

Skuteczność różnych preparatów interferonu beta w stwardnieniu rozsianym. Przegląd otwartych badań porównawczych

Efficacy of different interferon beta preparations in multiple sclerosis.
Review of open label comparative studies

Tomasz Berkowicz

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 4: 175–180

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Berkowicz
Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego
Uniwersytet Medyczny
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
e-mail: tberkowicz@afazja.am.lodz.pl

Streszczenie

Interferon β (IFN- β) jest lekiem immunomodulacyjnym pierwszego rzutu zarejestrowanym do leczenia nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Obecnie dostępnych jest kilka preparatów interferonu β 1b i β 1a. W niniejszym artykule dokonano przeglądu 13 badań prowadzonych metodą otwartej próby, w których porównywano skuteczność różnych preparatów IFN- β . Opierając się na dostępnych danych klinicznych, można wnioskować, że różnice pomiędzy preparatami IFN- β dotyczące ich skuteczności są nieznaczne i często niewykrywalne. Decyzja o rozpoczęciu leczenia konkretnym preparatem powinna być zatem podjęta na podstawie indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie, tolerancji, sposobu podawania leku, stosowania się przez chorego do zaleceń oraz kosztów terapii.

Słowa kluczowe: interferon β , skuteczność, stwardnienie rozsiane.

Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane (SR) jest zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym i najczęstszą neurologiczną przyczyną niepełnosprawności osób dorosłych w młodym wieku. Wprowadzenie do leczenia SR leków o działaniu immunoregulacyjnym stało się dla chorych na SR szansą na zmniejszenie aktywności klinicznej choroby i spowolnienie jej postępu. Interferon β (IFN- β) 1b (IFN- β -1b) był pierwszym lekiem immunomodulacyjnym wprowadzonym do terapii SR i zarejestrowanym przez *Food and Drug Administration* w 1993 r. Następnie do leczenia wprowadzono interferon β 1a (IFN- β -1a). Pomimo że IFN- β nie są już ani

Abstract

Beta interferon is the first-line immunomodulatory agent approved for relapsing-remitting multiple sclerosis. Several preparations of interferon beta 1b and interferon beta 1a are available for treatment. The author reviews the publications on 13 open-label studies comparing the efficacy of interferon beta preparations. Based on current clinical data we can conclude that differences in efficacy between various preparations of beta interferon are subtle and often undetectable. Therefore, the individual patient response to particular treatment, tolerability, administration route, compliance and costs of the treatment should determine the therapeutic decision.

Key words: interferon β , efficacy, multiple sclerosis.

jedynymi, ani najbardziej skutecznymi lekami immunomodulacyjnymi stosowanymi w SR, to ze względu na bezpieczeństwo, stosunkowo dobrą tolerancję oraz potwierdzony wieloletnimi badaniami bardzo pozytywny efekt terapeutyczny stanowią one lek pierwszego rzutu w leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci SR (NZSR).

Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne są cztery preparaty IFN- β różniące się częstością dawkowania i miejscem podawania: podawany co drugi dzień podskórnie IFN- β -1b (Betaferon[®]/Betaseron[®], Extavia[®]), podawany domięśniowo raz na 7 dni IFN- β -1a (Avonex[®]) oraz podawany trzy razy w tygodniu podskórnie IFN- β -1a (Rebif[®]). Zarówno IFN- β -1b, jak i IFN- β -1a są otrzymywane techniką rekombi-

nantną – różnica polega na tym, że IFN- β -1b jest produkowany przez komórki bakteryjne, natomiast IFN- β -1a przez komórki ssacze. IFN- β -1a jest glikozylowany. Poza tym oba IFN- β różnią się między sobą jedną sekwencją aminokwasową.

W Polsce leki immunomodulacyjne otrzymuje 24% pacjentów, najczęściej IFN- β (81% leczonych chorych). Z tej grupy IFN- β -1b otrzymuje 46%, IFN- β -1a podawany podskórnie – 18%, a IFN- β -1a podawany domięśniowo – 17% chorych (Kułakowska i wsp. 2010). W porównaniu z krajami Europy Zachodniej odsetek chorych, u których stosuje się terapie immunomodulacyjne, jest u nas ciągle zbyt mały. Dla przykładu w Niemczech wynosi on 71% (Flachenecker i wsp. 2008).

Wobec dość powszechnej dostępności wszystkich preparatów IFN- β wielu badaczy i klinicystów zajmujących się SR zadawało sobie pytanie, czy któryś z nich jest bardziej skuteczny od pozostałych. Opublikowano niewiele dobrze zaplanowanych badań z grupą kontrolną, których celem było porównanie skuteczności IFN- β , przeprowadzono natomiast w tym celu wiele badań IV fazy metodą otwartej próby. W niniejszej pracy, dokonując krótkiego przeglądu 13 otwartych badań obserwacyjnych, autor postara się odpowiedzieć na pytanie, czy na podstawie istniejących danych i przy uwzględnieniu wszystkich ograniczeń związanych z metodologią badań IV fazy możliwe jest jednoznaczne porównanie skuteczności różnych preparatów IFN- β .

Badania obserwacyjne i kliniczne

Dotychczas opublikowano 13 większych, otwartych badań obserwacyjnych i klinicznych, których celem było porównanie skuteczności różnych dawek i preparatów IFN- β . Badania te objęły ponad 10 tys. pacjentów z NZSR (jedno z nich uwzględniało również pacjentów z wtórnie postępującą postacią SR). Badania, które toczyły się od końca lat 90. XX w. i trwały przez pierwsze dziesięciolecie XXI w., zostały przedstawione w niniejszej pracy w porządku chronologicznym.

1. Wyniki pierwszego badania Khan i wsp. opublikowali w 2001 r. (Khan i wsp. 2001). Było to 12-miesięczne, prospektywne badanie prowadzone metodą otwartej próby, w którym oceniono wpływ IFN- β -1b podawanego podskórnie 3 razy w tygodniu, IFN- β -1a podawanego domięśniowo raz w tygodniu oraz octanu glatirameru podawanego

raz dziennie podskórnie na wartość wskaźnika rzutów u 156 pacjentów z NZSR. Wskaźnik rzutów w grupie pacjentów nieleczonych wynosił 1,02 na rok. W badaniu wykazano istotne zmniejszenie wskaźnika rzutów u chorych leczonych IFN- β -1b podawanym podskórnie (0,55; $p = 0,001$) i octanem glatirameru (0,49; $p > 0,0001$). Nie wykazano natomiast zmniejszenia wskaźnika rzutów w grupie pacjentów leczonych IFN- β -1a podawanym domięśniowo (0,81; $p = 0,106$). Wartość badania wydaje się dość ograniczona, a wynika to zarówno ze sposobu konstruowania badania, jak i z niewielkich liczebnie grup chorych (40, 41 i 42 pacjentów).

2. Kolejne porównanie skuteczności IFN- β przeprowadzili Panitch i wsp. (2002) w badaniu klinicznym EVIDENCE, którego wyniki opublikowano w 2002 r. To wieloośrodkowe prospektywne badanie z randomizacją, prowadzone metodą otwartej próby, objęło 677 pacjentów z NZSR leczonych w 56 ośrodkach w Kanadzie, Europie i Stanach Zjednoczonych. Badanie trwało 48 tygodni. Trzysta trzydzieści osiem osób otrzymywało IFN- β -1a domięśniowo w dawce 30 μg raz w tygodniu, a 339 leczono za pomocą IFN- β -1a podawanego podskórnie w dawce 44 μg trzy razy w tygodniu. Badanie to wykazało większą skuteczność IFN- β -1a podawanego podskórnie w większej dawce trzy razy w tygodniu nad IFN- β -1a podawanym domięśniowo w mniejszej dawce raz w tygodniu. Wskazywała na to liczba pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby zarówno w ciągu 24 tygodni (75% vs 63%, $p = 0,0005$), jak i 48 tygodni (56% vs 48%, $p = 0,023$). Także mniejsza liczba aktywnych zmian w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM) w 24. i w 48. tygodniu badania wskazywała na przewagę terapeutyczną IFN- β -1a podawanego podskórnie. Ze względu na krótki czas trwania badania trudno wyciągać wnioski na temat potencjalnych różnic pomiędzy preparatami w aspekcie opóźniania postępu choroby.

3. Wyniki badania INCOMIN zostały opublikowane przez Durellego i wsp. w 2002 r. W tym dwuletnim, wieloośrodkowym badaniu prospektywnym z randomizacją porównywano skuteczność trzech dostępnych na rynku farmaceutycznym preparatów IFN- β zarejestrowanych do leczenia NZSR. Dziewięćdziesięcioro dwoje pacjentów otrzymywało IFN- β -1a domięśniowo w dawce 30 μg raz w tygodniu albo IFN- β -1a podskórnie

- w dawce 22 μg 3 razy w tygodniu lub 44 μg również 3 razy w tygodniu. Druga grupa pacjentów, licząca 96 osób, otrzymywała IFN- β -1b podskórnie w dawce 250 μg co drugi dzień. Badanie wykazało przewagę IFN- β -1b – po 2 latach badania rzuty nie wystąpiły u 51% osób leczonych IFN- β -1b oraz u 36% leczonych IFN- β -1a ($p = 0,03$). Również wyniki badań za pomocą RM wykonywanych u pacjentów korespondowały z danymi klinicznymi – 55% chorych leczonych IFN- β -1b nie miało nowych zmian w obrazach T2-zależnych, podczas gdy u chorych leczonych IFN- β -1a nie występowały one w 26% przypadków ($p < 0,001$). Na wynik badania może mieć wpływ nie tylko fakt, że badanie nie było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, ale również to, że w grupie leczonej IFN- β -1a chorzy byli starsi w momencie rozpoznania oraz mieli pierwotnie więcej zmian w obrazach T2-zależnych.
4. Badanie, które objęło 313 pacjentów nie tylko z nawracająco-zwalniającą, lecz także z wtórnie postępującą postacią SR, przeprowadzone zostało przez Romero-López i wsp. (2003) na obszarze hiszpańskiej prowincji Galicja. Interferon β -1b podawany podskórnie otrzymywało 52,4%, IFN- β -1a podawany domięśniowo – 26%, natomiast IFN- β -1a podawany podskórnie – 21,6% chorych. Wskaźnik rzutów zmniejszył się o 73,3% u pacjentów leczonych IFN- β -1a podawanym domięśniowo, o 68,8% u otrzymujących IFN- β -1b podskórnie oraz o 35,7% u chorych, którym podawano podskórnie IFN- β -1a. Pacjenci z postacią wtórnie postępującą byli leczeni jedynie IFN- β -1b podawanym podskórnie, który spowodował zmniejszenie wskaźnika rzutów o 50%. Podczas leczenia rzuty nie występowały u 60,5% chorych leczonych IFN- β -1a podawanym domięśniowo, u 54,5% leczonych IFN- β -1a podawanym podskórnie oraz u 33% leczonych IFN- β -1b podawanym podskórnie. Pomimo wyżej wymienionych różnic w częstości występowania rzutów, autorzy we wnioskach podkreślali jedynie korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IFN- β w codziennej praktyce, zmniejszenie rzutów choroby oraz fakt, że IFN- β są dobrze tolerowane przez chorych. Wyniki badania zostały opublikowane w 2003 r.
 5. Również w 2003 r. Trojano i wsp. opublikowali wyniki dużego, obejmującego aż 1033 chorych, niezależnego badania post-marketingowego, w którym uczestniczyło 15 ośrodków z południowych Włoch. Chorzy otrzymywali IFN- β -1b podskórnie w dawce 250 μg co drugi dzień, IFN- β -1a domięśniowo w dawce 30 μg raz w tygodniu oraz IFN- β -1a podskórnie w dawce 22 μg trzy razy w tygodniu. Oceniano różnice między tymi trzema preparatami w ciągu 12 miesięcy, natomiast w ciągu 24 miesięcy jedynie między IFN- β -1b podawanym podskórnie i IFN- β -1a podawanym domięśniowo. Nie było istotnych statystycznie różnic w liczbie pacjentów, u których nie występowały rzuty choroby zarówno po 12 miesiącach, jak i po 24 miesiącach ($p = 0,1$). Wszystkie preparaty wykazywały znamienne wpływy na wskaźnik rzutów po 12 i 24 miesiącach ($p < 0,001$), brakowało jednak istotnych różnic pomiędzy preparatami ($p = 0,2$). Interferon β -1b powodował natomiast większą częstość występowania objawów ubocznych niż IFN- β -1a w pierwszym roku badania. Z tego powodu również większy odsetek pacjentów leczonych IFN- β -1b rezygnował z leczenia w ciągu 2 lat (10% vs 5%).
 6. Rok 2003 zaowocował opublikowaniem przez Milanese i wsp. trzeciego badania porównawczego, które objęło swoim zasięgiem północną część Włoch. Badanie, w którym uczestniczyło 65 ośrodków, porównywało działanie IFN- β u chorych na NZSR – 834 pacjentów leczonych było IFN- β -1b podskórnie w dawce 250 μg co drugi dzień, a 647 otrzymywało IFN- β -1a podskórnie w dawce 30 μg raz w tygodniu. Badanie nie wykazało istotnych różnic w działaniu obydwu IFN. Roczny wskaźnik rzutów zmniejszył się o 65% w grupie chorych leczonych IFN- β -1b oraz o 55% w grupie chorych leczonych IFN- β -1a. Grupy badane nie różniły się również istotnie pod względem odsetków pacjentów, u których nie występowały rzuty choroby podczas okresu badanego, ani pacjentów, u których wystąpiła poprawa lub pogorszenie stanu neurologicznego. Większa liczba pacjentów przerwała terapię z powodu objawów ubocznych w grupie chorych leczonych IFN- β -1b (41,1%) niż w grupie leczonej IFN- β -1a (15,3%).
 7. W 2005 r. Haas i Firzlaff opublikowali wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego metodą otwartej próby, porównującego skuteczność trzech dostępnych na rynku farmaceutycznym interferonów (IFN- β -1a był podawany podskórnie w dawce 22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) oraz octanu glatirameru u 308 chorych na

- NZSR. Pomędzy grupami pacjentów leczonych poszczególnymi interferonami nie było znaczących różnic w zmniejszeniu wskaźnika rzutów, ale redukcja ta była zdecydowanie większa u chorych leczonych octanem glatirameru. Również mniejsza liczba pacjentów przerwała leczenie w grupie, w której podawano octan glatirameru, niż w grupie leczonej IFN- β z powodu występowania objawów ubocznych.
8. Grupa badaczy duńskich pod kierunkiem Koch-Henriksen (Koch-Henriksen i wsp. 2006) opublikowała w 2006 r. wyniki badania, w którym porównywała skuteczność IFN- β -1a podawanego podskórnie raz w tygodniu w dawce 22 μ g i IFN- β -1b podawanego podskórnie co drugi dzień w dawce 250 μ g. Było to wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją o charakterze prospektywnym. Trwało 2 lata i objęło grupę 301 (143 vs 158) pacjentów z NZSR. Oba interferony okazały się w tym badaniu tak samo skuteczne zarówno pod względem rocznego wskaźnika rzutów, czasu, jaki upływał do pierwszego rzutu, jak i czasu do wystąpienia trwałego postępu niepełnosprawności.
 9. Również w 2006 r. w *Acta Neurologica Scandinavica* ukazały się wyniki badania Patti i wsp. (2006), w którym porównywano skuteczność IFN- β -1a podawanego domięśniowo w dawce 30 μ g raz na tydzień (62 chorych) oraz IFN- β -1b podawanego podskórnie w dawce 250 μ g co drugi dzień (64 chorych). Nie znaleziono znamiennej statystycznie różnicy w wartości wskaźnika rzutów ($p = 0,43$) ani w średniej punktacji EDSS ($p = 0,47$) po 6-letnim okresie trwania badania. Tak więc wyniki badania wskazywały na porównywalną skuteczność obu preparatów.
 10. W kolejnym numerze *Acta Neurologica Scandinavica* z 2006 r. ukazała się praca Etemadifara i wsp. (2006) porównująca działanie trzech dostępnych na rynku preparatów interferonu i sugerująca najsłabszy efekt terapeutyczny podawanego domięśniowo IFN- β -1a. Pomimo dobrej oceny metodologicznej tej publikacji przez Nikfara i wsp., budzi ona wątpliwości co do swojej wartości ze względu na bardzo małe grupy chorych – po 30 pacjentów w każdym ramieniu badania.
 11. W 2006 r. Rio i wsp. (2006) opublikowali wyniki jednoośrodkowego badania obserwacyjnego porównującego skuteczność trzech dostępnych preparatów interferonów. Badanie objęło 469 chorych na NZSR obserwowanych przez co najmniej 2 lata. Wyniki przemawiały za porównywalną skutecznością wszystkich trzech preparatów – IFN- β -1b podawany podskórnie zmniejszał wskaźnik rzutów o 70%, IFN- β -1a podawany domięśniowo o 64%, a IFN- β -1a podawany podskórnie o 74%. Trwały postęp niepełnosprawności po 2 i 4 latach obserwowano u 11% i 24% pacjentów leczonych IFN- β -1b podawanym podskórnie, 17% i 23% leczonych IFN- β -1a podawanym domięśniowo oraz 19% i 35% wśród leczonych IFN- β -1a podawanym podskórnie. W żadnej z leczonych grup nie obserwowano poważniejszych objawów ubocznych.
 12. Największym dotąd badaniem porównującym skuteczność IFN- β było retrospektywne badanie *Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS)* przeprowadzone przez Limmrotha i wsp. (2007), oceniające 4754 pacjentów w 510 ośrodkach badawczych w Niemczech, Austrii i Szwajcarii. Pacjenci byli leczeni przez ponad 2 lata i otrzymywali alternatywnie – IFN- β -1a domięśniowo w dawce 30 μ g raz w tygodniu, IFN- β -1a podskórnie w dawce 22 μ g lub 44 μ g 3 razy w tygodniu albo IFN- β -1b podskórnie w dawce 250 μ g co drugi dzień. W badaniu QUASIMS nie wykazano istotnych różnic w skuteczności między poszczególnymi preparatami. Wyniki nie różniły się w sposób istotny we wszystkich parametrach badania: zmianie punktacji w skali EDSS po roku i 2 latach od rozpoczęcia badania, liczbie pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby, rocznym wskaźniku rzutów oraz w liczbie pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty choroby. Interferony okazały się skuteczniejsze u pacjentów, u których stanowiły one pierwszy lek modyfikujący naturalny przebieg choroby. Wyniki badania opublikowano w 2007 r. (Limmroth i wsp. 2007).
 13. W 2008 r. Minagar i wsp. opublikowali wyniki badania PROOF oceniającego porównawczo skuteczność i tolerancję IFN- β -1a podawanego domięśniowo w dawce 30 μ g raz w tygodniu (69 pacjentów) oraz IFN- β -1a podawanego podskórnie w dawce 44 μ g 3 razy w tygodniu (67 pacjentów). W badaniu wykorzystano dane retrospektywne z 12–24 miesięcy oraz prospektywne z 6 miesięcy. Nie obserwowano różnic skuteczności pomiędzy preparatami, co oceniano pro-

gresją w skali EDSS, rocznym wskaźnikiem rzutów oraz wybranymi parametrami badania za pomocą RM.

Wnioski z badań klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby

Przedstawione wyniki badań IV fazy potwierdziły skuteczność terapii IFN- β w NZSR; wykazały znaczące zmniejszenie aktywności klinicznej choroby, podobnie jak badania kliniczne, które stały się podstawą rejestracji różnych preparatów IFN- β . Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że wyniki większości z tych badań nie wykazały istnienia istotnych różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami IFN- β . Podobny pogląd prezentuje również Limmroth, który w swojej pracy poglądowej wnikliwie omawia 11 spośród prezentowanych tu 13 badań (Limmroth i wsp. 2011). Obiektywnej krytyce należy oczywiście poddać aspekty metodologiczne badań obserwacyjnych IV fazy, takie jak krótki czas trwania, często brak ślepej próby oraz, widoczny w niektórych badaniach, brak równowagi w aspekcie parametrów demograficznych, co może powodować błąd selekcji (*selection bias*) przy doborze pacjentów do badania klinicznego. Innymi parametrami mogącymi mieć bardzo ważny wpływ na wyniki są początkowy stan kliniczny chorych czy liczba zmian w badaniu RM na początku badania. Bez wątplenia również ważnymi parametrami wpływającymi na jakość badań porównawczych są różnice pomiędzy preparatami, takie jak różne dawki leku, częstość podawania preparatu oraz droga podania. Innym czynnikiem utrudniającym interpretację wyników jest niejasnego pochodzenia zjawisko polegające na wyraźniejszym zmniejszeniu wskaźnika rzutów w badaniach IV fazy niż w badaniach III fazy, mogące wręcz podwajać efekt terapeutyczny (Limmroth i wsp. 2011). Nie bez znaczenia mogą być również różnice etniczne pomiędzy populacjami chorych uczestniczącymi w badaniach. Przykładem może być bardzo dobra skuteczność IFN- β -1b podawanego podskórnie w populacji pacjentów japońskich, u których dominuje odmiana kliniczna SR z zajęciem rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (Saida i wsp. 2005). Należy wspomnieć także o bardzo powolnym i często zróżnicowanym przebiegu naturalnym samej choroby, co przy krótkim czasie trwania badań klinicznych może w znacznym stopniu utrudniać ich interpretację. Trzeba również pamiętać, że termin SR obejmuje nadal najprawdopodobniej niejedno-

rodną pod względem immunopatogenezy grupę chorób, czego najlepszym przykładem jest wyodrębnienie choroby Devica jako samodzielnej jednostki chorobowej.

Pomimo wszystkich tych metodologicznych zastrzeżeń do badań klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby, można przeprowadzić ich obiektywną ocenę metodą metaanalizy. Podjęli się jej w swojej pracy Nikfar i wsp. (2010), wybierając ze względów metodologicznych 6 z 13 omówionych powyżej badań. Cztery z tych sześciu zostały zakwalifikowane jako badania kliniczne, z czego tylko jedno otrzymało pozytywną ocenę w skali Jadada (> 3), świadcząca o dobrej jakości metodologicznej. Pozostałe badania zostały zakwalifikowane jako obserwacyjne badania kohortowe. Badacze posłużyli się w metaanalizie parametrem wskaźnika rzutów i potwierdzili ogólny wniosek wynikający z większości badań prowadzonych metodą otwartej próby, mówiący o braku znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami IFN- β .

Podsumowanie

Pomimo pewnych zastrzeżeń metodologicznych, które można mieć do przeprowadzonych badań obserwacyjnych porównujących skuteczność różnych preparatów IFN- β , należy stwierdzić, że objęły one swoim zasięgiem znaczącą populację chorych i trwały wiele lat. Analizując wyniki tych badań, również metodą metaanalizy, można wyciągnąć wniosek, że nie ma obecnie danych wskazujących na istotne różnice w skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami IFN- β . Dokonując wyboru terapii, należy zatem kierować się indywidualną odpowiedzią kliniczną chorego na zastosowany lek, tolerancją, sposobem podawania leku, stosowaniem się przez chorego do zaleceń oraz kosztami terapii. Należy również pamiętać o możliwej jak najwcześniejszym podejmowaniu terapii, co ma niewątpliwie pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby.

Piśmiennictwo

1. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.
2. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 283-287.
3. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple Sclerosis Registry in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 113-119.

4. Haas J, Firzla M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments – a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol* 2005; 12: 425-431.
5. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, et al. A prospective, open label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaferon), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler* 2001; 7: 349-353.
6. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of 2 interferon-beta treatments in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056-1060.
7. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 443-452.
8. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, et al.; QUASIMS Study Group. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 67-77.
9. Limmroth V, Putzki N, Kachuck J. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 281-296.
10. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, et al. A post-marketing study on interferon b 1b and 1a treatment in relapsing–remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1689-1692.
11. Minagar A, Murray TJ; PROOF Study Investigators. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1049-1055.
12. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis; comparison of different formulations. *Int J Pharmacol* 2010; 6: 638-644.
13. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
14. Patti F, Pappalardo A, Florio C, et al. Effects of interferon beta-1a and 1-b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 241-247.
15. Río J, Tintoré M, Nos C, et al. Interferon beta in relapsing–remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol* 2006; 252: 795-800.
16. Romero-López J, Seijo-Martinez M, Del Campo V, et al. Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia. *Rev Neurol* 2003; 37: 1001-1004.
17. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al.; Interferon Beta-1b Multiple Sclerosis Study Group of Japan. Interferon β -1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64: 621-630.
18. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D, et al. Interferon beta in relapsing–remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler* 2003; 9: 451-457.

Komentarz/Comment

Komentarz do artykułu „Skuteczność różnych preparatów interferonu beta w stwardnieniu rozsianym. Przegląd otwartych badań porównawczych”

Zdzisław Maciejek

Klinika Neurologiczna, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zdzisław Maciejek
Klinika Neurologiczna
10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ
w Bydgoszczy
ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz
e-mail: z.maciejek@wp.pl

W przedstawionym opracowaniu na temat skuteczności różnych preparatów interferonu β (IFN- β) w stwardnieniu rozsianym (SR) autor

wnioskuje, że obecnie brakuje danych co do istotnych różnic efektywności różnych rodzajów IFN- β . Jest to ogólnie przyjęty pogląd, chociaż

dokonując wyboru leku, należy brać pod uwagę nie tylko tolerancję i sposób podawania, lecz także adherencję leczenia immunomodulującego (DMD). W erze wolnego dostępu do DMD decyzja o włączeniu do leczenia zależy od przebiegu choroby, jej stabilizacji, lęku przed ukłuciem igłą, planowanego zajścia w ciążę, względów osobistych bądź religijnych (Shirani i wsp. 2012). Wydłużenie czasu podawania leku zacierają różnice w skuteczności leczenia poszczególnymi preparatami IFN- β . W przypadku chorych z zaawansowaną niepełnosprawnością lub stopniem inwalidztwa, a więc z narastaniem procesu zwyrodnieniowego (uszkodzenia aksonalnego), maleje skuteczność działania DMD (Shirani i wsp. 2012). Uszkodzenie aksonów nieodwracalnie prowadzi do utraty przewodzenia impulsów nerwowych, ponieważ nie wykazano zjawiska regeneracji aksonów w ośrodkowym układzie nerwowym. U znacznej liczby chorych leczonych IFN- β dochodzi do utrwalonej produkcji przeciwciał neutralizujących (NAbs), które zmniejszają korzystny efekt kliniczny. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych najrzadsze występowanie NAbs stwierdzono u osób leczonych Avonexem (2–6%), w większym odsetku u chorych otrzymujących Betaferon (22–32%) i Rebif (19–25%) (Deisenhammer 2009; Soelberg Sorensen i wsp. 2003; Kappos i wsp. 2005; Panitch i wsp. 2002; Bertolotto i wsp. 2002). Stąd wynika potrzeba opracowania powszechnie dostępnego testu określającego poziom NAbs po 12 i 24 miesiącach leczenia w celu ewentualnej zmiany leku (Deisenhammer 2009; Soelberg Sorensen i wsp. 2003; Kappos i wsp. 2005).

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wykazują, że IFN- β może mieć istotne korzystne działanie w leczeniu postaci nawracająco-zwalniającej SR. Ogólnie ujmując, jest bezpieczny w stosowaniu i dobrze tolerowany przez chorych. Dotychczas stosowane kryteria oceny skuteczności leczenia różnią się w poszczególnych próbach klinicznych. Najczęściej obejmowały one roczny wskaźnik rzutów choroby, utrwaloną progresję niepełnosprawności po 3 i 6 miesiącach, liczbę i objętość zmian w obrazach T1- i T2-zależnych rezonansu magnetycznego (RM) z uwzględnieniem ich zmniejszenia w czasie leczenia oraz liczbę i objętość zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie, a także progresję zaniku mózgu (Clanet i wsp. 2002; Kappos i Clanet 2002; Vartanian 2003; Durelli i wsp. 2002). Różnice metodologiczne badań klinicznych nie pozwalają na obiektywizację oceny skuteczności leczenia różnymi preparatami

IFN- β . Taka ocena staje się możliwa przy uwzględnieniu tylko niektórych parametrów klinicznych w czasie kilkuletniej obserwacji. Szereg badań dwu- i sześciolletnich nie potwierdza zależności skuteczności leczenia od dawki IFN- β (Shirani i wsp. 2012; Clanet i wsp. 2002; Kappos i Clanet 2002; Goelz i wsp. 2002). Badania porównawcze skuteczności dwóch różnych dawek IFN- β -1a (Avonex) (30 μ g w porównaniu z 60 μ g) podawanego raz w tygodniu domięśniowo wykazały podobną skuteczność kliniczną, a istniejące różnice zależały od poziomu NAbs w surowicy. W przypadku Avonexu wynosił on dla dawki 30 μ g 2,3%, 60 μ g – 5,8%, a przy stosowaniu IFN- β -1b (Betaferon) w dawce 250 μ g co drugi dzień podskórnie od 45% do 47% w ciągu 2-letniego leczenia i IFN- β -1a (Rebif: 22–44 μ g) 3 razy tygodniowo podskórnie od 12,5% do 23,8% w ciągu 2-letniego leczenia (Clanet i wsp. 2002; Kappos i Clanet 2002). Zatem wzrost utrwalonej obecności NAbs w surowicy wraz ze zwiększaniem dawki IFN- β -1b może być przyczyną zmniejszenia efektywności leczenia (Kappos i Clanet 2002). W przeprowadzonej analizie skuteczności zależnej od dawki 4-letniego leczenia IFN- β -1a w postaci nawracająco-zwalniającej SR w Europie (Avonex *vs* Rebif – PRIMs-4) wykazano podobną skuteczność różnych dawek obu preparatów, biorąc pod uwagę odsetek chorych wolnych od rzutów, wskaźnik rzutów oraz istotną różnicę występowania NAbs (Avonex 30 μ g – 2,3%, 60 μ g – 5,8%; Rebif 66 μ g – 29,6%, 132 μ g – 19,2%) (Kappos i Clanet 2002). Istotnym wyjaśnieniem braku różnic w skuteczności leczenia nawracająco-zwalniającego SR wynikających z różnych dawek jest ocena wpływu powtarzanego wstrzyknięcia IFN- β na zachowanie się odpowiedzi komórkowej. Aktywność biologiczna IFN- β zależy od wiązania z receptorem dla IFN, przetworzenia sygnału oraz transkrypcji specyficznych genów. Zwiększanie dawki IFN- β zmniejsza liczbę wolnych receptorów IFN-zależnych oraz hamuje odpowiedź w stosunku do kolejnej dawki leku przez następne 5 dni. A zatem wzrost częstości podawania IFN- β może skutkować brakiem efektywności odpowiedzi biologicznej (Goelz i wsp. 2002).

W próbie EVIDENCE wydłużenie czasu obserwacji z 24 do 48 tygodni spowodowało istotne zmniejszenie liczby pacjentów wolnych od aktywności choroby leczonych IFN- β -1a 3 razy w tygodniu (Rebif) z 75% do 55%, a otrzymujących Avonex raz w tygodniu z 63% do 48% (Panitch i wsp. 2002; Vartanian 2003).

Biorąc pod uwagę indywidualny przebieg choroby u każdego z badanych, bardziej właściwa byłaby ocena skuteczności po 12 i 24 miesiącach leczenia.

Głównym zastrzeżeniem do badania INCOMIN jest natomiast dość istotna różnica radiologiczna w ocenie wyników RM między porównywanymi grupami (wiek i większa liczba ognisk w obrazach T2-zależnych RM u chorych otrzymujących IFN- β -1a raz w tygodniu domięśniowo) (Durelli i wsp. 2002). Z dotychczasowych obserwacji wynika, że chorzy z większą liczbą ognisk w obrazach T2-zależnych RM na początku zachorowania mają cięższy przebieg choroby, szybciej osiągają 6. stopień w skali niewydolności ruchowej EDSS Kurtzkiego (Shirani i wsp. 2012).

W cytowanym przez autora największym badaniu porównującym skuteczność IFN- β i octanu glatirameru (QUASIMS) nie wykazano istotnych różnic w ocenie poszczególnych preparatów – wymaga to szerszej analizy uzyskanych wyników. Analizie poddano 4754 chorych, z tego 83,9% otrzymywało IFN- β jako terapię początkową, a 13,9% jako odroczone. Badanie QUASIMS przeprowadzono w 510 ośrodkach w Niemczech, Austrii i Szwajcarii z wyszczególnieniem różnych rodzajów leków i dawek (Avonex raz w tygodniu w dawce 30 μ g domięśniowo, Betaferon co drugi dzień w dawce 250 μ g podskórnie, Rebif w dawce 22 μ g lub 44 μ g 3 razy w tygodniu podskórnie) w ciągu 2 lat. Odsetek chorych wolnych od progresji choroby był największy w grupie leczonej Avonexem, stosowanym zarówno jako leczenie początkowe, jak i odroczone (Limmroth i wsp. 2007).

W badaniach własnych także dokonano analizy przebiegu choroby oraz zmian w obrazie RM mózgu i szyjnego odcinka rdzenia kręgowego u 118 chorych na nawracająco-zwalniającą postać SR leczonych przez 2 lata IFN- β lub octanem glatirameru. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że oceniane leki działają podobnie na zmniejszanie progresji choroby, a korzystny wpływ leczenia DMD obserwowano szczególnie w drugim roku kuracji (Wawrzyniak i Maciejek 2010).

W leczeniu DMD stosowanym przez wiele lat (tak długo, jak jest skuteczne) istotne znaczenie ma adherencja. Adherencja w leczeniu to według definicji WHO akceptacja reguł zalecanej terapii, pozwalająca osiągnąć korzyści wynikające z jej zastosowania. Przeprowadzono szereg badań oceniających adherencję leczenia SR za pomocą DMD. W opracowaniu wielo-

ośrodkowym Devonshire i wsp. z 2011 r. omówiono adherencję DMD w nawracająco-zwalniającej postaci SR z uwzględnieniem oceny jakości życia, poziomu funkcji poznawczych i depresji. Badania adherencji przeprowadzono w grupie 2566 chorych w 173 ośrodkach w 22 krajach świata (Devonshire i wsp. 2011). Ogółem 75% badanych wykazywało adherencję do zaleconego leczenia. Najwyższy wskaźnik adherencji dotyczył Avonexu – 85%. Chorzy otrzymujący Rebif w dawce 22 μ g wykazywali większą adherencję leczenia (78%) niż chorzy otrzymujący Rebif w dawce 44 μ g (73%). W przypadku Betaferonu adherencja wynosiła 70%, a Copaxone – 66%. Wśród przyczyn braku adherencji najczęściej występowało zapomnienie o wstrzyknięciu (50,2%); mniejsze znaczenie miały takie czynniki związane ze wstrzyknięciem (32%), jak zmęczenie częstotliwością wstrzyknięć, ból w miejscu wkłucia i reakcje skórne. Pozostałe czynniki to męczliwość, objawy grypopodobne i bóle głowy. Zapominanie o wstrzyknięciu najrzadziej występowało w grupie otrzymującej Avonex (28,9%); w pozostałych grupach: Rebif (22 μ g) – 67,3%, Rebif (44 μ g) – 49,6%, Betaferon 57%, Copaxone – 57,8%. Wyższy stopień adherencji dotyczył chorych z krótszym czasem trwania choroby (średnio 6 lat) i krócej leczonych DMD (średnio 30 miesięcy). Wśród chorych akceptujących zasady leczenia większość korzystała ze specjalistycznych ośrodków leczenia SR i klinik uniwersyteckich oraz monitorowania przez lekarza i pielęgniarkę (Devonshire i wsp. 2011).

Reasumując – wyniki cytowanych prac wieloośrodkowych potwierdzają zbliżoną skuteczność kliniczną stosowanych IFN- β . Leki te powinny być stosowane tak długo, jak długo są skuteczne, pod kontrolą ośrodków doświadczonych w leczeniu SR.

Piśmiennictwo

1. Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. Differential effects of three interferons betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 148-153.
2. Clanet M, Radue FW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507-1517.
3. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon β and other immunological treatments for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2009; 23: 379-396.
4. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients

- with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 69-77.
5. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta 1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicenter study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.
 6. Goelz SE, Dupont SA, Goyal J, et al. Repeated treatment with interferon beta-1a in vitro results in the attenuation of cellular responsiveness. *Neurology* 2002; 58 (supl. 3): A446.
 7. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40-47.
 8. Kappos L, Clanet M. Sustained efficacy of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: 4-year results from the European Dose-Comparison Study. *Neurology* 2002; 58 (supl. 3): A446.
 9. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS). A comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 66-67.
 10. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment in MS: the EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-1506.
 11. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308: 247-256.
 12. Soelberg Sorensen P, Ross Ch, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184-1191.
 13. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Therapeutics* 2003; 25: 105-118.
 14. Wawrzyniak S, Maciejek Z. Analiza przebiegu choroby oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia szynowego u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych interferonem beta, octanem glatirameru. *Aktualn Neurol* 2010; 10: 134-144.