

Karl A. Baum

Interferony beta w stwardnieniu rozsianym

Beta-Interferons in multiple sclerosis

Department of Neurology, Klinik Hennigsdorf

Streszczenie

Wczesna interwencja – związki modyfikujące przebieg choroby w postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami jest obecnie zalecana, aby zminimalizować uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz poprawić rokowanie. Interferony beta są z sukcesem podawane od ponad 12 lat w postaci stwardnienia rozsianego z rzutami i remisjami. Nareszcie dowiedziono także skuteczności interferonu beta (IFN β -1b) we wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Dwa badania porównawcze potwierdziły przypuszczenie, że wysokie dawki często podawanych beta interferonów są bardziej skuteczne (INCOMIN, EVIDENCE).

Opracowano skuteczne metody zapobiegania działaniom niepożądanym u większości pacjentów. Interferony beta są lekami pierwszego rzutu w leczeniu stwardnienia rozsianego. W celu zwiększenia liczby pacjentów skutecznie leczonych interferonami beta w chwili obecnej toczy się III faza badania BEYOND badającego skuteczność dawki 500 μ g IFN β -1b.

Summary

Early intervention with disease-modifying substances in relapsing forms of multiple sclerosis is recommended to minimise damage to the central nervous system and improve clinical outcome. Beta-interferons have been administered successfully over the past 12 years in the treatment of relapsing-remitting MS. At least one beta-interferon (IFN β -1b) has proven efficacy in secondary progressive MS.

Two partly blinded respectively blinded head-to-head comparative studies (INCOMIN, EVIDENCE) support the impression that high-dose, high-frequency beta-interferons are more effective.

Efficient strategies have been developed to prevent side-effects in a large proportion of patients. Beta-interferons are first-line therapeutics in MS treatment. With the aim of increasing the number of patients benefiting from treatment with beta-interferons, the phase III-trial BEYOND is currently ongoing to investigate the dose of 500 μ g IFN β -1b.

Słowa kluczowe: interferon beta-1b, interferon beta-1a, badanie kliniczne, stwardnienie rozsiane
Key words: interferon beta-1b, interferon beta-1a, clinical trial, multiple sclerosis

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich 12 lat interferony (INF) beta stały się kamieniem milowym w terapii zarówno postaci zwalniającej, jak i wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego. Wraz z octanem glatirameru są najskuteczniejszymi immunomodulatorami wpływającymi na naturalny przebieg choroby.

Interferony beta w postaci zwalniającej stwardnienia rozsianego

Obecnie dostępne są trzy interferony beta zaaprobowane do leczenia postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Są to: interferon beta 1b (Betaferon®/Betaseron®) podawany podskórnie, co drugi dzień w dawce 250 µg (8 MIU) oraz dwa preparaty interferonu beta-1a Avonex® podawany raz w tygodniu domięśniowo w dawce 30 µg (6 MIU) i Rebif®, który podaje się trzy razy w tygodniu, podskórnie w dawce 22 µg (6 MIU) lub 44 µg (12 MIU).

Pierwszym lekiem z tej grupy, który został 12 lat temu zaaprobowany przez FDA był interferon beta 1b. Podstawą do rejestracji były wyniki pierwszego badania klasy 1, które wykazały skuteczność INF beta-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego (5). W grupie leczonej interferonem, w stosunku do grupy kontrolnej otrzymującej placebo stwierdzono zmniejszenie liczby rzutów o 33% w pierwszym roku terapii i o 30% w okresie pięcioletniej obserwacji. Liczba ciężkich i średnio-ciężkich rzutów była w grupie leczonych INF o połowę mniejsza niż w grupie placebo. Przyrost liczby zmian w badaniu rezonansowym (w czasie T2) nie był istotny statycznie w grupie leczonej, w porównaniu z grupą kontrolną. W wydzielonej grupie, w której oceny z zastosowaniem rezonansu dokonywano co 6 tygodni u pacjentów otrzymujących 8 MIU INF beta 1b stwierdzono zmniejszenie o 83% liczby „ognisk aktywnych” (4).

W dwuletnim badaniu klinicznym wykazano, że interferon beta-1a (Avonex®) zmniejsza wskaźnik rzutów choroby, jak i spowalnia niesprawność ocenianą w skali EDSS. Stwierdzono w okresie dwóch lat redukcję o 52% liczby ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu. W trakcie dwuletniego okresu obserwacji u chorych leczonych, w stosunku do otrzymujących placebo, nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia objętości zmian demielinizacyjnych w czasie T2 (6).

W innym badaniu – CHAMPS, wykazano, że wczesne leczenie (od pierwszego epizodu neurologicznego) w sposób istotny wydłuża czas do następnego rzutu (7).

Wyniki badania BENEFIT, w którym oceniana jest skuteczność standardowego leczenia INF-beta 1b (Betaferon®) w porównaniu z placebo podawanego od pierwszych objawów neurologicznych spodziewane są we wrześniu 2005 roku.

Również w trakcie dwuletniego okresu obserwacji wykazano korzystne oddziaływanie innego preparatu, INF-beta 1a (Rebif®), zarówno na stan kliniczny (wskaźnik rzutów, niesprawność), jak i w badaniu MRI (9). Badanie to przedłużono do 6 lat. Pacjenci, którzy pierwotnie otrzymywali placebo zostali losowo „przestawieni” na INF w dawce 22 µg lub 44 µg. Chorych tych porównywano z tymi, którzy otrzymywali lek od początku badania. Stwierdzono, że chorzy ci odnoszą korzyści z leczenia, jednakże nie aż tak duże, jak ci, u których leczenie rozpoczęto wcześniej (10).

W oparciu o wyniki badania ETOMS, w którym podawano Rebif raz w tygodniu w dawce 22 µg, wykazano skuteczność INF-beta 1a w wydłużeniu okresu między pierwszym a kolejnym rzutem choroby.

Interferony beta w postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego

Interferon beta 1b, jest pierwszym interferonem beta, który został zaaprobowany do leczenia postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (3). W okresie 2–3 letniej obserwacji stwierdzono istotne opóźnienie narastania niesprawności u chorych leczonych w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Trzeba zwrócić uwagę, że w badaniu przeprowadzonym w Europie korzystny wpływ był obserwowany bez względu na stopień wyjściowej niesprawności i liczby nakładających się rzutów. Podobnie, jak u chorych z postacią zwalniającą stwardnienia rozsianego, obserwowano zmniejszenie wskaźnika rzutów o około 30%. W porównaniu do placebo w badaniu MRI stwierdzono istotne zmniejszenie objętości zmian. W wyselekcjonowanej grupie, w okresie między 18 a 24 miesiącem badania, stwierdzano zmniejszenie liczby nowych ognisk (ulegających wzmocnieniu kontrastowemu) o 78%. W grupie tej obserwowano również redukcję liczby ognisk hipointensywnych w czasie T1 o 45%. Hipointensywne zmiany w czasie T1 („czarne dziury”) są uznawane jako wskaźnik nieodwracalnego uszkodzenia aksonów.

W badaniu amerykańskim, z wykorzystaniem INF-beta 1b, stwierdzono, że większe korzyści odnoszą pacjenci, z bardziej aktywną postacią choroby (większa liczba nakładających się rzutów lub bardziej intensywny postęp choroby).

Uzasadnienie stosowania w terapii dawek INF beta i jego częstego podawania

Wykazano wyższość oddziaływania biologicznego INF beta1b nad INF beta 1a podawanego raz w tygodniu domięśniowo. W przeciwieństwie do INF beta 1a, INF beta 1b w istotny sposób zmniejsza stężenie MxA, neopteryny, beta2-mikroglobuliny i interleukiny 10.

W pięcioletnim badaniu będącym podstawą rejestracji INF beta 1b wykazano wyższą skuteczność dawki 250 µg niż 50 µg, zarówno w zmniejszeniu wskaźnika rzutów, jak i akumulacji zmian istoty białej ocenianych z zastosowaniem MTR (*magenitisation transfer ratio*) (4, 5). Zależność między siłą oddziaływania, a podawaną dawką leku wykazano szczególnie u pacjentów: z mniejszą niesprawnością (EDSS <2,0), bardziej czynną postacią choroby (dwa lub więcej rzutów na rok) oraz we wczesnym okresie choroby (do dwóch lat od pierwszych objawów).

W badaniu PRISMS, w którym podawano podskórnym Rebif w dwóch dawkach: 22 µg i 44 µg trzy razy w tygodniu wykazano, że dawka wyższa była bardziej skuteczna, zwłaszcza w odniesieniu do wyników badania MRI (9).

Dostępne już są wyniki dwóch badań porównawczych (*head to head study*). W jednym z nich – INCOMIN, trwającym ponad dwa lata porównywano skuteczność INF beta 1b (BETAFERON[®]), podawanego w dawce 250 µg co drugi dzień podskórnym z INF-beta 1a (AVONEX[®]) w dawce 30 µg podawanego domięśniowo raz w tygodniu (2). Odsetek pacjentów, którzy nie mieli w tym czasie rzutu choroby był wyższy w grupie leczonej INF beta 1b (51% versus 36%). Również wpływ na

rozwój choroby był bardziej wyraźny w grupie leczonej Betaferonem. Analiza badania MRI była przeprowadzona metodą zaślepioną (oceniający radiolog nie miał danych klinicznych i dotyczących leczenia). Ponownie wykazano wyższą skuteczność INF beta1b. Odsetek chorych, u których nie stwierdzano nowych ognisk w czasie T2 wyniósł 55%, w porównaniu do grupy leczonej Avonexem – 26%. Różnica ta była istotna statystycznie.

W innym badaniu (EVIDENCE) prowadzonym metodą ślepej próby porównywano przez 48 tygodni skuteczność dwóch interferonów beta 1a: Rebifu i Avonexu. Zarówno w odniesieniu do redukcji liczby rzutów choroby, jaki i parametrów badania MRI Rebif podawany trzy razy w tygodniu w dawce 44 µg był skuteczniejszy od Avonexu podawanego domięśniowo raz w tygodniu w dawce 30 µg (8).

Leczyć tak wcześnie, jak tylko jest to możliwe

Nieodwracalne zniszczenie aksonów i zanik mózgu mogą być już obecne w początkowych fazach choroby. Utrata aksonów jest ściśle związana z utratą lub upośledzeniem funkcji układu nerwowego.

W chwili obecnej jest już wiadome, że wielkość i liczba ognisk stwierdzanych w badaniu MRI, są wskaźnikami prognostycznymi w stwardnieniu rozsianym (w odniesieniu do długofalowej niesprawności) (1). Pacjenci po pierwszym epizodzie neurologicznym z jednoogniskowymi objawami klinicznymi (*clinically isolated syndrome*) byli poddani ponad 14 letniej obserwacji. 88% spośród tych, u których były już obecne ogniska przy zachorowaniu rozwinęło pełnoobjawowe, klinicznie pewne stwardnienie rozsiane. Istnieje ścisły i istotny statystycznie związek między liczbą ognisk stwierdzanych w badaniu MRI w czasie T przy zachorowaniu, a długofalową niesprawnością, ocenianą w skali EDSS. Większa liczba ognisk przy zachorowaniu, powodowała większą niesprawność po 14 latach trwania choroby.

Jak wykazano w badaniu PRISMS-4, pacjenci, u których rozpoczęto późno leczenie nie odnieśli takich korzyści, jak ci, u których leczenie rozpoczęto od razu po zachorowaniu (10).

Istnieje ogólnie przyjęta zgoda, że tylko u około 10% choroba ma przebieg łagodny.

Zapobieganie objawom niepożądanym

Immunomodulacja z zastosowaniem interferonów beta jest zapobiegawczym leczeniem długofalowym stwardnienia rozsianego. W celu uzyskania najlepszego efektu terapeutycznego powinny być podawane jak najczęściej i w jak najwyższej dawce.

Wszystkie wysiłki winny skupić się na tym, aby ułatwić pacjentom przyjmowanie leku w ten właśnie sposób. W tym celu powinni być oni pod opieką wielodyscyplinarnego zespołu, w skład którego musi koniecznie wchodzić pielęgniarka

przeszkolona w opiece nad chorymi ze stwardnieniem rozsianym. Kluczowym elementem odgrywającym istotną rolę w leczeniu immunomodulującym jest edukacja obejmująca wszystkie aspekty stwardnienia rozsianego, a zarazem uwzględniająca indywidualne potrzeby każdego chorego. Pacjent musi rozumieć, że leczenie immunomodulujące z zastosowaniem interferonów beta nie wyleczy go z choroby, ale daje mu szansę na to, że jego choroba będzie przebiegała wolniej. Przerwanie leczenia jest często wynikiem nierealnych oczekiwań w stosunku do prowadzonej terapii lub też braku dostatecznych informacji dotyczących zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych.

Zapobieganie objawom grypopodobnym

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że choć wszystkie interferony beta są na ogół dobrze tolerowane, mogą występować nieliczne działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza w początku leczenia. Do objawów grypopodobnych zaliczamy: uczucie rozbicia, osłabienie, nudności, bóle kostno-mięśniowe, bóle głowy, poty, dreszcze i gorączkę. Objawy te pojawiają się w ciągu kilku godzin od przyjęcia leku i zmniejszają się w ciągu następnych godzin. Po 6 miesiącach leczenia z zastosowaniem IFN beta tylko 10–15% pacjentów odczuwa objawy grypopodobne.

Nasilenie objawów grypopodobnych można zmniejszyć: podając lek w godzinach wieczornych, stopniowo zwiększając dawkę leku oraz podając dodatkowo przez 6 tygodni niesterydowe leki przeciwzapalne. Rice i współpracownicy wykazali, że połączenie stopniowego zwiększania dawki leku (od 2 MIU INF-beta1b na tydzień, zwiększano dawkę o 2 MIU co tydzień) z łącznym podawaniem trzy razy dziennie po 400 µg ibuprofenu zapobiegało występowaniu objawów grypopodobnych u ponad 90% leczonych (11). Najlepiej podawać ibuprofen w postaci o przedłużonym działaniu. Równie skuteczny jest paracetamol.

Bardzo dobrym momentem na rozpoczęcie leczenia jest zakończenie korytkoterapii – ostania dawka dożylnie podawanego metylprednisolonu i bez doustnej kontynuacji podawania prednisonu. Pacjent jest wtedy dostatecznie zmotywowany, by jak najdłużej utrzymać uzyskaną poprawę.

Zapobieganie reakcjom skórny w miejscu podania leku

Najpowszechniej występującą reakcją w miejscu podskórnego podania leku jest rumień. Inne objawy takie jak: obrzęk, miejscowy dyskomfort: kłucie lub ból, chociaż mniej częste, są również obserwowane. U około 2–5% pacjentów rozwija się martwica skóry w miejscu podania leku.

Miejscowe reakcje skórne w miejscu podawania leku można ograniczać stosując różne techniki. Konieczne jest nabycie dostatecznych umiejętności podawania leku. Stała zmiana miejsc podawania leku może zapobiec występowaniu odczynów

skórnych. Również iniekcje w okolice pośladków są rzadziej związane z występowaniem zmian miejscowych.

Podawany roztwór leku winien być uprzednio podgrzany do temperatury pokojowej. Stosowanie autoinjektorów istotnie ogranicza częstość występowania reakcji skórnych. W badaniu Tornatore i wsp. wykazano, że zmiany skórne były obserwowane u 57% chorych stosujących autoinjektory, w porównaniu z 86% u chorych przyjmującymi lek metodą tradycyjną (12).

W trakcie podawania INF, należy zwrócić uwagę by końcówka igły nie zawierała na sobie kropli leku. Iniekcji należy dokonać pod kątem prostym i poczekać, co najmniej 10 sekund przed wyjęciem igły.

Należy wystrzegać się pocierania i innych form ucisku w miejscu wstrzyknięcia, gdyż może to spowodować cofnięcie się leku i odczynowe podrażnienie skóry. Krople leku wypływające z kanału wkłucia winny być starannie wytarte wacikiem. Pacjenci uskarżający się na lokalny dyskomfort mogą schłodzić miejsce iniekcji przed podaniem leku.

Zastosowanie się do tych wszystkich wskazówek może spowodować, że reakcje miejscowe będą obecne u mniej niż 50% leczonych.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W trakcie terapii INF najczęściej spotykanymi odchyleniami są: leukopenia i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Zmiany te mają charakter przejściowy i zanikają w miarę czasu trwania terapii i zasadniczo, poza nielicznymi wyjątkami nie mają znaczenia klinicznego. Co 3 miesiące należy u leczonych INF dokonywać regularnej oceny parametrów laboratoryjnych. W przypadku ich wystąpienia należy zredukować dawkę leku. Rzadko, odchylenia w badaniach laboratoryjnych, są przyczyną zaprzestania terapii.

Możliwości na przyszłość (Poza dawki standardowe)

Rośnie liczba danych świadczących o tym, że istnieje w przypadku interferonów beta, zależność między dawką, a odpowiedzią na leczenie. Nie u wszystkich pacjentów obserwuje się odpowiedź na leczenie zaaprobowanymi dawkami interferonów. Nasuwa się więc pytanie: czy stosowanie wyższych dawek leku może przyczynić się do optymalizacji skuteczności leczenia?

W przeprowadzonym we Włoszech, prospektywnym badaniu klinicznym OPTIMS porównywano standardowe dawki interferonu beta 1b 250 µg z dawką 375 µg u chorych, dla których dawka 250 µg nie była w pełni optymalna. Skuteczność wyższej dawki potwierdzono m.in. wynikami badania MRI: istotny wzrost odsetka chorych bez zmian aktywnych (83% versus 40%). Dane te zaprezentowano w trakcie kongresu ECTRIMS w Wiedniu w 2004 roku. Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazywały, że wyższe dawki są dobrze tolerowane.

Dane uzyskane w trakcie badania fazy II (dane również prezentowane w trakcie ECTRIMS w Wiedniu) wskazują na istotne zmniejszenie zmian aktywnych u 90% leczonych dawką 500 µg INF beta 1b podawanego co drugi dzień, w porównaniu z leczeniem standartowym (250 µg, co drugi dzień) – 70%. Badanie przeprowadzono u pacjentów z postacią zwalniającą choroby. Dawka 500 µg była dobrze tolerowana.

Bezpieczeństwo i tolerancja, jak również ocena skuteczności klinicznej i badania MRI jest przedmiotem badania III fazy-BEYOND. W próbie tej pacjenci otrzymują octan glatirameru lub też jedną z dwóch dawek INF beta 1b: 250 µg lub 500 µg.

Wnioski

Leczenie postaci zwalniającej stwardnienia rozsianego z zastosowaniem interferonów beta zajmuje ustabilizowaną pozycję wśród metod terapeutycznych modyfikujących naturalny przebieg choroby. U większości pacjentów obserwuje się zmniejszenie liczby rzutów i ich ciężkości, a narastanie utrwalonej niesprawności jest odsunięte w czasie. INF w sposób istotny poprawiają parametry uzyskiwane w badaniu MRI.

Leczenie winno być rozpoczęte tak szybko, jak tylko jest to możliwe.

Piśmiennictwo

1. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346, 158–64.
2. Durelli L, Verdun E, Barbero P. i wsp.: 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, 1453–60.
3. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352, 1491–97.
4. IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS / MRI Analysis Group: Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45, 1277–85.
5. IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43, 655–61.
6. Jacobs L, Cookfair DL, Rudick RA and The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG): Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39, 285–94.
7. Jacobs LD, Roy WB, Simon JH, et al.: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343, 898–902.
8. Panitch H, Goodin DS, Francis G i wsp.: Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59, 1496–1506.
9. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352, 1498–1504.

10. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group: PRISMS-4: long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56, 1628–36.
11. Rice GP, Ebers GC, Lublin FD i wsp: Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology* 1999; 52, 1893–95.
12. Tornatore C, Bartlett D: Tolerability of interferon beta-1b (Betaferon / Betaseron) can be significantly improved using both interferon-free needle and automated injection techniques. *J Neurol* 2002; 249, 1/205.