

Imunomodulatoriai ir imunosupresantai išsėtinei sklerozei gydyti: tinklinė metaanalizė (apžvalga)

Filippini G,
Del Giovane C,
Vacchi L,
D'Amico R,
Di Pietrantonj C,
Beecher D,
Salanti G

Tai yra perspausdinta Cochrane apžvalga, parengta ir palaikoma *Cochrane Collaboration* ir paskelbta *The Cochrane Library* 2013, 6 tomas
<http://www.thecochranelibrary.com>

Imunomodulatoriai ir imunosupresantai išsėtinei sklerozei gydyti: tinklinė metaanalizė
Graziella Filippini¹, Cinzia Del Giovane², Laura Vacchi³, Roberto D'Amico²,
Carlo Di Pietrantonj⁴, Deirdre Beecher⁵, Georgia Salanti⁶

¹Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italija. ²Statistics Unit, Department of Clinical and Diagnostic Medicine and Public Health, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italija. ³Institute of Experimental Neurology (INSPE), Scientific Institute and University Ospedale San Raffaele, Milano, Italija. ⁴Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI - Cochrane Vaccines Field, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italija. ⁵Cochrane Injuries Group, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, JK. ⁶Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Graikija

Kontaktinis adresas: Graziella Filippini, Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, via Celoria, 11, Milano, 20133, Italija. gfilippini@istituto-besta.it.

Redaktorių grupė: Cochrane dauginės sklerozės ir retų centrinės nervų sistemos ligų grupė.
Publikacijos būklė ir data: nauja, paskelbta 2013 m. 6 tome.

Apžvalgos turinys peržvelgtas ir atnaujintas: 2012 m. vasario 10 d.

Citavimas: Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Imunomodulatoriai ir imunosupresantai išsėtinei sklerozei gydyti: tinklinė metaanalizė. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 6 tomas, straipsnio Nr. CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

SANTRAUKA

Pagrindimas

Yra įvairių terapinių išsėtinės sklerozės (IS) gydymo strategijų, įskaitant gydymą imunosupresantais, imunomodulatoriais ir monokloniniais antikūnais. Reliatyvus veiksmingumas, vartojant minėtus vaistinius preparatus atkryčių ar neįgalumo progresavimo profilaktikai, nėra aiškus, kadangi nedaug atlikta tiesioginių palyginamųjų tyrimų. Apibendrinant tiesioginio ir netiesioginio gydymo poveikio palyginimo rezultatus, galima gauti tikslesnių duomenų.

Tikslai

Nustatyti reliatyvų interferono γ -1b (IFN γ -1b) (Betaseron), interferono α -1a (IFN α -1a) (Rebif ir Avonex), gliatiramerio acetato, natalizumabo, mitoksantrono, metotrek-

sato, ciklofosfamido, azatioprino, į veną vartojamų imunoglobulinų ir ilgai vartojamų kortikosteroidų veiksmingumą ir priimtinumą IS sergantiems pacientams, poveikį lyginant su placebo ar kita veikliąja medžiaga, bei suskirstyti vaistinius preparatus pagal jų veiksmingumą bei rizikos ir naudos santykį.

Paieškos metodai

Peržiūrėjome Cochrane sisteminės peržiūros duomenų bazę, Cochrane MS grupės tyrimų registrą bei Maisto ir vaistų administracijos (MVA) ataskaitas. Paskutinė paieška buvo atlikta 2012 m. vasario mėn.

Atrankos kriterijai

Į analizę buvo įtraukiami atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų (AIKT), kurių metu analizuotas bent vienas iš 11 vaistų suaugusiems IS sergantiems žmonėms gydyti ir

paskelbta mūsų iš anksto numatyta veiksmingumo baigtis, rezultatai.

Duomenų rinkimas ir analizė

Paiešką ir duomenų rinkimą nepriklausomai atliko du autoriai. Duomenys buvo apdoroti atliekant porinę metaanalizę ir tinklinę metaanalizę (naudojant Bayes struktūrą). Naudojant porinę metaanalizę, su baigtimis susijusių įrodymų patikimumas buvo suskirstytas pagal GRADE: labai mažas, mažas, vidutinis ar didelis.

Svarbiausi rezultatai

Į šią apžvalgą buvo įtraukti 44 tyrimai, kurių metu į atsitiktines imtis buvo suskirstytas 17 401 tiriamasis. 23 tyrimų metu analizuoti recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS) (9 096 tiriamieji, 52 %), 18 tyrimų – progresuojančia IS (7 726, 44 %), 3 – ir RRIS, ir progresuojančia IS (579, 3 %) sergantys pacientai. Dauguma į analizę įtrauktų tyrimų buvo trumpi, jų trukmės mediana buvo 24 mėnesiai. Dauguma rezultatų gauta išanalizavus 33 IFN γ , glatiramerio acetato ir natalizumabo tyrimų duomenis (jie apėmė 9 881 (66 %) tiriamojo baigtis).

Atlikus porinę metaanalizę, gauta labai patikimų įrodymų, kad natalizumabas ir IFN γ -1a (Rebif) sukėlė veiksmingą nuo RRII atkryčių pasikartojimų apsaugantį poveikį per pirmuosius 24 gydymo mėnesius, palyginti su placebo poveikiu (atitinkamai šansų santykis (ŠS) 0,32, 95 % pasikliautinieji intervalai (PI) 0,24–0,43; ŠS 0,45, 95 % PI 0,28–0,71); be to, minėti vaistiniai preparatai buvo veiksmingesni nei IFN γ -1a (Avonex) (atitinkamai ŠS 0,28, 95 % PI 0,22–0,36; ŠS 0,19, 95 % PI 0,06–0,60). IFN γ -1b (Betaseron) ir mitoksantronas tikriausiai mažino RRIS sergančių tiriamųjų klinikinio atkryčio tikimybę, palyginti su placebo poveikiu (atitinkamai ŠS 0,55, 95 % PI 0,31–0,99; ŠS 0,15, 95 % PI 0,04–0,54), tačiau šių vaistinių preparatų poveikio įrodymų patikimumas buvo suklasifikuotas kaip vidutinis. Atlikus tinklinę metaanalizę, nustatyta, kad veiksmingiausias vaistas yra natalizumabas (ŠS mediana, palyginti su placebo 0,29, 95 % Bayes pasikliautinieji intervalai (angl. *credible intervals*, CrI) 0,17–0,51), toliau (vertinant veiksmingumą) buvo IFN γ -1a (Rebif) (ŠS mediana, palyginti su placebo 0,44, 95 % CrI 0,24–0,70), mitoksantronas (ŠS mediana, palyginti su placebo 0,43, 95 % CrI 0,20–0,87), glatiramerio acetatas (ŠS mediana, palyginti su placebo 0,48, 95 % CrI 0,38–0,75), IFN γ -1b (Betaseron) (ŠS mediana, palyginti su placebo 0,48, 95 % CrI 0,29–0,78). Vis dėlto įrodymų patikimumas, tiesiogiai lyginant mitoksantrono ir IFN γ -1b bei placebo poveikį, buvo vidutinis, o tiesiogiai lyginant glatiramerio ir placebo poveikį – labai mažas. Duomenų apie poveikį RRIS atkryčiams, stebint trejus metus, nepateikta nė vieno į analizę įtrauktų tyrimų metu.

Daugumos į apžvalgą įtrauktų tyrimų metu neįgalumo progresavimas buvo vertinamas remiantis netiesioginiais žymenimis, duomenų apie RRIS sergančių pacientų neįgalumą ilgesniu nei dvejų ar trejų metų laikotarpiu nebuvo.

Porinės metaanalizės duomenys rodo (įrodymų patikimumas – vidutinis), kad natalizumabas ir IFN γ -1a (Rebif) tikriausiai mažino RRIS sergančių tiriamųjų neįgalumo progresavimo tikimybę dvejų metų stebėjimo laikotarpiu: absoliutus sumažėjimas, palyginti su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 14 ir 10 %. Vertinant tiriamųjų, kurių RRIS dvejų metų laikotarpiu progresavo, skaičių, natalizumabas ir IFN γ -1b (Betaseron) buvo reikšmingai veiksmingesni (atitinkamai ŠS 0,62, 95 % PI 0,49–0,78; ŠS 0,35, 95 % PI 0,17–0,70) nei IFN γ -1a (Avonex), įrodymų patikimumas buvo suklasifikuotas kaip vidutinis. Atlikus tinklinę metaanalizę, nustatyta, kad mitoksantronas yra veiksmingiausias vaistinis preparatas, mažinantis RRIS sergančių tiriamųjų neįgalumo progresavimo tikimybę dvejų metų stebėjimo laikotarpiu, įrodymų patikimumas, tiesiogiai lyginant mitoksantrono ir placebo poveikį, buvo labai mažas. Ir porinė, ir tinklinė analizės parodė, kad nė vienas į analizę įtrauktas vaistas nebuvo veiksmingas, vertinant progresuojančia IS sergančių pacientų neįgalumo progresavimo profilaktiką.

Negauta duomenų nė apie vieno tirtą vaistinio preparato, išskyrus mitoksantroną, dozės ir poveikio priklausomybę.

Autorių išvados

Mūsų apžvalga turėtų pateikti tam tikrų gairių kliniciams ir pacientams. Remiantis labai patikimais įrodymais, natalizumabas ir IFN γ -1a (Rebif) yra pranašesni už visus kitus vaistinius preparatus, vertinant nuo RRII atkryčių pasikartojimų apsaugantį poveikį trumpu (24 mėnesių) laikotarpiu, palyginti su placebo poveikiu. Gauta vidutinio patikimumo įrodymų, kad natalizumabas ir IFN γ -1a (Rebif) sukelia progresavimą stabdantį poveikį RRIS sergantiems pacientams, palyginti su placebo poveikiu. Minėtų vaistinių preparatų vartojimas yra susijęs su ilgalaikiais sunkiais nepageidaujamais reiškiniais, tokio gydymo naudos ir rizikos santykis gali būti nepalankus. IFN γ -1b (Betaseron) ir mitoksantronas tikriausiai mažino RRIS sergančių tiriamųjų klinikinio atkryčio tikimybę, palyginti su placebo poveikiu (įrodymų patikimumas vidutinis). Azatioprino vartojimo naudos ir rizikos santykis nėra žinomas, tačiau šis vaistinis preparatas gali veiksmingai mažinti RRIS sergančių pacientų atkryčių ir neįgalumo progresavimo tikimybę 24–36 mėnesių laikotarpiu, palyginti su placebo. Įtinkamų veiksmingumo duomenų stoka rodo, kad RRIS sergančių pacientų gydymo IFN γ -1a (Avonex), į veną vartojamais imunoglobulinais, ciklofosfamidu ir ilgai vartojamais steroidais naudos ir rizikos santykis yra nepalankus. Nė vienas į analizę įtrauktas vaistas nebuvo veiksmingas, vertinant progresuojančia IS sergančių pacientų neįgalumo progresavimo profilaktiką. Svarbu paminėti, kad visų analizuotų vaistinių preparatų poveikis, jų vartojant ilgiau kaip dvejus metus, nėra aiškus, o tai yra svarbu vertinant ligą, kuria sergama 30–40 metų. Pirmiausia būtina atlikti tiesioginio natalizumabo ir IFN γ -1a (Rebif) ar azatioprino ir IFN γ -1a (Rebif) poveikio palyginimo tyrimus, be to, būtinas tyrimo kohortų pacientų stebėjimas.

VIENTISA SANTRAUKA

Palyginamoji imuninę sistemą slopinančių ir moduluojančių vaistinių preparatų poveikio išsėtine skleroze (IS) sergantiems žmonėms veiksmingumo bei rizikos ir naudos santykio analizė

MS gydyti naudojama keletas imuninę sistemą veikiančių vaistinių preparatų, tačiau reliatyvus veiksmingumo nebuvimas nėra aiškus, kadangi tiesioginių palyginamųjų tyrimų atlikta nedaug. Šios apžvalgos autoriai pabandė įvertinti paprastai IS sergantiems žmonėms skiriamų imuninę sistemą veikiančių vaistų veiksmingumą ir nepageidaujamų reiškinų pobūdį. Buvo tirta vienuolika vaistinių preparatų: interferonas -1b (IFN -1b) (Betaseron), interferonas IFN -1a (Rebif ir Avonex), glatiramerio acetatas, natalizumabas, mitoksantronas, metotreksatas, ciklofosfamidai, azatioprinai, imunoglobulinai ir ilgalaikis gydymas kortikosteroidais.

Į šią apžvalgą buvo įtraukti keturiasdešimt keturi iki 2010 m. atlikti tyrimai, kurių metu į atsitiktines imtis buvo suskirstytas iš viso 17 401 tiriamasis, sirgęs relapsuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) ir progresuojančia išsėtine skleroze (PrIS). Gydymas buvo trumpalaikis (mediana buvo 24 mėnesiai).

Toliau pateikiami gauti rezultatai.

- Gauta labai patikimų įrodymų, kad natalizumabas ir IFN -1a (Rebif), palyginti su placebo poveikiu, gali mažinti atkryčių riziką ir neįgalumo progresavimą; be to, minėti vaistiniai preparatai, gydant RRIS sergančius žmones, yra veiksmingesni už IFN -1a (Avonex). Natalizumabas

gali sukelti progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, ypač pirmaisiais dvejais gydymo metais.

- IFN -1b (Betaseron), glatiramerio acetatas ir mitoksantronas taip pat gali mažinti atkryčių riziką ir neįgalumo progresavimą RRIS sergantiems žmonėms. Gydymas šiais vaistiniais preparatais yra susijęs su galimu vidutinės trukmės ir ilgalaikiu nepageidaujamu poveikiu, todėl rizikos ir naudos santykis gali būti nepalankus.

- RRIS sergančių pacientų gydymo IFN -1a (Avonex), į veną vartojamais imunoglobulinais, ciklofosfamidu ir ilgai vartojamais steroidais rizikos ir naudos santykis yra nepalankus.

- Kokybiškų duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti, ar gydymo azatioprinu rizikos ir naudos santykis yra palankus, nepakanka.

- Devynių vaistinių preparatų (IFN -1b (Betaseron), IFN -1a (Avonex ir Rebif), glatiramerio acetato, mitoksantrono, metotreksato, ciklofosfamido, į veną vartojamų imunoglobulinų ir ilgai vartojamų kortikosteroidų) poveikis tirtas ir PrIS sergantiems žmonėms. Keli tyrimai buvo labai kokybiški ir nė vienas į analizę įtrauktas vaistinis preparatas nebuvo veiksmingas, vertinant PrIS sergančių pacientų neįgalumo progresavimo profilaktiką.

Svarbu paminėti, kad visų analizuotų vaistinių preparatų veiksmingumas bei rizikos ir naudos santykis, jų vartojant ilgiau kaip dvejus metus, nėra aiškus, o tokie duomenys yra labai svarbūs, kadangi IS sergama visą gyvenimą. Dėl šios priežasties būtina skubiai atlikti IS gydymo imuninę sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo tyrimus. Be to, būtina atsižvelgti į tai, kad daugiau kaip 70 % į apžvalgą įtrauktų tyrimų rėmė farmacijos kompanijos. Tai galėjo turėti įtakos šios apžvalgos rezultatams.