

Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF – wyniki długotrwałych badań obserwacyjnych

Efficacy and safety of TNF inhibitors – results of long-term observational studies

Anna Filipowicz-Sosnowska, Brygida Kwiatkowska

Klinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher w Warszawie,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, inhibitory TNF, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, długotrwałe badania obserwacyjne.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF inhibitors, randomized, controlled clinical trials, long-term observational studies.

Streszczenie

Randomizowane badania kliniczne dotyczą oceny skuteczności terapii w wyselekcjonowanej grupie chorych, określonej przez ścisłe kryteria włączenia chorych do badań. Wartość tych badań w ocenie skuteczności leczenia w naturalnej populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest ograniczona. Długotrwałe badania obserwacyjne mają na celu uzupełnienie wiedzy z randomizowanych badań klinicznych, dotyczącej skuteczności i tolerancji leczenia u chorych, którzy nigdy nie mogli być zakwalifikowani do badań klinicznych ze względu na stan zdrowia, dużą liczbę nieskutecznie stosowanych uprzednio LMPCh lub też choroby współistniejące. W badaniach tych ocenia się odsetek chorych kontynuujących leczenie inhibitorami TNF w określonym czasie, intensyfikację leczenia tradycyjnymi LMPCh stosowanymi w skojarzeniu z terapią anti-TNF, wzrost dawki inhibitorów TNF, zmianę aktywności choroby w czasie oraz długotrwałe bezpieczeństwo leczenia. Ostatnio opublikowano wyniki wielu długotrwałych badań obserwacyjnych, pochodzące z narodowych rejestrów leków biologicznych. Wyniki tych badań są dyskutowane.

Przewlekły proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), prowadzi do resorpcji kości, degradacji chrząstki i destrukcji stawów. Następstwem tych zmian jest postępujące upośledzenie

Summary

Randomized clinical trials evaluate the efficacy of treatments in selected groups of patients defined by strict inclusion criteria. The value of these trials in predicting therapeutic effectiveness in the natural population of rheumatoid arthritis (RA) patients is limited. The long-term observational studies are designed to complete the knowledge obtained in randomized clinical trials and to assess the effectiveness and tolerability of the treatment in patients who would never have been included in the clinical trial, because of their current disease state, high number of previous DMARD failures, or their comorbidity. The long-term observational studies evaluate the continuation rates of TNF inhibitors in a defined period, intensification of traditional DMARD co-therapy, increase of the anti-TNF dose, change in disease activity over time and long-term safety of the treatment. In recent years, the results of several long-term observational studies, based on national biological agents registries, have been published. The results of these studies are discussed.

wydolności funkcjonalnej, wzrost absencji chorobowej, kalectwo i upośledzenie jakości życia. Postęp zmian radiologicznych i niepełnosprawności koreluje z aktywnością choroby [1]. Obecnie w leczeniu RZS kładzie się

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 19.12.2006 r.

nacisk na możliwie najszybszą eliminację procesu zapalnego, w celu zapobiegania zmianom destrukcyjnym.

Większość powszechnie stosowanych tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) nie powoduje całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują. Po 3 latach stosowania tradycyjnych LMPCh znaczny odsetek chorych przerywa leczenie, głównie z powodu jego nieskuteczności i/lub objawów niepożądanych [2].

Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*) jest udokumentowaną, skuteczną formą leczenia RZS. Zastosowanie leków biologicznych, uzyskanych metodami inżynierii genetycznej, takich jak przeciwciała monoklonalne do TNF- α (infliksymb, adalimumab) lub rozpuszczalnego receptora TNFp75 (etanercept), w istotny sposób zmniejsza objawy zapalenia oraz hamuje progresję zmian destrukcyjnych w stawach.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF wykazały, że infliksymb, etanercept i adalimumab w skojarzeniu z LMPCh, głównie z metotreksatem (Mtx), prowadzą do znamiennej poprawy w zakresie dolegliwości i objawów klinicznych, parametrów laboratoryjnych, wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz u znaczącej liczby pacjentów indukują remisję choroby [3–9]. Leki te, w szczególności w połączeniu z Mtx, hamują progresję zmian stawowych, stwierdzaną radiologicznie nawet u chorych z klinicznymi objawami utrzymującego się niewielkiego zapalenia stawów [10, 11].

Randomizowane, kontrolowane *placebo* z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badania kliniczne są niewątpliwie najlepszą metodą na wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z protokołem badania i randomizacją następuje porównywalne rozmieszczenie chorych do odpowiednich ramion terapii, po spełnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia. Randomizowane badania kliniczne dotyczą zatem wyselekcjonowanej grupy i nie odzwierciedlają skuteczności leczenia w normalnej populacji chorych. Ustalenie skuteczności terapii powinno zatem opierać się na wynikach randomizowanych badań klinicznych, które są raczej krótkotrwałe, jak również na wynikach długotrwałych badań obserwacyjnych pacjentów leczonych lekami anty-TNF w normalnej populacji chorych, pochodzących z krajowych rejestrów chorych.

Wyniki długotrwałych badań obserwacyjnych

Randomizowane badania kliniczne dostarczają istotnych informacji i są konieczne do ustalenia skuteczności

leku oraz najczęstszych zdarzeń niepożądanych, jednak nie są wystarczające do ustalenia długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa. Dobór chorych do badań klinicznych polega na spełnieniu ściśle określonych kryteriów dotyczących aktywności choroby, wcześniej stosowanych LMPCh oraz dawki glikokortykosteroidów i obejmuje tylko niewielką grupę chorych, obserwowanych w praktyce klinicznej. Kryteria te nie uwzględniają chorób współistniejących i konieczności stosowania innych leków związanych nimi, co nie oddaje w pełni toksyczności leków biologicznych. Oznacza to, że większość chorych obserwowanych w praktyce klinicznej nie może być włączona do badań klinicznych. Istnieje zatem potrzeba uzupełnienia krótkotrwałych, randomizowanych badań klinicznych, długotrwałymi, otwartymi badaniami obserwacyjnymi z zastosowaniem standaryzowanych protokołów. Protokół taki powinien dostarczać informacji odnośnie do długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnej populacji chorych, określić, w jakich subpopulacjach pacjentów obserwowana jest największa skuteczność oraz w jakich grupach chorych występuje największe ryzyko działań niepożądanych. Zaletą długotrwałych badań obserwacyjnych jest możliwość porównania kilku leków jednocześnie wg jednego klinicznego protokołu badania. W celu uzyskania wiarygodnych danych, badania obserwacyjne powinny być przeprowadzone z taką samą dokładnością, jak randomizowane badania kliniczne. W wielu krajach utworzono krajowe rejestry chorych leczonych lekami biologicznymi. Obejmują one grupy chorych o różnej liczebności, co odzwierciedla dostęp do leczenia biologicznego w poszczególnych krajach.

Ostatnio pojawiły się liczne, wstępne doniesienia dotyczące długotrwałych badań obserwacyjnych nad skutecznością inhibitorów TNF u chorych na RZS obserwowanych w praktyce klinicznej. Autorzy tych doniesień kładą nacisk na odsetek chorych, kontynuujących leczenie w ściśle określonym czasie, konieczność zwiększenia dawki leku biologicznego, zwiększenie lub zmianę LMPCh stosowanego w skojarzeniu z lekiem biologicznym, zmianę aktywności choroby ocenianą w DAS 28, utrzymującą się odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR [12] i EULAR [13] oraz bezpieczeństwo leku, szczególnie w odniesieniu do chorób nowotworowych.

Jedne z pierwszych doniesień, dotyczących długotrwałych badań obserwacyjnych pochodzą ze szwedzkiego rejestru krajowego. Geborek i wsp. [14] przedstawili wyniki porównawcze skuteczności stosowania infliksymbu, etanerceptu i leflunomidu u 404 chorych na RZS podczas 2-letniej obserwacji. Chorzy ci mieli aktywną postać choroby, uprzednio leczeni byli kilkoma LMPCh, stosowali różne dawki glikokortykosteroidów i mieli liczne choroby współistniejące. Kryteria ACR 20, 50, 70 dla etanerceptu spełniało odpowied-

Tabela I. Kontynuacja leczenia lekami biologicznymi u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (dane pochodzące z rejestrów krajowych)

Table I. Treatment continuation of biological agents in rheumatoid arthritis patients (data from national registers)

| Dane z rejestrów krajowych | Leki biologiczne | Liczba chorych | Odsetek chorych kontynuujących leczenie przez 12 mies. |
|------------------------------------|------------------|----------------|--|
| Szwecja (Geborek i wsp., 2002) | • etanercept | 166 | 79 |
| | • infliksymab | 135 | 75 |
| Holandia (Flendre i wsp., 2003) | • infliksymab | 120 | 66 |
| | • etanercept | 16 | 74 |
| | • adalimumab | 94 | 73 |
| Kanada (Chung i wsp., 2003) | • infliksymab | 163 | 71 |
| Szwecja (Vollenhoven i wsp., 2005) | • infliksymab | 760 | 91 |
| | • etanercept | 819 | 97 |
| | • adalimumab | 27 | 94 |
| Niemcy (Zink i wsp., 2005) | • etanercept | 511 | 69 |
| | • infliksymab | 343 | 65 |

nio 68, 49 i 19% chorych, a dla infliksymabu 65, 40 i 18% chorych. Przez 12 mies. leczenie etanerceptem kontynuowało 79% chorych, a infliksymabem 75% chorych. U 57% chorych w okresie kontynuacji leczenia infliksymabem konieczne było zwiększenie dawki. Po zwiększeniu dawki infliksymabu odsetek chorych odpowiadających na leczenie nie wzrósł. W obu grupach chorych – leczonych etanerceptem i infliksymabem – obserwowano statystycznie istotną redukcję dawki stosowanego prednizolonu. Częstość i profil objawów niepożądanych był podobny do raportowanych w badaniach randomizowanych (tab. I; nie uwzględniono grupy chorych leczonych leflunomidem).

Flendrie i wsp. [15], na podstawie danych z rejestru leków biologicznych w Holandii, obserwowali 230 chorych na RZS, leczonych infliksymabem, etanerceptem i adalimumabem przez 12 mies. Leczenie kontynuowało 66% chorych leczonych infliksymabem, 73% adalimumabem i 74% etanerceptem. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości przerwania leczenia w trzech grupach chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była nieskuteczność terapii. Częstość i rodzaj objawów niepożądanych były porównywalne do podawanych w randomizowanych badaniach klinicznych.

Chung i wsp. [16], opierając się na danych z kanadyjskiego rejestru leków biologicznych, wykazali, że od-

setek chorych na RZS, kontynuujących leczenie infliksymabem w ciągu roku wynosi 71%, natomiast w ciągu 2 lat zmniejsza się do 58%. Przerwanie leczenia związane było głównie z nieskutecznością leku.

Van Vollenhoven i wsp. [17] oceniali częstość przerwania leczenia z powodu wtórnej nieskuteczności w rocznej obserwacji u 1606 chorych na RZS leczonych infliksymabem, etanerceptem i adalimumabem. Dane pochodziły ze szwedzkiego programu rejestracyjnego STURE, obejmującego chorych leczonych lekami biologicznymi. Leczenie etanerceptem kontynuowało 97% chorych, infliksymabem 91%, a adalimumabem 94% chorych. Wtórna utrata skuteczności występowała u ponad 5% chorych leczonych infliksymabem w ciągu roku. U chorych leczonych etanerceptem liczba ta była znacząco mniejsza. W przypadku danych uzyskanych u chorych leczonych adalimumabem należy zachować pewną ostrożność, ze względu na małą liczebność grupy. Większość chorych leczonych adalimumabem nie reagowała na uprzednio stosowane leczenie innym inhibitorem TNF. Autorzy uważają, że utrata skuteczności inhibitorów TNF nie stanowi istotnego problemu w pierwszym roku terapii. Konieczne są jednak obserwacje dotyczące terapii długotrwałej.

Klareskog i wsp. [18] przedstawili 3-letnie obserwacje długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia etanerceptem 549 chorych na RZS. Odsetek cho-

Tabela II. Kontynuacja leczenia lekami biologicznymi u chorych na RZS w ciągu 12 mies. (dane z niemieckiego rejestru leków biologicznych*)**Table II.** Treatment continuation of biological agents in 12 months observation (data from German biologics register)

| Oceniane leki | Liczba chorych | Odsetek chorych kontynuujących leczenie w ciągu 12 mies. | Odsetek chorych, u których przerwano leczenie | | |
|--------------------|----------------|--|---|-------------------------------|------------------|
| | | | z powodu objawów niepożądanych | z powodu nieskuteczności leku | z innych powodów |
| etanercept | | | | | |
| • monoterapia | 254 | 64,4 | 13,9 | 19,9 | 0,8 |
| • +Mtx | 167 | 71,6 | 13,3 | 13,3 | 0 |
| • + inne LMPCh | 90 | 74,9 | 7,7 | 14,4 | 0,4 |
| • razem | 511 | 68,6 | 12,6 | 17 | 1,2 |
| infliksymab | | | | | |
| • monoterapia | 36 | 44,2 | 26,8 | 45 | 0,3 |
| • + Mtx | 219 | 66,2 | 18,2 | 17,9 | 0 |
| • + inne LMPCh | 88 | 72,1 | 16,6 | 14,5 | 0,3 |
| • razem | 343 | 65,4 | 18,7 | 19,8 | 0,6 |

* Zink A i wsp. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1274-79.

rych kontynuujących leczenie wynosił 66% i był nieco niższy niż w randomizowanych badaniach klinicznych.

Kryteria ACR 50 i ACR 70 spełniało odpowiednio 51 i 27% chorych, co wskazuje na skuteczność leku nawet przy wieloletnim stosowaniu. Długotrwała neutralizacja TNF nie powodowała wzrostu częstości infekcji. Częstość chorób nowotworowych była porównywalna do ich występowania w normalnej populacji. Nie obserwowano zespołu demielinizacyjnego.

W badaniach amerykańskich [19] porównywano skuteczność i tolerancję długotrwałego stosowania etanerceptu u starszych (≥ 65 lat) oraz u młodszych (< 65 lat) chorych. Dane pochodziły z bazy danych obejmujących łącznie 4322 chorych na RZS, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), u których stosowano leczenie średnio przez ponad 4 lata. Oceniano częstość objawów niepożądanych w grupach chorych przed i po 65. roku życia. Ciężkie infekcje, wymagające dożylnych antybiotykoterapii lub hospitalizacji częściej występowały u osób starszych. U starszych chorych stwierdzano większe ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, które występowały u 9% chorych, podczas gdy w grupie osób młodszych dotyczyły one 2,3%. Nie wykazano różnic w częstości występowania nowotworów u chorych w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z chorymi w wieku

< 65 lat. Zespół demielinizacyjny obserwowano tylko u chorych przed 65. rokiem życia.

Badania przeprowadzone na bazie niemieckiego rejestru leków biologicznych, w ramach programu RABBIT [20], oceniające odsetek chorych kontynuujących leczenie przez 12 mies., wykazały porównywalne wyniki zarówno dla etanerceptu, jak i infliksymabu (69 vs 65%) (tab. I).

Wartości te są nieco niższe niż raportowane w innych długotrwałych badaniach obserwacyjnych oraz w randomizowanych badaniach klinicznych. Wydaje się zatem, że w randomizowanych badaniach klinicznych istnieje silniejsza motywacja pacjenta i lekarza do kontynuacji leczenia, natomiast w badaniach obserwacyjnych pochodzących z praktyki klinicznej zarówno pacjent, jak i lekarz łatwiej podejmują decyzję o przerwaniu lub zmianie leczenia. Czynniki usposabiającymi do wcześniejszego zaprzestania leczenia były: niepowodzenie leczenia kilkoma LMPCh, wysoki poziom czynnika reumatoidalnego oraz starszy wiek chorych.

Autorzy porównywali ponadto odsetek chorych kontynuujących leczenie etanerceptem i infliksymabem w przypadku ich stosowania w monoterapii, terapii skojarzonej z Mtx oraz terapii skojarzonej z innymi niż Mtx LMPCh. Kontynuacja leczenia była dłuższa w przypadku, gdy leki biologiczne były stosowane z Mtx lub innymi LMPCh niż w monoterapii (tab. II). Odsetek cho-

rych, u których przerwano leczenie z powodu nieskuteczności, był porównywalny w grupach chorych leczonych lekami biologicznymi w skojarzeniu zarówno z Mtx, jak i z innymi LMPCh. Przerwanie leczenia z innych przyczyn było sporadyczne i dotyczyło głównie chorych, u których uzyskano częściową remisję, co łączyło się ze stosowaniem u chorych tylko LMPCh.

Dane pochodzące z niemieckiego rejestru leków biologicznych wykorzystano również do oceny odsetka pacjentów leczonych infliksymabem, etanerceptem lub adalimumabem, którzy spełniali kryteria zakwalifikowania do dużych randomizowanych badań klinicznych [21]. Oceniano ponadto, stosując kryteria ACR, skuteczność leczenia w grupie chorych spełniających kryteria włączenia do badań randomizowanych w porównaniu z chorymi niekwalifikującymi się do tych badań. Wykazano, że tylko 21–33% chorych uczestniczących w długotrwałych badaniach obserwacyjnych spełnia kryteria włączenia do randomizowanych badań klinicznych. Chorzy spełniający kryteria włączenia do badań randomizowanych różnili się od chorych niekwalifikujących się do tych badań: młodszym wiekiem, krótszym czasem trwania choroby (≤ 2 lata), mniejszą liczbą poprzednio stosowanych LMPCh, większą liczbą obrzękniętych stawów, wyższymi wskaźnikami oceny bólu, lepszą wydolnością funkcjonalną oraz niestosowaniem uprzednio leków biologicznych.

Odsetek chorych spełniających kryteria ACR 20, 50 czy 70 był niższy w grupie chorych niekwalifikujących się do badań klinicznych w porównaniu z chorymi spełniającymi kryteria zakwalifikowania do badań randomizowanych, jak również z wynikami wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. Ocena stopnia poprawy, zgodnie z kryteriami EULAR, wykazała również gorszą odpowiedź na leczenie u chorych nie-

kwalifikujących się do badań randomizowanych. Mimo to, chorzy niekwalifikujący się do badań randomizowanych wykazywali znaczną poprawę po leczeniu w zakresie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, oceny nasilenia bólu oraz DAS 28.

Finkh i wsp. [22], na bazie szwajcarskiego rejestru leków biologicznych oceniali nie tylko odsetek chorych kontynuujących leczenie infliksymabem, etanerceptem i adalimumabem podczas 2-letniej obserwacji, lecz również intensyfikację stosowania LMPCh w skojarzeniu z lekami biologicznymi, zwiększenie dawki leku biologicznego, zmianę aktywności choroby ocenianą w DAS 28 oraz odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR. Intensyfikację stosowania LMPCh interpretowano jako zwiększenie dawki dotychczasowego LMPCh zastosowanego w skojarzeniu z inhibitorem TNF lub dodanie dodatkowego LMPCh. Intensyfikacja stosowania LMPCh była istotnie wyższa w grupie chorych leczonych infliksymabem (33%) w porównaniu z chorymi leczonymi etanerceptem (9%) i adalimumabem (8%). Konieczność zwiększenia dawki leku biologicznego obserwowano tylko u chorych leczonych infliksymabem (18%). Największa zmiana aktywności choroby, oceniana w DAS 28, obserwowana była w grupie chorych leczonych etanerceptem w porównaniu z infliksymabem i adalimumabem (1,05 vs 0,82 vs 0,68). Słabszą odpowiedź terapeutyczną, zgodnie z kryteriami EULAR, obserwowano u chorych leczonych infliksymabem w ciągu pierwszych 6 mies. terapii. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości przerwania leczenia przy stosowaniu 3 inhibitorów TNF (tab. III). Dane te wskazują, że u chorych leczonych infliksymabem dochodzi do znacznego obniżenia odpowiedzi terapeutycznej. Zwiększenie dawki następuje w 1. roku terapii, natomiast w 2. roku odpowiedź na leczenie występuje

Tabela III. Ocena skuteczności leczenia inhibitorami TNF u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w 2-letniej obserwacji (dane ze szwajcarskiego rejestru leków biologicznych)*

Table III. Efficacy assessment of TNF inhibitors treatment in rheumatoid arthritis patients in 2 years observation (data from Swiss biologics register)

| Oceniane parametry | Infliksymab (n+362) | Etanercept (n+511) | Adalimumab (n+317) |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| • intensyfikacja stosowania LMPCh w skojarzeniu z lekami biologicznymi** | 33% | 9% | 8% |
| • zwiększenie dawki leku biologicznego (% chorych) | 18% | 0 | 0 |
| • kontynuacja leczenia | 68% | 75% | 75% |
| • zmiana aktywności choroby oceniana w DAS 28 | 0,82 | 1,05 | 0,68 |
| • dobra+umiarkowana odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR*** | 66% | 72% | 53% |

* Finckh A i wsp. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 746-52

**odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki LMPCh lub dostawienia innego LMPCh

***odpowiedź dobra DAS 28 $\geq 1,2$, odpowiedź umiarkowana DAS 28 = 0,6–1,2

przy stosunkowo stabilnej dawce [23]. Jedną z przyczyn tłumaczących wystąpienie oporności na infliksymab jest wytworzenie przeciwciał neutralizujących działanie leku, co wykazano u chorych na chorobę Crohna. Jednak konieczne są dalsze badania wyjaśniające mechanizmy prowadzące do utraty skuteczności inhibitorów TNF.

Wykorzystując bazę danych szwajcarskiego rejestru leków biologicznych, Finkh i wsp. [22] przeprowadzili porównawczą ocenę radiologiczną w odniesieniu do zapobiegania progresji zmian radiologicznych u 372 chorych na RZS. Oceniano postęp zmian radiologicznych w 3 strategiach terapeutycznych, u chorych leczonych infliksymabem + Mtx, etanerceptem + Mtx oraz etanerceptem w monoterapii przez 10 mies. W ocenie progresji zmian radiologicznych stosowano skalę Ratingena [24]. Autorzy wykazali, że leczenie skojarzone infliksymabem + Mtx oraz etanerceptem + Mtx wykazuje porównywalną skuteczność w hamowaniu nadżerek stawowych oraz ocenie zwężenia szpary stawowej. Postęp zmian radiologicznych był istotnie mniejszy u chorych leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z Mtx w porównaniu z chorymi otrzymującymi etanercept w monoterapii.

Hyrich i wsp. [25] porównywali przebieg choroby u 2711 chorych na RZS podczas 6 mies. leczenia etanerceptem i infliksymabem w monoterapii i w skojarzeniu

z Mtx lub innymi LMPCh. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badań byli zarejestrowani w brytyjskim rejestrze leków biologicznych. Przez pierwszych 6 mies. terapię etanerceptem przerwano u 20%, a infliksymabem u 19% chorych. Odsetek chorych, u których uzyskano remisję w grupie leczonych etanerceptem + Mtx wynosił 12% i odpowiednio 8% w grupie leczonych infliksymabem + Mtx (tab. IV). Interesująca jest obserwacja, że odsetek chorych, u których uzyskano remisję, nie różnił się istotnie w grupach chorych otrzymujących leczenie biologiczne w skojarzeniu z Mtx z chorymi leczonymi lekami biologicznymi w skojarzeniu z innymi niż Mtx LMPCh. Obserwacje te wskazują, że w przypadku nietolerancji Mtx, dobry efekt terapeutyczny można osiągnąć, stosując inne LMPCh w skojarzeniu z lekami biologicznymi.

U chorych włączonych do brytyjskiego rejestru leków biologicznych przed rozpoczęciem leczenia oceniano częstość występowania i rodzaj chorób współistniejących z aktywnym RZS [26]. Dane te są niezbędne do interpretacji zdarzeń niepożądanych w przebiegu stosowania inhibitorów TNF. U 58% chorych stwierdzono występowanie jednej choroby współistniejącej z aktywnym RZS, natomiast u 25% występowała więcej niż jedna choroba. Do najczęstszych chorób współistniejących należały nadciśnienie tętnicze, depresja, choroba

Tabela IV. Porównanie przebiegu choroby przez 6 mies. u chorych na RZS leczonych infliksymabem i etanerceptem (dane z brytyjskiego rejestru leków biologicznych)*

Table IV. Comparison of disease outcome in 6 months followup in rheumatoid arthritis patients treated by infliximab and etanercept (data from British biologic register)

| Badane parametry | Infliksymab (n=1453) | Etanercept (n=1258) |
|---|---------------------------|--------------------------|
| przerwano leczenie z powodu objawów niepożądanych/nietolerancji | 19% | 20% |
| | infliksymab+Mtx | etanercept+Mtx |
| spełnienie kryteriów odpowiedzi na leczenie (EULAR) | | |
| • dobra odpowiedź | 17% | 25% |
| • umiarkowana odpowiedź | 49% | 53% |
| • brak odpowiedzi | 34% | 225% |
| • remisja | 8% | 12% |
| DAS 28 | 4,6±1,6 | 4,3±1,5 |
| | infliksymab+inne LMPCh | etanercept+inne LMPCh |
| • remisja (wg EULAR) | 4% | 10% |
| | infliksymab (monoterapia) | etanercept (monoterapia) |
| • remisja (wg EULAR) | 7% | 5% |

* Hyrich KL i wsp. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1786-94

niedokrwienna serca, choroby układu oddechowego oraz choroba wrzodowa. Badania te wskazują na wysoką częstość chorób współistniejących u chorych na RZS rozpoczynających terapię biologiczną. Biorąc pod uwagę wyniki tych badań, w raportach o zwiększonej częstości lub zaostrzeniu choroby niedokrwiennej serca u osób leczonych lekami biologicznymi, należy uwzględnić wysoką częstość występowania tych chorób jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Kristensen i wsp. [27] opracowali ostatnio indeks służący porównaniu 2 leków w praktyce klinicznej. Indeks LUNDEX określa odsetek chorych, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia danym lekiem i kontynuują leczenie w określonym czasie (T) w stosunku do odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (w czasie T), tzn. spełniających kryteria ACR 20, 50, 70 lub kryteria odpowiedzi na leczenie EULAR.

Na bazie 5-letnich danych pochodzących ze szwedzkiego rejestru leków biologicznych, autorzy przedstawili wstępne, porównawcze wyniki długotrwałej skuteczności i tolerancji stosowanego u chorych na RZS w praktyce klinicznej etanerceptu i infliksymabu.

U chorych leczonych etanerceptem wykazano wyższe wartości indeksu LUNDEX w odniesieniu do kontynuacji leczenia, jak i spełnienia kryteriów ACR i EULAR (55%) w porównaniu z chorymi leczonymi infliksymabem (40%). Niższe wartości indeksu LUNDEX dla infliksymabu były głównie związane z częstszym przerwaniem terapii, a więc z krótszą kontynuacją leczenia.

Podsumowanie

W randomizowanych badaniach klinicznych ocena skuteczności terapii biologicznej dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych, ściśle określonej za pomocą kryteriów włączenia i wykluczenia z uczestnictwa w badaniach. Wartość tych badań w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w naturalnej populacji chorych na RZS jest zatem ograniczona. Długotrwałe badania obserwacyjne nie powtarzają danych z randomizowanych badań klinicznych, lecz raczej je uzupełniają. Główną ich zaletą jest dostarczenie informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia u pacjentów, którzy nie mogą być włączeni do randomizowanych badań klinicznych ze względu na stan zdrowia i wywiad – choroby współistniejące, niepowodzenie leczenia wieloma LMPCh. Chorzy ci powinni być jednak również skutecznie leczeni, ponieważ większość z nich ma długotrwałe aktywną chorobę z okresami zaostrzeń. Decyzja o rozpoczęciu leczenia biologicznego nie zależy tylko od aktywności choroby, lecz także od jej przebiegu, progresji zmian radiologicznych, niepowodzenia poprzednio sto-

sowanych terapii oraz indywidualnej kondycji pacjenta.

Długotrwałe badania obserwacyjne koncentrują się głównie na odsetku chorych kontynuujących leczenie w ściśle określonym czasie, konieczności zwiększenia dawki leku biologicznego, zwiększeniu lub zmianie LMPCh stosowanego w skojarzeniu z lekiem biologicznym, zmianie aktywności choroby, utrzymującej się odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR i EULAR, odsetku chorych, u których uzyskano remisję oraz długotrwałym bezpieczeństwie leku. Wnoszą ponadto wiele dodatkowych informacji, takich jak ocena odsetka chorych uczestniczących w długotrwałych badaniach obserwacyjnych, którzy spełniają kryteria włączenia do badań randomizowanych, w jakich subpopulacjach chorych na RZS można się spodziewać najlepszej odpowiedzi na leczenie biologiczne oraz jakie jest bezpieczeństwo terapii biologicznych u chorych przed i po 65. roku życia z uwzględnieniem chorób współistniejących.

Dotychczasowe wyniki długotrwałych badań obserwacyjnych należy uznać za wstępne. Wskazują one, że skuteczność leków biologicznych jest nieco mniejsza niż w randomizowanych badaniach klinicznych. Spośród inhibitorów TNF, stosowanie infliksymabu może łączyć się ze zwiększeniem dawki lub częstszym podawaniem leku, co może być objawem wytworzenia oporności. Przyczyną wystąpienia oporności może być pojawienie się autoprzeciwciał. Oporność na leczenie oraz koszty z nim związane powinny być przedmiotem dalszych badań.

Długotrwałe badania obserwacyjne wskazują, że odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF jest gorsza u chorych niereagujących uprzednio na leczenie kilkoma LMPCh. Badania te przedstawiają wyniki stosowania inhibitorów TNF z LMPCh innymi niż Mtx, co wskazuje że w przypadku nietolerancji Mtx dobry efekt terapeutyczny można osiągnąć, stosując inne LMPCh w skojarzeniu z lekami biologicznymi.

Ograniczeniem tych badań jest brak randomizacji. Mimo że wiele takich parametrów, jak wiek, czas trwania choroby, aktywność procesu zapalnego jest porównywalnych, jednak u poszczególnych chorych mogą istnieć różnice we wskazaniach do leczenia biologicznego rzutujące na wyniki.

Piśmiennictwo

1. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl. 31): s20-7.
2. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17: 994-1002.

3. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, et al. For the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, 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.
5. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
6. 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 methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
7. 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.
8. 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.
9. Breedveld FC, Weisman MM, 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.
10. Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3119-25.
11. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1020-30.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 725-35.
13. Van Gesler AM, Prevoo ML, Van't Hof MA. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
14. Geborek P, Crnkic M, Petersson JF, et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793-8.
15. Flendrie M, Creemers HC, Welsing PM, et al. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62, (suppl. 2): ii30-3.
16. Chung C, Mallon C, Spady B, et al. Survival analysis of treatment with leflunomide, combination leflunomide/methotrexate, and infliximab for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. *Arthritis Rheum* 2003; 48, (suppl. 9): S334.
17. Van Vollenhoven RF, Carli CC, Bratt J, et al. Secondary loss efficacy with TNF alpha-antagonists. Data from the STURE registry. *Arthritis Rheum* 2005; 9 (suppl. 1): S136
18. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1578-84
19. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 379-84.
20. Zink A, Listing J, Kary S, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1274-79.
21. Zink A, Straugfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3399-407.
22. Finckh A, Simard JF, Duryea J, et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 54-9.
23. Finckh A, Simard JF, Gabay C, et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 746-52.
24. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, et al. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2094-107.
25. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1786-94.
26. Hyrich K, Symmons DP, Watson KD, et al. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 895-8.
27. 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: 600-6.P