2007,18(1):52-59

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των παραγόντων έναντι TNF στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Α. ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ
Ι. ΚΑΠΠΟΥ-ΡΗΓΑΤΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αντι-TNF παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή πράξη στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρά τις ομοιότητες που εμφανίζουν στον τρόπο δράσης, χαρακτηρίζονται από διαφορές στη φαρμακοκινητική τους, που ενδέχεται να επηρεάζουν τη δραστικότητά τους. Έτσι, συχνά στην κλινική πράξη βρίσκεται κανείς αντιμέτωπος με το δίλημμα της επιλογής του κατάλληλου αντι-TNF παράγοντα για τον κάθε ασθενή. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν ευθέως τους αντί-TNF παράγοντες μεταξύ τους. Τα στοιχεία για τη σύγκρισή τους προέρχονται, ως έμμεσες συγκρίσεις με τη βοήθεια στατιστικών μεθόδων, από μεγάλες μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης και τα εθνικά αρχεία βιολογικών θεραπειών. Από τις πηγές αυτές φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα των τριών αντί-TNF παραγόντων είναι συγκρίσιμη. Οι εθνικοί οργανισμοί και οι θέσεις ομοφωνίας ειδικών καταλήγουν ότι δεν υπάρχει αντικειμενικός τρόπος επιλογής, απουσία άμεσων συγκριτικών μελετών, ενός βιολογικού παράγοντα έναντι άλλου και ότι η επιλογή αυτή θα στηριχθεί στην εμπειρία του θεράποντος και στις προτιμήσεις του ασθενούς.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(1):52-59

Όροι ευρετηρίου: *ρευματοειδής αρθρίτιδα, infliximab, etanercept, adalimumab, σύγκριση αποτελεσματικότητας.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης, εξελικτική νόσος που, αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, μπορεί σε σύντομο χρονικό διάστημα να καταλήξει σε αρθρική καταστροφή.

Ρευματολογική Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

Αυτή με τη σειρά της σχετίζεται μακροπρόθεσμα με περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς και, τελικά, με μείωση της ποιότητας ζωής. Για την πρόληψη της δυσμενούς αυτής εξέλιξης απαιτείται η έγκαιρη και εύστοχη θεραπεία με τροποποιητικά φάρμακα της νόσου (DMARD). Σ' αυτά τα φάρμακα, από το 1999, συγκαταλέγονται κάποια νέα, βιολογικώς ενεργά φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές της δράσης του TNF-α. Η κατηγορία των φαρμάκων αυτών περιλαμβάνει το infliximab, το etanercept και το adalimumab, τα οποία σε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι μειώνουν τα συμπτώματα και τα σημεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά, επιπλέον, προλαμβάνουν (και σε μερικές περιπτώσεις ίσως αναστρέφουν - «επουλώνουν») την αρθρική καταστροφή[1-7]. Το infliximab είναι ένα χιμαιρικό αντίσωμα που δεσμεύει τόσο το διαλυτό όσο και το διαμεμβρανικό TNF-α, όχι όμως και τον TNF-β. Συνδέεται με το συμπλήρωμα και, μέσω της ενεργοποίησης αυτού, λύει το φέρον κύτταρο[9]. Το adalimumab είναι ανασυνδυασμένο ανθρώπινο αντίσωμα έναντι του TNF-α, χημικά και ανοσολογικά αδιάκριτο από την ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG[1]. Το etanercept είναι ένας ανασυνδυασμένος ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας του TNF, 75kDa (p75). Συνδέεται τόσο με τον TNF-α όσο και με τον TNF-β[8]. Με βάση τη διαφορετική χημική δομή των τριών αυτών βιολογικών παραγόντων αναμένονται διαφορές τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στο γενικότερο προφίλ ασφαλείας και αντιγονικότητας. Η ανασκόπηση αυτή θα επιχειρήσει να συνοψίσει τη βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα της σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των τριών αντί-TNF παραγόντων. Προς το παρόν δεν υπάρχει απευθείας σύγκριση των τριών αυτών φαρμάκων σε τυχαιοποιημένη μελέτη. Η έλλειψη, λοιπόν, αποδείξεως αυτού του επιπέδου οδηγεί εθνικές εταιρίες, όπως είναι η Βρετανική Εταιρία Ρευματολογίας (BSR)[10], και επιτροπές ομοφωνίας ειδικών (consensus reports)[11] στο να τονίσουν ότι η επιλογή βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια, τόσο του γιατρού (εμπειρία) όσο και του ασθενούς (τρόπος χορήγησης, δοσολογικό σχήμα)[10,11].

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να αποδεικνύεται η υπεροχή του δοκιμαζόμενου έναντι του εικονικού φαρμάκου. Αντίθετα, η στατιστική ισχύς τους στην απόδειξη υπεροχής ενός έναντι άλλου φαρμάκου και στην πρόγνωση μακροχρόνιων αποτελεσμάτων και σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι περιορισμένη. Επιπλέον, οι ασθενείς που συμμετέχουν σε αυτές επιλέγονται με αυστηρά κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού, σε τέτοιο βαθμό ώστε να αλλοιώνεται η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και να μειώνεται σημαντικά η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων τους[12].

Άλλη σημαντική πηγή πληροφοριών αποτελούν τα εθνικά αρχεία βιολογικών θεραπειών (national registers) και οι μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης (LOS). Με τις μεθόδους αυτές απαλείφεται ο περιοριστικός παράγοντας των αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού και, ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά τους προσφέρονται πιο εύκολα για γενίκευση σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες μελέτες και παρέχεται η δυνατότητα μακροχρόνιας παρακολούθησης. Έτσι, δημιουργούνται συνθήκες εγγύτερες της πραγματικής κλινικής πρακτικής ("real life"). Εντούτοις, οι μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης δεν προσφέρονται τυπικά για σύγκριση θεραπευτικών επιλογών, λόγω σύμφυτων προβλημάτων: έλλειψη πληροφοριών και απώλειες ασθενών κατά το διάστημα παρακολούθησης (follow up), μη τυχαιοποίηση, επανειλημμένες καταμετρήσεις του ιδίου ατόμου, μετρήσεις σε διαφορετικά χρονικά σημεία σε σχέση με την έναρξη των συμπτωμάτων. Παρ' όλα αυτά οι μελέτες αυτές παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη σύγκριση των βιολογικών παραγόντων σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πραγματικότητας[12].

Οι McAllister και συν.[13] στη μελέτη τους σχετικά με την ιεράρχηση της σημαντικότητας των αποδείξεων προσδιορίζουν 4 επίπεδα αποδείξεως. Το υψηλότερο από αυτά παρέχεται από "head to head" τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν ευθέως το θεραπευτικό όφελος δύο

ή περισσότερων φαρμάκων ως προς κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία-στόχους. Η δυσκολία στη διεξαγωγή τέτοιων μελετών οφείλεται πρωτίστως στο μεγάλο αριθμό ασθενών που απαιτείται, προκειμένου να αναγνωρισθεί η ισοδυναμία ή η ανωτερότητα μίας θεραπευτικής επιλογής έναντι μιας άλλης. Απουσία τέτοιων "head to head" συγκρίσεων, το επόμενο σε σημαντικότητα επίπεδο αποδείξεως παρέχεται από έμμεσες συγκρίσεις των θεραπευτικών αγωγών, με τη μέθοδο που περιγράφουν οι Bucher και συν.[14] ως σύγκριση μεταξύ τυχαιοποιημένων μελετών διαφορετικών αγωγών ως προς πρωτεύοντες ή δευτερεύοντες αλλά επιβεβαιωμένους (validated) στόχους, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται ορισμένοι βασικοί όροι: υψηλή μεθοδολογική ποιότητα των μελετών που συγκρίνονται, ίδιοι ορισμοί των καταληκτικών σημείων, ίδια ποσοστά συμμόρφωσης και, κυρίως, ίδια αρχική πιθανότητα των συμμετεχόντων ασθενών να επιτύχουν το στόχο. Στην πράξη πάντως συχνά οι έμμεσες συγκρίσεις παρέχουν διαφορετικά αποτελέσματα σε σχέση με απευθείας συγκρίσεις: οι έμμεσες συγκρίσεις φαίνεται ότι μπορούν πιο αποτελεσματικά να αποδείξουν την ύπαρξη class effect, παρά να προτείνουν την υπεροχή του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου[13].

ΕΜΜΕΣΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στη μελέτη των Hochberg και συν.[16] επιχειρείται η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τριών αντι-TNF παραγόντων σε μελέτες προσθήκης του βιολογικού φαρμάκου σε προϋπάρχουσα θεραπεία με μεθοτρεξάτη με τη χρήση της στατιστικής μεθόδου της προσαρμοσμένης έμμεσης σύγκρισης (adjusted indirect comparison). Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση ήταν τέσσερις: Weinblatt και συν.[4] με etanerept, Maini και συν.[2] με infliximab, Weinblatt και συν.[7] και Keystone και συν.[6] με adalimumab. Οι μελέτες ήταν συγκρίσιμες ως προς το σχεδιασμό, τη διάρκεια (τουλάχιστον 24 εβδομάδων), τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τη συγχορηγούμενη θεραπεία, τη δόση και τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη, τα κριτήρια συμμετοχής ως προς τον ορισμό της ενεργού νόσου, τις αρχικές τιμές των παραμέτρων που απαρτίζουν τον δείκτη WHO/ILAR και τον στόχο ACR 20, 50 και 70. Η σύγκριση φαίνεται δυνατή και από την αντιστοιχία του ποσοστού των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πέτυχαν το στόχο ACR 20, 50 και 70 στις τέσσερις μελέτες (20-30%, 3-10% και 0-3%, αντίστοιχα -καμία από τις διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική). Στην ανάλυση αυτή η σχετική πιθανότητα να επιτευχθεί ACR 20 (RR, rate ratio) ήταν παρόμοια μεταξύ των τριών παραγόντων και περί τη μονάδα, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ τους όσον αφορά στην επίτευξη του στόχου αυτού [RR etanercept vs. adalimumab = 1.10 (95% CI: 0.57-2.12), infliximab vs. adalimumab = 1.07 (95% CI: 0.66-1.73), etanercept vs. infliximab = 1.03 (95% CI: 0.49-2.18)]. Η αντίστοιχη πιθανότητα για επίτευξη του στόχου ACR 50 ήταν μεγαλύτερη για το etanercept, έναντι των άλλων δύο παραγόντων. Πάντως η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, καθώς τα 95% CIs ήταν ευρέα και συμπεριλάμβαναν τη μονάδα, λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη του etanercept. Επιπλέον, ο στόχος ACR 20 αντιπροσωπεύει την ελάχιστη βελτίωση που μπορεί να ανιχνευθεί κλινικά και χρησιμοποιείται ως μέσο επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας του δοκιμαζόμενου φαρμάκου έναντι του εικονικού φαρμάκου[17]. Είναι άγνωστο αν μία βελτίωση της τάξης αυτής αντιπροσωπεύει μία κλινικά σημαντική μεταβολή στο επίπεδο της εκτίμησης του ασθενούς για την κατάστασή του και, ειδικά προκειμένου να ανιχνευθούν διαφορές μεταξύ φαρμάκων σε τυχαιοποιημένες μελέτες, μπορεί να μην έχει την απαιτούμενη ευαισθησία. Για το σκοπό αυτό θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης το ACR 50 ή 70[18].

Σε μία διαφορετική ανάγνωση μέρους του ιδίου υλικού, ο Fleischmann[19] επιχειρεί μία άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ etanercept και infliximab με βάση τις μελέτες των Weinblatt και συν.[4] και του Maini και συν.[2], αντίστοιχα. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο παραπάνω μελέτες είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο

και αφορούν την προσθήκη του βιολογικού παράγοντα σε προϋπάρχουσα θεραπεία με μεθοτρεξάτη, για τουλάχιστον 3 μήνες, η σύγκριση εμπεριέχει κίνδυνο λόγω ουσιαστικών διαφορών μεταξύ των μελετών: πρώτον, κάθε μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς με διαφορετική διάρκεια νόσου (η μελέτη του etanercept 13 έτη και η μελέτη του infliximab 8 έτη), δεύτερον, χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μέση δόση μεθοτρεξάτης (στη μελέτη του etanercept 18-19mg/εβδομάδα και στη μελέτη του infliximab 15mg/εβδομάδα), τρίτον, είχε χρησιμοποιηθεί και αποτύχει διαφορετικός αριθμός DMARD, τέταρτον, τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη διέφεραν και, τέλος, η μελέτη του etanercept ήταν σχεδιασμένη ως μελέτη ασφαλείας με την αποτελεσματικότητα ως δευτερεύοντα στόχο, ενώ η μελέτη του infliximab σχεδιάστηκε για να δείξει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Εντούτοις, η άμεση σύγκριση μεταξύ των μελετών αυτών με βάση το στόχο ACR 20 και το διάστημα αξιοπιστίας (Confidence Interval) δύο σταθερών αποκλίσεων από τη μέση απόκριση ACR 20 δείχνει ότι η αποτελεσματικότητα των δύο αυτών φαρμάκων είναι παρόμοια.

Οι Harley και συν.[20] δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών και τη χρησιμοποιούμενη δόση των etanercept και infliximab, βάσει στοιχείων συνταγογράφησης μεγάλου ασφαλιστικού οργανισμού των ΗΠΑ. Χρησιμοποιώντας πρότυπο πολυπαραγοντικής στατιστικής παλινδρόμησης βρήκαν ότι 80.9% των ασθενών υπό infliximab είχαν συμμόρφωση τουλάχιστον 80%, ενώ για το etanercept το ποσοστό αυτό ήταν 68.4% ($p<0.05$). Μετά από προσαρμογή για δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνεται ότι οι ασθενείς υπό infliximab ήταν τουλάχιστον δύο φορές πιο πιθανό να συμμορφωθούν με την αγωγή σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό etanercept (OR etanercept vs. infliximab = 0.462 (95% CI: 0.290-0.736)). Όσο αφορά στη δόση του βιολογικού παράγοντα, οι ασθενείς υπό etanercept ήταν πιο πιθανό να παραμείνουν στην αρχική δόση, αλλά λόγω των στοιχείων που είχαν οι ερευνητές στη διάθεσή τους ήταν άγνωστο αν ο λόγος που οδήγησε σε αύξηση της δόσης του infliximab ήταν η ανεπαρκής αποτελεσματικότητα. Ομοίως, δεν μπορεί να διατυπωθεί αν οι λόγοι χαμηλότερης συμμόρφωσης για το etanercept ήταν η ανεπαρκής ανταπόκριση, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, η υποδόρια οδός χορήγησης ή κανένας από αυτούς.

ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΑΡΧΕΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Οι Zink και συν. ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με την επιβίωση των etanercept και infliximab μετά από 6 και 12 μήνες, προερχόμενα από το Γερμανικό αρχείο βιολογικών θεραπειών[21]. Στους 12 μήνες το ποσοστό των ασθενών που συνέχιζαν την αγωγή ήταν 65.4% και 68.6% για infliximab και etanercept αντίστοιχα. Όταν λαμβάνονταν υπόψη μόνο οι διακοπές θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, τα ποσοστά γινόταν 81.3% και 87.4%, για infliximab και etanercept αντίστοιχα. Όπου ο λόγος διακοπής ήταν η ανεπαρκής ανταπόκριση, τα ποσοστά για infliximab και etanercept μαζί με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοια (82.1% και 83.1%, αντίστοιχα), ενώ σε μονοθεραπεία το ποσοστό συνέχισης της αγωγής στους 12 μήνες ήταν χαμηλότερο για το infliximab (55%, έναντι 80.1%, σε μονοθεραπεία με etanercept). Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι το μεν infliximab φέρει έγκριση μόνο για συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη, το δε etanercept, όπως φαίνεται από τη μελέτη TEMPO, έχει σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν συγχορηγείται με μεθοτρεξάτη[3].

Σύμφωνη με τα παραπάνω είναι και η Ολλανδική εμπειρία, από 230 ασθενείς που έλαβαν και τους τρεις βιολογικούς παράγοντες στο Πανεπιστημιακό Κέντρο του Nijmegen[22]. Η επιβίωση των τριών φαρμάκων στο ένα έτος ήταν 73% για το adalimumab, 66% για το infliximab και 74% για το etanercept (διαφορά μη στατιστικά σημαντική). Η επιβίωση ενός φαρμάκου είναι μία βασική παράμετρος της κλινικής φαρμακολογίας και, ταυτόχρονα, μία απαραίτητη συνθήκη για την τελική αποτελεσματικότητά του. Όμως, το κλάσμα των ασθενών που συνεχίζουν μία θεραπευτική αγωγή δεν παρέχει πληροφορίες για την κλινική απόκριση και, ακόμη

περισσότερο, για το βαθμό αυτής. Από την άλλη πλευρά, η ικανοποίηση συγκεκριμένων κριτηρίων αποτελεσματικότητας στις μελέτες παρατήρησης δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το πραγματικό ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένη αγωγή, καθώς δεν συνεχίζουν όλοι οι ασθενείς τις διάφορες θεραπευτικές αγωγές. Με το σκεπτικό ότι η τελική αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου είναι συνάρτηση τόσο της φαρμακολογικής δραστικότητας όσο και της συμμόρφωσης ή της προσκόλλησης του ασθενούς στη θεραπεία, οι Kristensen και συν. από το Πανεπιστήμιο του Lund της Σουηδίας προτείνουν τον δείκτη LUNDEX, ένα εργαλείο για τη σύγκριση μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ανοχής μεταξύ βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην κλινική πρακτική ή σε μελέτες παρατήρησης[23]. Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται ως το γινόμενο του κλάσματος των ασθενών που εξακολουθούν να λαμβάνουν το ενεργό φάρμακο, σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, επί το κλάσμα των ασθενών που πληρούν το επιλεγμένο κριτήριο ανταπόκρισης την ίδια χρονική στιγμή. Η εφαρμογή του δείκτη LUNDEX σε 949 ασθενείς υπό etanercept ή infliximab από το αρχείο βιολογικών θεραπειών της νότιας Σουηδίας (South Swedish Arthritis Treatment Group) από τους 3 μήνες ως τα 3 έτη έδειξε υψηλότερες συνολικά τιμές για το etanercept, κυρίως λόγω της καλύτερης προσκόλλησης των ασθενών στη θεραπεία. Το infliximab είχε σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο προσκόλλησης στη θεραπεία, σε σχέση με το etanercept, και η διαφορά αυτή αφορούσε τόσο σε διακοπές της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και λόγω αποτυχίας της αγωγής. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό επίτευξης των στόχων ACR 20, 50 και 70 και EULAR στα 2 και 3 έτη, ενώ στους 6 και 12 μήνες το etanercept έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα επίτευξης ACR 20.

Παρά την επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα των αντι-TNF παραγόντων, υπολογίζεται από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ότι 28-58% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε αυτούς. Η αντίσταση στα φάρμακα αυτά μπορεί να προσδιοριστεί έμμεσα από την ανάλυση της εντατικοποίησης της χρήσης συγχορηγούμενων DMARD, της σταδιακής αύξησης της δόσης του αντι-TNF παράγοντα, και της συχνότητας διακοπής του φαρμάκου (επιβίωση του φαρμάκου). Οι Finckh και συν.[24] εξέτασαν αυτές τις παραμέτρους σε 1.198 ασθενείς από το αρχείο βιολογικών θεραπειών της Ελβετίας (Swiss Clinical Quality Management of Rheumatoid Arthritis - SCQM). Ο κίνδυνος εντατικοποίησης της χρήσης DMARD για το infliximab (hazard ratio - HR) ήταν 1.73 σε σχέση με τους άλλους δύο αντι-TNF παράγοντες, ενώ μεταξύ adalimumab και etanercept δεν υπήρχε σημαντική διαφορά. Όπως είναι αναμενόμενο, ο κίνδυνος εντατικοποίησης της χρήσης DMARD ήταν σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς που έλαβαν infliximab χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση DMARD (HR=4.51), ενώ κάτι ανάλογο δεν συνέβη με το etanercept και το adalimumab. Βρέθηκε, επίσης, μέση αύξηση της δόσης του infliximab στο 12%, μετά από ένα έτος θεραπείας, αλλά δεν βρέθηκε διαφορά στα ποσοστά διακοπής μεταξύ των τριών παραγόντων. Τονίζεται, εντούτοις, ότι η αύξηση της δόσης μπορεί να μην αντιπροσωπεύει έναν δόκιμο δείκτη φαρμακευτικής αντίστασης στους αντι-TNF παράγοντες με ανελαστικό δοσολογικό σχήμα, όπως το etanercept και το adalimumab. Εξάλλου, έρευνες της φαρμακοκινητικής και βιοδιαθεσιμότητας του infliximab έδειξαν ότι, με τη δόση των 3mg/kg, 25% των ασθενών έχουν επίπεδα κάτω από το όριο ανίχνευσης του φαρμάκου προς το τέλος του μεσοδιαστήματος χορήγησης των 8 εβδομάδων[8], γεγονός που υποδεικνύει ότι η αύξηση της δόσης για το infliximab είναι εγγενές στοιχείο της κλινικής πράξης.

Στοιχεία από την ελληνική εμπειρία με infliximab δείχνουν ότι περίπου δύο τρίτα των ασθενών χρειάζονται τροποποίηση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης του φαρμάκου[25], ενώ σύμφωνα με αυτά είναι και στοιχεία από τη νότια Σουηδία, όπου 57% των ασθενών χρειάστηκαν αύξηση της δόσης ή μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης[26]. Το εύρημα ότι η αύξηση της δόσης είναι μεγαλύτερη

κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους υποστηρίζει ότι η ανεπαρκής εξαρχής δοσολογία είναι μάλλον ο πρωταρχικός μηχανισμός που εξηγεί την συχνή αύξηση της δόσης του infliximab, αν και η δευτεροπαθής αποτυχία (secondary failure) μπορεί να συνεισφέρει επίσης στο αποτέλεσμα αυτό[15]. Η δραστηριότητα της νόσου, όπως φαίνεται από τον δείκτη DAS28, στη διάρκεια του χρόνου, διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών παραγόντων. Με το infliximab το DAS28 επιδεινώθηκε κατά 0.14 στη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά το αρχικό εξάμηνο, ενώ για το etanercept βελτιώθηκε κατά 0.13 (μη στατιστικά σημαντικό), αν και μπορεί να αμφισβητηθεί η κλινική σημασία μίας διαφοράς της τάξης του 0.27 στον DAS28 μεταξύ θεραπευτικών αγωγών[15]. Για το adalimumab τα στοιχεία δεν ήταν επαρκή για το χρονικό διάστημα μετά το 1^{ο} έτος. Μετά από τον πρώτο χρόνο θεραπείας, το DAS28 μειώθηκε κατά 0.68 με το adalimumab, κατά 0.82 με το infliximab και κατά 1.05 με το etanercept. Με διαφορετική διατύπωση, 47% των ασθενών είχαν μέτρια ή ικανοποιητική ανταπόκριση στο adalimumab, 53% στο infliximab και 66% στο etanercept.

Μια άλλη μελέτη παρατήρησης δημοσιεύτηκε από τους Geborek και συν. και αφορούσε 369 ασθενείς υπό etanercept ή infliximab, του αρχείου της νότιας Σουηδίας (South Swedish Arthritis Treatment Group)[26]. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες όσον αφορά στα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου, με εξαίρεση των αριθμό των συνεχιζόμενων τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (μέσος αριθμός τροποποιητικών για το etanercept 0.7 και για το infliximab 1 - $p<0.001$), ή αλλιώς 46% των ασθενών ελάμβαναν etanercept ως μονοθεραπεία, έναντι 14% για το infliximab ($p<0.001$). Στους 12 μήνες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που εκπλήρωσαν τους στόχους ACR 20 και 50. Η επιβίωση των δύο παραγόντων ήταν παρόμοια στους 20 μήνες.

Το αρχείο βιολογικών θεραπειών της Στοκχόλμης (STURE) περιέλαβε 312 ασθενείς υπό infliximab ή etanercept, που παρακολουθήθηκαν στα νοσοκομεία Karolinska και Huddinge[27]. Η σύγκριση των δύο ομάδων, που, παρά το γεγονός ότι δεν είχε προηγηθεί τυχαιοποίηση, ήταν σε καλή αντιστοιχία μεταξύ τους, έδειξε ότι η κλινική ανταπόκριση στους 3-12 μήνες ήταν παρόμοια για τους δύο παράγοντες.

Τέλος, οι Yazici και συν. [28] δημοσίευσαν τη σύγκριση αποτελεσματικότητας μεταξύ etanercept και infliximab σε μια αναδρομική μελέτη, όπου εξέτασαν τη συχνότητα υποτροπής της νόσου κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, καθώς και κατά το έτος πριν την έναρξή της σε 120 ασθενείς. Ο συνολικός αριθμός των υποτροπών στο έτος πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν 177 στην ομάδα του etanercept, για να μειωθεί στις 67 στο πρώτο έτος θεραπείας. Για το infliximab οι αντίστοιχοι αριθμοί υποτροπών ήταν 68 και 17. Η συχνότητα διακοπής του φαρμάκου ήταν παρόμοια (24% για το etanercept και 28% για το infliximab). Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι δεν βρέθηκε διαφορά στο ποσοστό μη ικανοποιητικού ελέγχου της νόσου με κάποιον από τους δύο βιολογικούς παράγοντες, etanercept ή infliximab, στο πρώτο έτος θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εξαιτίας της απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών, όπου να συγκρίνονται άμεσα οι τρεις χρησιμοποιούμενοι αντί-TNF παράγοντες, τα συμπεράσματα φαίνονται συγκεχυμένα. Οι μελέτες παρατήρησης και οι μετα-αναλύσεις συχνά χρησιμοποιούν πολύπλοκες στατιστικές μεθόδους προκειμένου να ξεπεραστούν μεθοδολογικοί περιορισμοί που ενυπάρχουν στη φύση αυτών των μελετών. Οι περισσότερες από τις αναφερθείσες μελέτες καταλήγουν είτε στο ότι δεν προκύπτει υπεροχή του ενός έναντι των υπολοίπων βιολογικών παραγόντων είτε στο ότι η στατιστική ισχύς τους δεν είναι ικανοποιητική ώστε να ανιχνευθούν πραγματικές και κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών φαρμάκων. Με την πάροδο ικανού χρονικού διαστήματος από τη στρατολόγηση ασθενών στα διάφορα εθνικά αρχεία βιολογικών θεραπειών και τη συσσώρευση πληροφοριών γύρω από τη

χρήση των βιολογικών παραγόντων αναμένεται να δοθούν απαντήσεις στα ερωτήματα σχετικά με τις όποιες διαφορές στην αποτελεσματικότητα των αντί-TNF παραγόντων.

ABSTRACT

Comparison between efficacy of anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis

A. Koutroubas, I. Kappou-Rigatou

Rheumatology Department, "Evangelismos" General Hospital, Athens

Anti-TNF drugs are widely used in the clinical practice in the treatment of rheumatoid arthritis. Despite the fact that these factors share a common mode of action, they are also characterized by differences in pharmacokinetics, which may affect their efficacy. The clinician is sometimes faced with the dilemma of which anti-TNF factor is the most suitable for the individual patient. To the moment there are no randomized controlled studies addressing the issue of the direct comparison between anti-TNF factors. The existing data is derived from meta-analyses, longitudinal, observational studies (LOS) and biologics registers. The data suggest that the efficacy of the three agents is comparable. National rheumatology societies and consensus reports conclude that, in the absence of direct comparisons, there is no reason for using a particular agent before another is used and the final choice is made upon the experience of the treating doctor and the preference of the patient.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(1):52-59

Key words: *rheumatoid arthritis, infliximab, etanercept, adalimumab, efficacy comparison.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000; 343:1594–602.
2. Maini R, St Clair EW, Breedweld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexateQ a randomized phase III trial. Lancet 1999; 354:1932-1939.
3. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, 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.
4. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrxate. N Engl J Med 1999; 340:253-9.
5. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patints with arly rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1586-93.
6. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, 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.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weismann MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully humanised anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. Arhritis Rheum 2003; 48:35-45.
8. Nestorow I. Clinical Pharmacokinetics of Tumor Necrosis Factor Antagonists. J Rheumatol 2005; 32(Suppl.74):13-18.
9. Dinarello CA. Differences Between anti-tumor Necrosis Factor-α Monoclonal Antibodies and Soluble TNF Receptors in Host Defence Impairment. J Rheumatol 2005; 32(Suppl.74):40-47.
10. Ledingham J and Deighton C, on behalf of the

British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFα blockers in adults with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44:157-163.

11. Furst DE, Breedweld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, Keystone EC, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl.III):iii2-iii15.
12. Symmons DPM. Methodological issues in conducting and analyzing Longitudinal Observational Studies in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2004; 31(Suppl.69):30-34.
13. McAlister FA, Laupakis A, Wells GA, et al. Users Guides to the Medical Literature. XIX. Applying Clinical Trial Results B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. JAMA 1999;282:1371-1377
14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50:683-691.
15. Sidiropoulos P, Boumpas D. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65:701-703.
16. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl.II):ii13-ii16.
17. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993; 36:729-740.
18. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures rather than twenty percent? Arthritis Rheum 1998; 41:1564-1570.
19. Fleischmann R. Examining the Efficacy of Biologic Therapy: Are There Real Differences? J Rheumatol 2002; 29(Suppl.65):27-32.
20. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment Compliance and Dosage Administration Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Infliximab, Etanercept or Methotrexate. Am J Manag Care; 2003:9:S136-S144.
21. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. Ann Rheum Dis 2005; 64:1274–1279.
22. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl.II):ii30-ii33.
23. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a New Index of Drug Efficacy in Clinical Practice. Results of a Five-Year Observational Study of Treatment with Infliximab and Etanercept Among Rheumatoid Arthritis Patients in Southern Sweden. Arthritis Rheum 2006; 54:600-606.
24. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne P - A, for the SCQM physicians. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65:746–52.
25. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. Ann Rheum Dis 2004; 63:144–8.
26. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; for the South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up program in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61:793-798.
27. Van Vollenhoven RF, Harju A, Bratt J, Ernestam S, Brannemark S, Gullstrom E, Klareshog L. Etanercept and infliximab in the Stockholm TNFα antagonist registry: a comparison of two TNFα antagonists (Abstract). Arthritis Rheum 2001; 44(Suppl.9): S79.
28. Yazici Y, Erkan D, Kulman H, Schwartzman S, Harrison MJ. Etanercept Vs Infliximab: a comparison of efficacy in controlling rheumatoid arthritis flares during the first year of therapy and the year prior to their use (Abstract). Arthritis Rheum 2001; 44(Suppl.9):S81.