Αναστολείς του TNFα παράγοντα στη θεραπεία των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Νεότερα δεδομένα

ΕΥΤΥΧΙΑ ΤΣΙΡΩΝΗ
Γαστρεντερολόγος ΕΣΥ, Γαστρ. Τμήμα Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά»

Την τελευταία δεκαετία, πολλοί βιολογικοί παράγοντες έχουν δοκιμασθεί σε πειραματικές, αλλά και κλινικές μελέτες, τόσο στη θεραπεία της νόσου Crohn, όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNFα, μίας κυτταροκίνης που προάγει τη φλεγμονή και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Κυριότερος εκπρόσωπος των αναστολέων του TNFα είναι το infliximab, το οποίο είναι ήδη εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν το certolizumab pegol, το adalimumab, το etanercept, το CDP571 και το onercept. Το certolizumab pegol και το adalimumab έχουν δείξει καλά αποτελέσματα σε μελέτες φάσης III και αναμένεται, μέσα στο 2007, να λάβουν έγκριση από το FDA στις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn. Οι υπόλοιποι τρεις παράγοντες δεν έχουν δείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στις μέχρι τώρα μελέτες.

Infliximab

Το infliximab είναι χιμαιρικό (επίμυος / ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Η ταχεία έναρξη της δράσης του και η επίτευξη ταυτόχρονης κλινικής, ενδοσκοπικής και ιστολογικής ανταπόκρισης θεωρούνται από τα σημαντικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με infliximab.

Ο ρόλος του στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Crohn είναι αποδεδειγμένος από τις μελέτες ACCENT I[1] και ACCENT II[2]. Χρησιμοποιείται η δόση των 5 mg/kg ως αρχικό σχήμα, τις εβδομάδες 0, 2, 6, και, στη συνέχεια, ως θεραπεία συντήρησης, κάθε 8 εβδομάδες. Ενδείξεις χορήγησης στη νόσο Crohn θεωρούνται η επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο που είναι κορτικοεξαρτώμενη ή ανθεκτική στην κλασσική θεραπεία (κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά), η αντιμετώπιση ανθεκτικών εντεροδερματικών, ορθοκολπικών και περιπρωκτικών συριγγίων, και ως συντήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιό νόσο που ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα θεραπείας.

Η χρήση του infliximab ως φάρμακο πρώτης εκλογής (top down θεραπεία) στην αντιμετώπιση ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη νόσο Crohn, έναντι εναρκτήριας θεραπείας με κορτικοστεροειδή (step up θεραπεία), ελέγχθηκε στη μελέτη των Hommes και συν.[3] και ανέδειξε την υπεροχή του infliximab στη διατήρηση της ύφεσης σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών (61% vs 42%, P <0.05).

Περαιτέρω μελέτες αναμένονται για να διευκρινισθεί ο ρόλος του infliximab ως πρώτης γραμμής φάρμακο στη νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελέτων (ACT1 και ACT2)[4] προσδιορίζουν το ρόλο του infliximab στην ελκώδη κολίτιδα. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η θεραπεία με infliximab (5 ή 10 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 6, ως δόση εφόδου, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ως δόση συντήρησης, μέχρι την 46η εβδομάδα στην ACT1 και την 22η εβδομάδα στην ACT2, με τελευταία εκτίμηση την 54η και την 30η εβδομάδα, αντίστοιχα) μειώνει την δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ενεργό μέτρια - σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε κλασική αγωγή (αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά). Κλινική βελτίωση (την 8η εβδομάδα) εμφάνισε το 60-70% περίπου των ασθενών σε σχέση με το 33% στην ομάδα του placebo (P <0.001).

Μετά από επαναχορήγηση, 40% περίπου των ασθενών διατηρούν τη θεραπευτική ανταπόκριση την 54η εβδομάδα. Ενδοσκοπική επούλωση εμφάνισε το 59-62% των ασθενών την 8η εβδομάδα, έναντι 34% των ασθενών στην ομάδα του placebo (P <0.001). Μετά από επαναχορήγηση, 46% περίπου των ασθενών διατηρούν την ενδοσκοπική επούλωση την 54η εβδομάδα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στις δύο αυτές μελέτες ήταν εξωτερικοί ασθενείς και δεν ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα του infliximab σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Ο ρόλος του infliximab σε βαριές μορφές ελκώδους κολίτιδας δεν έχει διευκρινισθεί, αν και υπάρχουν κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε μία πρόσφατη μελέτη, 45 ασθενείς με μέτρια προς βαριά ή βαριά ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν σε ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών έλαβαν μία δόση infliximab 5 mg/kg, έναντι placebo. Επτά από τους 24 ασθενείς στην ομάδα του infliximab, έναντι 14 από τους 21 ασθενείς στην ομάδα του placebo (P =0.017), υποβλήθηκαν σε κολεκτομή εντός τριμήνου[5].

Certolizumab pegol (CDP 870)

Το cerolizumab pegol είναι εξανθρωποιημένο Fab τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TNFα, που είναι συνδεδεμένο με πολυαιθυλενική γλυκόλη. Χορηγείται υποδόρια. Δύο πολύ καλά σχεδιασμένες μελέτες, οι PRECiSE 1 και 2 (Pegylated antibody fragment Evaluation in Crohn's disease Safety and Efficacy), ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς με νόσο Crohn.

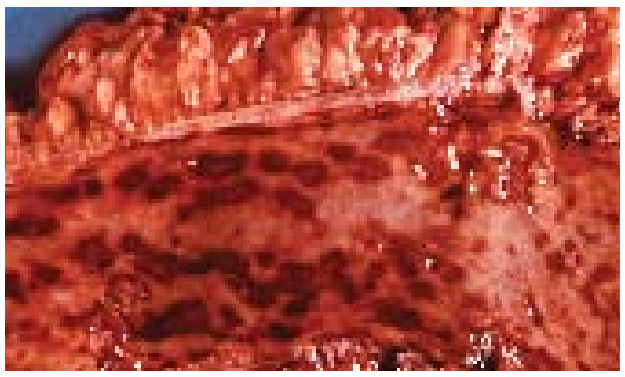
Στην PRECiSE 1 μελέτη[6] συγκρίθηκε το certolizumab pegol (σε δόση 400 mg sc τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες) έναντι του placebo, σε 660 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο (CDAI score 220-450). Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του φαρμάκου εμφάνισε κλινική ανταπόκριση την 6η και 26η εβδομάδα, έναντι του placebo (23% vs 16%, P< 0.005). Το αποτέλεσμα ήταν σημαντικό και σε ασθενείς με CRP >10 mg/L. Στην PRECiSE 2 μελέτη[7], 668 ασθενείς έλαβαν αρχικά 3 δόσεις certolizumab 400 mg sc τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και στη συνέχεια, όσοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (428 ασθενείς - 64%), τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: σε certolizumab pegol 400mg sc κάθε 4 εβδομάδες και σε placebo. Την 26η εβδομάδα, το 62.8% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο, έναντι 36.2% της ομάδας του placebo, παρουσίαζαν κλινική ανταπόκριση (P <0.001).

Το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό και σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν infliximab. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και στις δύο μελέτες, με μικρή ανοσογονικότητα (8% των ασθενών εμφάνισαν αντισώματα έναντι του certolizumab) και μικρό ποσοστό εμφάνισης αντιδράσεων από την έγχυση (2.7%)[8].

Adalimumab (Humira)

Το adalimumab είναι ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Χορηγείται υποδορίως. Χρησιμοποιείται ήδη στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Οι μελέτες CLASSIC I και II (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as an Induction therapy in Crohn's) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με νόσο Crohn που δεν είχαν λάβει infliximab στο παρελθόν. Στην CLASSIC I μελέτη[9], 229 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες και ελέγχθηκαν τρεις διαφορετικές δοσολογίες φαρμάκου έναντι του placebo (η πρώτη ομάδα έλαβε 40 mg adalimumab την εβδομάδα 0 και 20 mg τη 2η εβδομάδα, η δεύτερη ομάδα 80mg /40mg και η τρίτη ομάδα 160mg/ 80mg, αντίστοιχα). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχθηκε την 4η εβδομάδα και βρέθηκε ότι 50% των ασθενών που έλαβαν adalimumab 160mg / 80mg και 40% αυτών που έλαβαν 80mg / 40mg είχαν ανταποκριθεί, έναντι 25% των ασθενών στην ομάδα του placebo (P<0.002). Η CLASSIC II μελέτη[10] έδειξε ότι το adalimumab είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα.

Περισσότερα δεδομένα για το adalimumab προήλθαν από δύο άλλες μελέτες, την CHARM και την GAIN. Η μελέτη CHARM[11] (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) έδειξε ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό, ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή προηγηθείσα θεραπεία με infliximab, και ότι είναι αποτελεσματικό στη μείωση της κορτιζονοθεραπείας και στη σύγκλειση συριγγίων[12] (42% vs 14% στην ομάδα του placebo, P=0.027). Στη μελέτη GAIN[13] (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) συμμετείχαν 325 ασθενείς που, ενώ είχαν ανταποκριθεί αρχικά στο infliximab, στη συνέχεια έχασαν την ανταπόκριση (secondary failure).



Την 4η εβδομάδα, οι ασθενείς που έλαβαν adalimumab 160mg / 80mg την αρχική και τη 2η εβδομάδα, αντίστοιχα, είχαν κλινική ύφεση (CDAI score <150) και ανταπόκριση (μείωση CDAI score ≥70) σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με την ομάδα του placebo (ύφεση 21% vs 7%, P<0.001 - ανταπόκριση 52% vs 34%, P <0.01).

Συμπερασματικά, από τις μέχρι τώρα μελέτες διαφαίνεται ότι, σύντομα, το certolizumab pegol και το adalimumab θα αποτελέσουν σημαντικές θεραπευτικές επιλογές στη νόσο Crohn. Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να έχουν ασφαλές θεραπευτικό profil και θα βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό στην αντιμετώπιση δύσκολων περιστατικών, σε συριγγοποιό νόσο Crohn, καθώς και σε περιπτώσεις αποτυχίας του infliximab.

Βιβλιογραφία

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance therapy for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002;359:1541-49.
2. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-85.
3. Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. The ideal management of Crohn's disease: top-down versus step-up stragedies, a randomized controlled trial. Gastroenterology 2006;130:A-108(Abstract #746).
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
5. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-1811.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: results from a 26-week, placebo-controlled phase III study (PRECiSE 1). Gastroenterology 2006;130:A-107(Abstract #745).
7. Sandborn WJ, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, et al. Certolizumab pegol, a humanized anti-TNF pegylated Fab fragment, is effective and well tolerated in the maintenance of response and remission following induction therapy in active Crohn's disease: a phase III study (PRECiSE 2). Gut 2005;54(SupplVII):A82.
8. Travis S. Ομιλία στο 26° Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 2006.
9. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology 2006;130:323-33.
10. Sandborn WJ, Hanauer SB, Lukas M, et al. Maintenance of remission over 1 year in patients with active Crohn's disease treated with adalimumab: results of a blinded placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2005;100(Suppl): S-311(Abstract #843).
11. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: the results of the CHARM trial. Gastroenterology 2006;130:Abstract 686d.
12. Schwartz D, Rutgeerts P, Colombel JF, et al. Induction, maintenance, and sustainability of the healing of draining fistulas in patients with Crohn's disease treated with adalimumab: results of the CHARM study. Am J Gastroenterol 2006;101:S458-S459(Abstract #1177).
13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, et al. Adalimumab rapidly induces clinical remission and response in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study. Am J Gastroenterol 2006;101:S448(Abstract #1147).