90, respectivamente), donde la proporción de pacientes fue del 17,4 y del 9,8%, respectivamente, en el grupo de pacientes tratados con LFN en comparación con una proporción, significativamente menor, del 7,8 y del 2,2% en el grupo placebo (fig. 2)³.

El 46,5% de los pacientes en el grupo tratado con LFN evidenció una mejoría de al menos el 25% de las lesiones evaluadas, en comparación con sólo el 25,3% de los pacientes en el grupo placebo. Esta respuesta al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo LFN en comparación con placebo.

En relación a la calidad de vida, la puntuación total del DLQI cambió significativamente en los pacientes tratados con LFN frente al grupo placebo ($p = 0,0173$), lo cual se caracterizó por marcadas mejoras en los sub-ítems claves del DLQI. Se observaron diferencias significativas con LFN, comparada con placebo, en las puntuaciones de los dominios síntomas/sentimientos (0,88 frente a 0,29; $p = 0,0092$),



Figura 1

Pacientes que alcanzaron la variable principal de valoración de la eficacia por grupo de tratamiento.

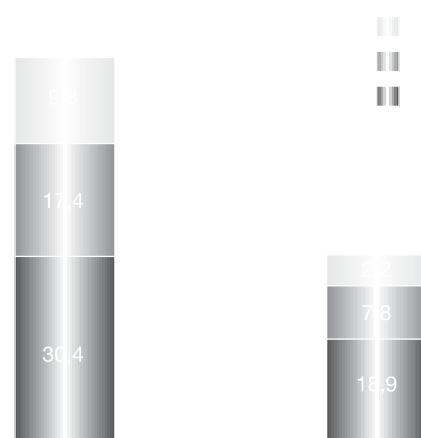


Figura 2

Evaluación de los síntomas psoriásicos por grupo de tratamiento.

actividad diaria (0,42 frente a -0,17; $p = 0,013$) y relaciones interpersonales (0,16 frente a -0,15; $p = 0,030$), respectivamente.

Finalmente, la publicación indica que, al término del estudio y en comparación con los valores de referencia al inicio de éste, la reducción de los valores del PASI era significativamente mayor en los pacientes tratados con LFN que en los enfermos a los que se administró placebo³.

Además, en comparación con el grupo placebo, un número significativamente mayor de pacientes del grupo de LFN presentaron una respuesta de la lesión diana, definida como una mejoría de al menos el 25%. La máxima diferencia entre los grupos de tratamiento se observó en la categoría de mejoría moderada, definida como una mejoría del 50% aproximadamente: alrededor del 20% de los pacientes del grupo de LFN lograron dicha respuesta, frente al 8,8% de los pacientes del grupo placebo³.

La evaluación del DLQI mostró que el tratamiento con LFN producía cambios significativos en las puntuaciones correspondientes a síntomas o sensaciones ($p = 0,0092$), actividad diaria ($p = 0,013$) y relación personal ($p = 0,030$) en comparación con el grupo placebo. Por otra parte, en la publicación se indica que la mejoría de los síntomas cutáneos se observó a partir de la cuarta semana de tratamiento en el grupo de LFN y fue aumentando a lo largo de las 24 semanas que duró la investigación³.

Alrededor del 20% de los pacientes del grupo de LFN, frente al 8,8% de los pacientes del grupo placebo, lograron una mejoría moderada, definida como una mejoría del 50% aproximadamente.

Grado de evidencia clínica

Desde su implantación en los años cuarenta, los estudios aleatorizados controlados (EAC) son reconocidos como criterio de referencia para la valoración de la eficacia de un tratamiento farmacológico. Un EAC es una situación experimental en la que a los participantes, aleatoriamente, se les asigna o no algún método preventivo, terapéutico o diagnóstico y a continuación se realiza un seguimiento para valorar el efecto de la intervención realizada. En este tipo de ensayo los pacientes se mantienen en un ambiente controlado, que pretende asemejarse a las condiciones idóneas de tratamiento.

Por otro lado, hay otros estudios que también poseen un alto grado de evidencia clínica, llamados estudios observacionales. Un estudio observacional es aquel en el que la preferencia del médico o del paciente determinan si este último recibirá el tratamiento en investigación o uno de referencia. En este tipo de estudios los pacientes siguen su vida normal y, en muchas ocasiones, la prescripción del tratamiento se adapta a las necesidades individuales de cada uno. Los estudios observacionales reflejan la situación clínica diaria de manera más realista que los EAC y, al igual que éstos, pueden tener un alto valor pronóstico.

Los EAC son necesarios en el proceso de desarrollo de fármacos previo a su introducción en el mercado. Generalmente se realizan como estudios de fase III, en los que se prueba la eficacia y la seguridad de la nueva molécula en un número representativo de pacientes humanos. Por su parte, los estudios observacionales se realizan generalmente como estudios poscomercialización, más conocidos como estudios de fase IV, que se llevan a cabo una vez que el fármaco ha sido introducido en el mercado. Por consiguiente, dichos estudios sirven para probar los efectos del fármaco en condiciones más semejantes a la vida real de los pacientes. Estos ensayos pueden servir también para detectar efectos que no se han observado en los EAC previos, dando lugar al descubrimiento de nuevas indicaciones o a la retirada del fármaco del mercado si aparecen efectos adversos indetectables mediante un EAC.

En la actualidad disponemos de una cantidad creciente de valiosa información obtenida en estudios observacionales con un diseño de alta calidad, que reflejan muy estrechamente las situaciones típicas encontradas en la práctica clínica, lo que poco a poco ha llevado a aceptar el importante papel que desempeñan estos estudios como apoyo de los datos clínicos obtenidos en los EAC. Así, algunos investigadores han estudiado la correlación de resultados entre estos dos tipos de ensayos clínicos y han observado que ésta es bastante alta cuando ambas clases de investigaciones se diseñan para resolver incógnitas clínicas similares⁴.

Estudio OSPAL

El estudio OSPAL es un ensayo de tipo observacional, basado en la práctica clínica diaria, en el que se investigó la eficacia del tratamiento con LFN en 330 pacientes ambulatorios con AP en 105 centros de toda Alemania. A los pacientes se les administró inicialmente una dosis de carga de LFN de 100 mg/día durante 3 días y el tratamiento continuó con 20 mg de LFN administrados una vez al día por vía oral durante un período de 24 semanas.

Un segundo subgrupo de 77 pacientes se encontraba en tratamiento con metotrexato en el momento de iniciarse el ensayo y, en ellos, la actividad de la enfermedad era comparable a la observada en pacientes sin tratamiento. En este subgrupo se añadió LFN al tratamiento fallido con metotrexato en curso⁵. En este estudio, un subgrupo de 67 pacientes inició directamente el protocolo de tratamiento con 20 mg de LFN, sin administración previa de la dosis de carga⁵.

La edad media de los pacientes reclutados era de 51 años, con una duración media de la psoriasis de 13 años y una duración media de la artritis de 5,7 años. El 53,8% de la muestra estudiada eran varones, un 62% presentaban dactilitis, un 21,6% presentaban afectación axial (de los cuales, un 19,6% eran HLA B27-positivos), un 64% presentaban afectación ungueal y alrededor de un 80% de los pacientes reclutados habían recibido anteriormente un tratamiento con FAME, siendo los más frecuentes el metotrexato y la sulfasalazina (en un 75,2 y un 31,8%, respectivamente)⁵.

La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que lograban una respuesta al tratamiento según los PsARC. La respuesta al tratamiento se definió como la mejora de al menos 2 de los 4 criterios de los PsARC sin que empeorara ningún otro. Las variables de valoración eran, entre otras, el número de articulaciones inflamadas o dolorosas y la concentración de proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular⁵.

La tasa general de respuesta al tratamiento en el OSPAL fue del 78,1% al término del estudio. Esta cifra es significativamente mayor que la tasa de respuesta al tratamiento observada en el TOPAS, donde alcanzó alrededor del 60%.

Las principales diferencias entre el examen pre y postratamiento con LFN se observaron en mejoría del dolor (84,2%), dactilitis (49,7%), fatiga (64,7%) y enfermedad cutánea ("muy bien", 57,7%) ($p < 0,001$ para todas).

El recuento promedio de articulaciones dolorosas se redujo a 12,3 a las 12 semanas y a 8,8 a las 24 semanas, mientras que el de articulaciones inflamadas lo hizo a 6,1 y 4,3, respectivamente (fig. 3)⁵.

El análisis por subgrupos de tratamiento mostró una mayor tasa de respuesta global en el grupo de pacientes a los que se administró la dosis de carga de LFN al inicio del estudio que en el subgrupo de pacientes que no la recibieron. Con la administración de la dosis de carga no sólo se observó una mejor respuesta (87,2 frente al 77,6% a las 24 semanas, respectivamente), sino también una respuesta más rápida (81% frente al 73% a las 12 semanas). Por otro lado, la tasa de respuesta fue mayor en los pacientes que recibieron monoterapia con LFN (88,7%) en comparación con los que recibieron LFN asociada al tratamiento con metotrexato (77,8%) (fig. 4)⁵.

En aproximadamente el 75% de los pacientes, una valoración cutánea fue catalogada como "buena" o "muy buena" tras las 24 semanas de tratamiento con LFN, lo que se correlaciona con los resultados

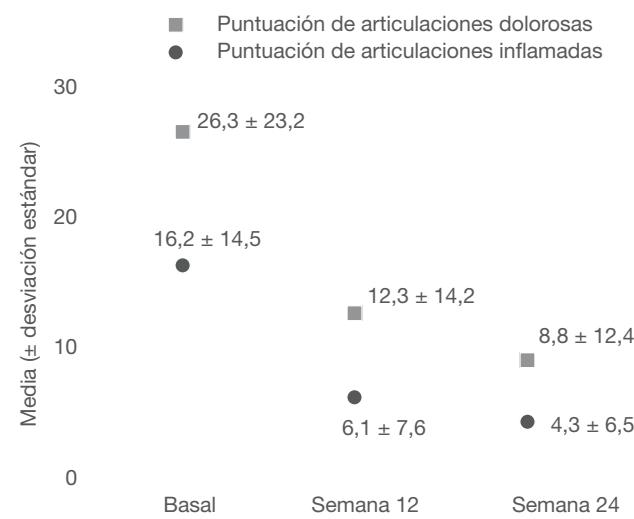


Figura 3
Variación de las puntuaciones de articulaciones dolorosas o inflamadas tras el tratamiento con leflunomida.

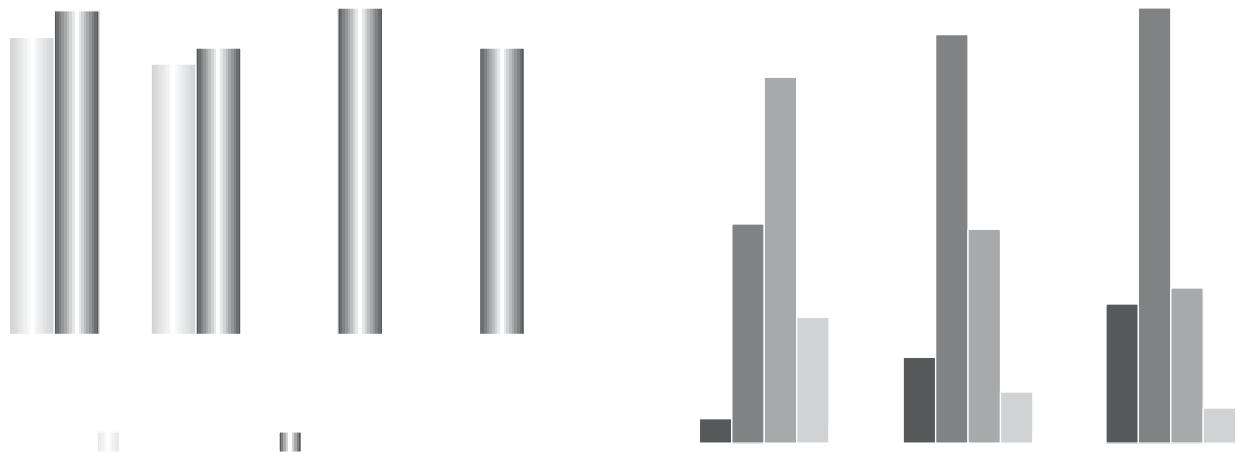


Figura 4

Tasa de respuesta PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) por subgrupos de tratamiento.

de estudios previos en los que la proporción de individuos con piel carente o casi carente de lesiones era de alrededor del 70% (fig. 5)⁵.

En cuanto a la valoración de la fatiga por parte de los pacientes, el 80% refirieron ausencia de fatiga o fatiga leve, mientras que el 13,4% refirieron ausencia total de fatiga⁵.

La tasa general de respuesta al tratamiento en el OSPAL fue del 78,1% al término del estudio. Esta cifra es significativamente mayor que la tasa de respuesta al tratamiento observada en el TOPAS, donde alcanzó alrededor del 60%.

En el análisis de seguridad y tolerancia no se detectaron efectos adversos inesperados, y los comunicados con mayor frecuencia fueron diarrea (16,3%), alopecia leve (11,3%) y prurito (5,6%). Se registraron 3 acontecimientos adversos graves, 2 de los cuales correspondieron a elevación de las concentraciones plasmáticas de las transaminasas y uno tuvo como consecuencia una crisis hipertensiva⁵.

No se observó aumento de la incidencia de episodios adversos con el tratamiento concomitante con metotrexato (10,4%), en comparación con la monoterapia con LFN (16,0%).

El análisis de los antecedentes presentados y de los resultados de estos ensayos clínicos (TOPAS y OSPAL) indica que, tanto en condiciones controladas como en la práctica clínica diaria, la LFN constituye una opción terapéutica eficaz y de primera línea en el tratamiento de la AP, puesto que no sólo ofrece beneficios terapéuticos para los síntomas reumáticos, sino que también posee efectos positivos sobre la dactilitis y los síntomas cutáneos.

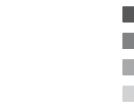


Figura 5

Valoración médica cutánea.

Conclusión

Se puede concluir que la LFN es una opción terapéutica de primera línea en la artropatía psoriásica, y ha mostrado su eficacia en la dactilitis y en la psoriasis cutánea.

Bibliografía

1. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939-50.
2. Kaltwasser JP. Leflunomide in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;6:511-4.
3. Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology.* 2006;212:238-49.
4. Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:207-8.
5. Behrens F, Meier L, Thaci D, Burkhardt H. Efficacy of leflunomide in psoriatic joint and skin disease: results from a large German prospective observational study of psoriatic arthritis treated with leflunomide (OSPAL). *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:99.