

A klinikai kimenetel alakulása 16 évvel az interferon-béta-1b-vel végzett vizsgálat után

CSÉPÁNY Tünde

A sclerosis multiplex életre szóló, krónikus, heterogén betegség, progresszióját számos tényező befolyásolja. Egyes adatok szerint a relapsusok hatása a klinikai progresszióra mérhető és tartós. Az immunmoduláló kezelés célja a relapsusok kialakulásáért felelős gyulladás csökkentése, hosszabb távon ezáltal a progresszió megelőzése. Nem kivitelezhető évtizedekig tartó, kontrollcsoportos vizsgálatok a költségek miatt. A többnyire két évig tartó, a készítmények hatását igazoló kontrollcsoportos vizsgálatok eredményei rövid távon bizonyítják, hogy a kezelés mérsékli a központi idegrendszerben zajló fokális gyulladás klinikailag vagy MR-vizsgálatokkal mérhető tüneteit, de nem lehet pontosan értékelni a kezelés hatását a betegség hosszú távú kimenetelére, a rokkantság alakulására, a relapsussal-remisszióval (RR) jellemezhető kórforma szekunder progresszív (SP) formává alakulását. A közlemény az INF- β -1b-kezelés harmadik fázisú, a gyógyszer regisztrációjához szükséges mérföldkő jelentőségű vizsgálat 16 éves követéses szakaszának a retrospektív eredményeit ismerteti.

A sclerosis multiplexben szenvedő betegek a tünetek kezdetétől átlagosan 30-40 éves túlélésre számíthatnak. A betegség hosszú távú hatásait szociális, gazdasági és orvosi tényezők is befolyásolják. Lehetetlen pontosan felbecsülni és megjósolni a betegség lefolyását módosító szerek (disease-modifying drugs, DMDs) hatásait. Nehézséget jelent a vak próba és a véletlen besorolás fenntartása, továbbá az idő közben kezelést abbahagyó betegek állapotának az alakulása.

Az interferon- β -1b-t a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexes (SM) betegek kezelésére hagyták jóvá. Az interferon- β -1b szignifikánsan csökkentette a relapsusrátát (a relapsusráta az egy év alatt egy betegre számított relapsusok átlagát jelöli), de csak a 8 MIU (millió nemzetközi egység, 250 μ g) dózisban ($p=0,0001$), azaz az exacerbatiók száma 34%-kal csökkent a placeboval kezelt csoportéhoz viszonyítva a második év végén. A követés utáni végső analízis szerint a kezelt csoportban a relapsusráta egyharmaddal kisebb volt a kezelés harmadik, negyedik és ötödik évében is a placebohoz hasonlítva. A betegeknek a későbbiekben lehetőségük volt folytatni a kezelést IFN- β -1b-vel vagy más kezelést, például IFN- β -1a-t (intramuscularisan), glati-

ramer acetátot (GA), mitoxantront, IFN- β -1a-t (subcutan) és egy beteg esetében natalizumabot kapni. Az alkalmazott terápiákat a kezelőorvos választotta ki.

A 16 éves követéses vizsgálat célja az volt, hogy kiderítsék, van-e különbség a klinikai kimenetelben hosszú távon a véletlen besorolás szerinti betegcsoportok között, illetve a később más terápiában részesültek, továbbá a kezelést abbahagyók között.

Betegek és módszerek

A vizsgálatot 11 klinikai centrumban végezték az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában. Az eredményeket 1993-ban és 1995-ben közzétették. 2005. január és 2005. október között a klinikai centrumok felvették a kapcsolatot azzal a 372 beteggel, akik részt vettek az eredeti vizsgálatban. A 16 éves követéses vizsgálatba beleegyező betegek háromnapos átvizsgáláson estek át.

Az eredeti vizsgálatban véletlen besorolás szerint 123 beteg placebo, 125 beteg 50 μ g IFN- β -1b-t, 124 beteg pedig 250 μ g IFN- β -1b-t kapott subcutan, minden második nap, 104 héten át. A vizsgálatot további 12 hónapig bővítették a kettős vak kezelés értékelésére, és egy részük maradt még öt évig a vizsgálatban (1993. októberben a törzskönyvezett Betaferon/Betaferon kereskedelmileg beszerezhetővé vált).

Elsődleges megfigyelés

A betegség és a halálozás vizsgálata

Szisztematikusan összegyűjtötték a haláleseteket (minden egyes elhunyt beteget, beleértve azokat is, akiknek a halála időpontja nem volt pontosan ismert, feljegyezték a kezelési csoportban) és az egyéni gyógykezeléseket.

A kezelés haszna hosszú távon

A kezelés hatásának értékeléséhez mérték a fogyatékoság alakulását az *Expanded Disability Status Scale*

Kivonat ismertetés: Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS, Bogumil T, Beckmann K, Wolf C, Koniczny A; Investigators of the 16-year Long-Term Follow-Up Study. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFN β -1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8):907-12.

(EDSS), illetve a *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) alapján. A betegség késői, másodlagos progresszív fázisa kialakulásának kritériumát – nem a relapsusoknak tulajdonítható – fokozódó rokkantság tartós (több mint hat hónapon keresztül) fennállásával jellemezték. Az EDSS-ben a 6 pontszám eléréséig eltelt időt (intermittáló és egyoldalú segítséget igénylő állapot, 100 métert bottal meg tud tenni) és a relapsusrátát retrospektív adatokból nyerték. Az MR- és kognitív vizsgálatok eredményeit később közlik.

Alcsoport-analízis

A hosszú távú követésben részt vett betegeket három alcsoportra osztották a 16 év alatt alkalmazott 250 µg-os IFN-β-1b-kezelés időtartama alapján. Az első csoportba tartoztak azok, akik a kezelési idő 10%-ánál rövidebb ideig (limitált expozíció), a második csoportba, akik a kezelési idő 10-79%-ában, a harmadik csoportba pedig azok, akik a terápiás idő 80%-ában vagy annál hosszabb ideig kapták az IFN-β-1b-kezelést (folyamatos nagy dózisu kezelés kezdettől).

Eredmények

Követett betegcsoport

Az eredeti vizsgálatban részt vevő 372 betegből 328-at azonosítottak (88,2%), közülük 293 beteg maradt életben (89,3%) és 35-en haltak meg (10,7%). A 35 elhalálozott beteg közül hét esetet tudtak részletesen elemezni. Kétszázhatvan betegről (372 beteg, 69,9%) állt rendelkezésre a kórtörténet és az EDSS-pontszám, 192 betegről az MR-vizsgálat, illetve 179 betegről kognitív értékelés eredménye.

Az eredeti vizsgálatban kezelés szerint csoportosított betegek és a kezelés tartama szerinti alcsoportok között nem volt különbség a nemek megoszlásában, életkorban, a betegség kezdetekor az életkorban, a betegség tartamában, a betegség klinikai és MR-aktivitásában, a rokkantságban.

A terápia időtartama

A betegek többsége (59,2%) egyféle terápiában részesült, 25,4%-uk kétféle, 10,4%-uk háromféle és 3,8%-uk négyféle kezelést kapott a sclerosis multiplex miatt.

A kezelés ideje különböző volt. A 260 vizsgált betegből 40 (15,4%) részesült hat hónapnál rövidebb ideig tartó SM-specifikus terápiában az eredeti vizsgálat lezárása után. A kezelés átlagos hosszúsága 7,9 év volt. Hosszú kezelésben (12,8 év) 28-an (10,8%) maradtak. A betegek nagy része (85,8%) a 16 év alatt különböző ideig (második alcsoport) kapta a 250 µg-os

IFN-β-1b-terápiát. Kevesebb GA-val kezelt beteg és több azathioprinttel kezelt beteg volt a placebocsoportban, mint az interferonnal kezelt csoportban. Az IFN-β-1a-val és -1b-vel kezelt betegek aránya a placebocsoportban és az interferon-β-1b-kezelési csoportokban hasonló volt.

Halálozás

A 109 fős placebocsoportból 20-an (18,3%), az 50 µg dózissal kezelték között a 108-ból kilencen (8,3%) és a 250 µg-mal kezelt csoportból a 111-ből hatan (5,4%) haltak meg. A halálesetek nagy része több mint 10 évvel a vizsgálat után, és több mint 20 évvel az első tünetek jelentkezését követően történt. A becslések szerint úgy tűnik, hogy interferon-β-1b-kezeléssel nagyobb az esély a túlélésre a placebocsoportéhoz képest ($p=0,0443$ és $p=0,0029$). A betegség első tünetét követően átlagosan nyolc évvel kezdték a kezelést.

Progresszióhoz kapcsolódó eredmények

A vizsgálatban a véletlen besorolás szerinti csoportosításban az EDSS 6 pontszámot 113 beteg érte el: 36-an a placebocsoportból (45,6%, 79 betegből), 33 beteg az 50 µg-mal kezelt (38,8%, 85 betegből) és 44 beteg a 250 µg INF-β-1-b-vel kezelt csoportból (45,8%, 96 betegből). A klinikai tünetek kezdetétől az EDSS 6 pontszámig eltelt idő átlaga a placebocsoportban 14,5 év, az 50 µg-mal kezelt csoportban 12,8 év és a 250 µg-mal kezelt csoportban pedig 16,1 év volt.

Az INF-β-1b-kezelés tartama alapján végzett elemzés adatait az 1. táblázatban összegeztük. Statisztikailag nem szignifikáns a különbség a kezelés tartama alapján végzett alcsoportokban az EDSS 6 pontszám elérésének a valószínűsége, az eléréséig eltelt idő, az SPSM-forma incidenciája és a diagnózistól az SPSM megjelenéséig eltelt idő szempontjából (11,4 év a <10%-os csoportban, 13,4 év a 10-79%-os csoportban és 13,8 év a ≥80%-os csoportban). A relapsusrata (kezelés előtt: 1,6-1,8) a vizsgálat alatt és után az eredeti besorolás szerinti csoportokat kétéves intervallumokban hosszú távon követve minden csoportban csökkent (hat év után a relatív kockázat 0,3-0,6).

Megbeszélés

A hosszú távú követés vizsgálat értéke

A vizsgálat alátámasztja az interferon-β-1b-készítmény biztonságosságát hosszú távon.

Az itt közölt eredmények a DMDs leghosszabb követés vizsgálatá közé tartoznak és mindezek mellett a legkomplettebb és legátfogóbb. A 16 évvel a vizsgálat kezdetétől számított végső értékelés több mint 4000 betegévet tartalmaz, amely átlagosan két évtizedet fed

1. TÁBLÁZAT

Az interferon- (IFN-) β -1b-kezelés hosszú távú, 16 éves követése során a betegek jellegzetességei és a rokkantság alakulása a kezelés időtartama alapján csoportosítva

	INF- β -1b-kezelés időtartama 16 éves követés során		
	Limitált (<10%)	Változó (10–79%)	Hosszú (\leq 80%)
Betegek száma (N)	70	162	28
Életkor a betegség kezdetekor [átlagév (SD)]	27,3 (7,2)	27,5 (6,8)	26,2 (6,5)
Életkor a vizsgálat kezdetekor [átlagév (SD)]	35,7 (7,9)	35,2 (7,2)	35,2 (6,9)
Kiindulási EDSS	2,95 (1,28)	2,85 (1,38)	2,96 (1,09)
Beválasztáskor EDSS \geq 3,0 (%)	54,3	51,9	57,1
Betegségtartam bevéasztáskor [átlagév (SD)]	8,38 (6,2)	7,70 (6,25)	8,97 (5,48)
Betegek EDSS \geq 6,0 [N (%)]	27 (38,6)	76 (46,9)	10 (35,7)
SPSM-betegek [N (%)]	24 (34,3)	72 (44,4)	8 (28,6)
Betegek EDSS \geq 3,0 [N (%)]	35 (50)	94 (58,0)	11 (39,3)
Átlagidő a kezdeti tünettől az EDSS \geq 6,0-ig (év)	12,4	14,95	20,10
Átlagidő kezdeti tünettől az SPSM EDSS \geq 6,0-ig (év)	14,25	16,60	18,80

EDSS: expanded disability status scale; SPSM: másodlagosan progresszív sclerosis multiplex

le a betegség kezdetétől, mivel a bevéasztáskor a betegség átlagos időtartama a klinikai tünetektől kezdve nyolc év volt.

Az eredmények szerint az interferon- β -1b folyamatos, hosszú távú adása mellett a fogyatékoságot – az EDSS 6 pontszámot – elérők incidenciája kisebb, illetve csökken a másodlagosan progresszív konverzió a limitált, rövid ideig alkalmazott kezeléssel szemben.

A hosszú távú követés vizsgálat korlátai

Párhuzamos kontrollcsoportok hiányában nehéz bizonyítani az IFN- β -1b-kezelés hosszú távú hatékonyságát. Bár a halálozás csökkent az IFN- β -1b-vel kezelt betegek esetében a placeboval szemben, de az ismert kórtörténetű, elhunyt betegek száma kicsi, és így nem lehet megerősíteni az interferonterápia túlélést javító hatását. Továbbá értelmezés kérdése, hogy azok a betegek, akik folyamatosan kapják a kezelést, pozitív szelekción estek át valószínűsíthetően jobb eredményeik vagy kevésbé agresszív betegségük miatt. Ezek az adatok nem feltétlenül utalnak a terápia hatásosságára.

Nehezíti a vizsgálatok értékelését a járulékos terápiák alkalmazása, amikor az eredményeket nem lehet kizárólag az interferonkezelésnek tulajdonítani.

Problémát jelentenek az ok-okozati viszony értékelésében a kezelőorvosok által alkalmazott terápiás változások, mint a methotrexat, cyclophosphamid, azathioprin, mitoxantron, intramuscularis és subcutan IFN- β -1a, illetve glatiramer acetát alkalmazása. Azok a betegek, akik nem vettek részt a követés vizsgálatban, kevésbé voltak jól a véletlen besorolásos fázis

alatt, mint azok, akik részt vettek a hosszú távú vizsgálatban. Nem vizsgálták, hogy a kezelés halasztása a placebo csoportban a besorolást követően az IFN- β -1b-kezeléssel szemben befolyásolta-e a rokkantság alakulását.

Összefoglalás

Az új készítmények megjelenésével bővül a sclerosis multiplex kezelése. Évente mintegy 180 új, immunmoduláns kezelésre szoruló beteg jelentkezik az SM-centrumokban. A kezelés választásakor a hatékonyság mellett nem elhanyagolható szempont a biztonságosság hosszú távon. A közleményben tárgyalt téma fontos, mert a III. fázisú vizsgálat 16 éves követése az immunmoduláló kezelések között a leghosszabb és mindezek mellett a legkomplettebb és legátfogóbb. Felkutatták az eredeti vizsgálatban részt vevő betegek 90%-át. Vizsgálták az SPSM kialakulását interferon- β -1b-kezelés mellett, amely alapvetően meghatározza a rokkantságot. Az SM-es betegek életkilátása öt-tíz évvel kevesebb, mint a nem beteg populáció tagjaié. A dán SM-regiszterben az SM vagy a betegség komplikációi a halálesetek több mint feléért felelősek. A közleményben közölt betegcsoportok halálozási adatai közötti különbség újszerű megfigyelés. Ha kimutatják, hogy a halálesetek összefüggést mutatnak a növekvő rokkantsággal, az előrevetíti az immunmoduláló kezelés további előnyét sclerosis multiplexben.

Az interferon- β -1b folyamatos, hosszú távú adása mellett csökken a másodlagosan progresszív konverzió.