

Der er begrænset effekt af interferonbeta til behandling af sekundær progressiv multipel sklerose – en gennemgang af et Cochranereview

Karen Schreiber, Ana Voldsgaard & Per Soelberg Sørensen

EVIDENSBASERET MEDICIN

Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet

Attakvis multipel sklerose karakteriseres ved episoder i form af symptomer og neurologiske udfald uden feber/infektion af mindst 24 timers varighed. Efterfølgende remitterer symptomerne oftest helt eller delvist. *Secondary progressive multiple sclerosis* (SPMS) defineres som et klinisk forløb med en initial attakvis fase, der efterfølges af en fase med gradvis, kontinuerlig sygdomsprogression med eller uden overlejlrede angreb. Interferon (IFN)- β 1b blev godkendt til behandling af SPMS af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i 2000, og i 2006 blev det bekræftet, at IFN- β 1b var indiceret til patienter, der har SPMS med aktiv sygdom, det vil sige angreb eller hurtig sygdomsprogression.

La Mantia et al har i januar 2012 publiceret et Cochranereview om behandling af SPMS med IFN- β [1].

FORMÅL

Det primære formål var at undersøge, om IFN- β var mere effektivt end placebo til at reducere udviklingen af permanente neurologiske udfald eller kognitiv dysfunktion hos patienter med SPMS samt at belyse incidensen og sværhedsgraden af bivirkninger af behandlingen i denne fase af sygdommen. Effektmålet var tiden til progression defineret som en forværring på Expanded Disability Status Scale (EDSS) med en øgning på et point eller mere (0,5 point for patienter med *baseline* EDSS 5,5 eller derover) bekræftet efter en seks månedersperiode.

Det sekundære formål var at evaluere effekten af IFN- β på angreb, livskvalitet og psykologiske aspekter som f.eks. depression.

RESULTATER

I metaanalysen indgik der kun randomiserede eller dobbeltblindede placebokontrollerede studier af IFN- β -behandling af SPMS.

Fem studier opfyldte kriterierne [2-6] og omfattede i alt 3.122 patienter, hvoraf 1.829 fik behandling med IFN- β , og 1.293 fik placebo. Sekundær progression blev defineret som en sygdomsfase med gradvis neurologisk forværring uafhængigt af angreb af

mindst seks måneders varighed efter en periode på sædvanligvis adskillige år med attakvis sygdom. Progression forud for inklusion i behandlingsstudiet blev defineret som en stigning i EDSS på et point (0,5 point ved *baseline*-EDSS 5,5 eller 6,0) over de seneste to år forud for studiestart uafhængigt af angreb, men det var dog ikke præcist defineret i to af studierne [4, 6].

Der blev anvendt forskellige interferoner med forskellige doseringer. Patientmaterialet i de forskellige studier var meget varierende, hvad angik patienternes kliniske karakteristika. Kun varigheden af progression forud for studiet var sammenlignelig. Den alvorligste indsigelse mod bias i metaanalysen var inkomplet rapportering mht. de patienter, som ikke gennemførte studierne, idet kun 72-83% af patienterne indgik i analyserne.

PRIMÆRT EFFEKTMÅL

Tre studier med tre års opfølgning leverede data til analysen af sygdomsprogression vedligeholdt gennem seks måneder [2, 5, 6]: I alt 1.177 (64%) af de patienter, der blev behandlet med IFN- β , og 849 (69%) af de patienter, der fik placebo, havde sygdomsprogression, risikoforholdet (RR) = 0,98 (95% konfidens-interval (KI) 0,82-1,16; $p = 0,79$). Der påvises dog høj grad af heterogenitet ($I^2 = 57\%$). Et studie ($n = 718$) viste en signifikant behandlingseffekt [2], mens de to andre studier ikke viste effekt [5, 6].

En subgruppeanalyse viste, at yngre patienter med kortere sygdomsvarighed havde en tendens til bedre behandlingseffekt med IFN- β end med placebo, RR = 0,92; (95% KI: 0,83-1,02; $p = 0,10$), hvorimod der ikke blev fundet behandlingseffekt af IFN- β i forhold til placebo hos ældre patienter med længere sygdomsvarighed, RR = 1,03 (95% KI: 0,90-1,18; $p = 0,64$).

Sekundære effektmål

I fire af studierne havde man analyseret antallet af patienter, der fik et angreb i en treårsopfølgningsperiode [2, 3, 5, 6]. IFN- β reducerede risikoen for

attak signifikant: RR = 0,91 (95% KI: 0,84-0,97; p = 0,0069). I analysen af psykiske aspekter blev det fremhævet, at der ikke fandtes øget incidens af depression eller forværring af depression hos de patienter, der var blevet behandlet med IFN-β 1b (32-35%), versus hos de patienter, der havde fået placebo (29%).

I fire af studierne anvendtes magnetisk resonansskanning som sygdomsmarkør [2-5], men forskellige effektmål og forskellige skanningstidspunkter begrænsede analysen, hvorfor signifikante subgruppeanalyser bør tolkes med forsigtighed (Figur 1).

Sikkerhedsvurdering

Risikoen for alvorlige bivirkninger fandtes ikke signifikant øget i IFN-β-behandlingsgruppen i forhold til i placebogruppen, RR = 1,0 (95% KI 0,83-1,19; p = 0,97). Bivirkninger, der var signifikant overrepræsenterede i IFN-β-gruppen, var kutane injektionsreaktioner, hudnekrose, influenzalignende symptomer og leukopeni.

DISKUSSION

Metaanalysen viste, at der ikke var nogen overbevisende reduktion i risikoen for sygdomsprogression ved behandling med IFN-β i forhold til placebo hos



ABSTRACT

Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis

La Mantia L¹, Vacchi L², Di Pietrantonj C³, Ebers G⁴, Rovaris M⁵, Fredrikson S⁶, Filippini G²

1) Unit of Neurology - Multiple Sclerosis Center, I.R.C.C.S. Santa Maria Nascente Fondazione Don Gnocchi, Milano, Italy. 2) Neuroepidemiology Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italy. 3) Servizio Regionale di Riferimento per l'Epidemiologia, SSEpi-SeREMI – Cochrane Vaccines Field, Azienda Sanitaria Locale ASL AL, Alessandria, Italy. 4) Clinical Neurology, University of Oxford, Oxford, UK. 5) U.O. Sclerosi Multipla, I.R.C.C.S. S. Maria Nascente - Fondazione Don Gnocchi, Milano, Italy. 6) Division of Neurology R54 - Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Contact address: Loredana La Mantia, Unit of Neurology - Multiple Sclerosis Center, I.R.C.C.S. Santa Maria Nascente Fondazione Don Gnocchi, Via Capecelatro 66, Milano, 20148, Italy. lamantia@don-gnocchi.it

Editorial group: Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group.

Publication status and date: New, published in Issue 1, 2012.

Review content assessed as up-to-date: 8 August 2011.

Citation: La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD005181. DOI: 10.1002/14651858.CD005181.pub3.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Therapy with either recombinant beta-1a or beta-1b interferons (IFNs) is worldwide approved for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). A major unanswered question is whether this treatment is able to safely reverse or retard the progressive phase of the disease.

OBJECTIVES

The main objective was to verify whether IFNs treatment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) is more effective than placebo in reducing the number of patients who experience disability progression.

SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Multiple Sclerosis Group's Trials Register (1995 to 15 February 2011), the reference lists of relevant articles and conference proceedings. Regulatory agencies were used as additional sources of information.

SELECTION CRITERIA

We included all randomised, double or single blind, placebo-controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy of IFNs versus placebo in SPMS patients.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently assessed all reports retrieved from the search. They independently extracted clinical, safety and MRI data, using a predefined data extraction form, resolving disagreements after discussion with a third reviewer. Risk of bias was evaluated to assess the quality of the studies. Treatment effect was measured using Risk Ratio (RR) with 95% confidence intervals (CI) for the binary outcomes and Standard Mean Difference with 95% CI for the continuous outcomes.

MAIN RESULTS

Five RCTs met the inclusion criteria, from which 3122 (1829 IFN and 1293 placebo) treated patients contributed to the analysis. Included population was heterogeneous in terms of baseline clinical characteristics of the disease, in particular the percentage of patients affected by secondary progression with superimposed relapse ranging from 72% to 44%. IFN beta 1a and 1b did not decrease the risk of progression sustained at 6 months (RR, 95% CI: 0.98, [0.82-1.16]) after three years of treatment. A significant decrease of the risk of progression sustained at 3 months (RR, 95% CI: 0.88 [0.80, 0.97]) and of the risk of developing new relapses at three years (RR 0.91, [0.84-0.97]) were found. The risk of developing new active brain lesions decreased over time but this data was obtained from single studies on Magnetic Resonance Imaging (MRI), performed in subgroups of patients; in spite of no effect on progression, the radiological data supported an effect on MRI parameters. The safety profile reflects what is commonly reported in MS IFN-treated patients.

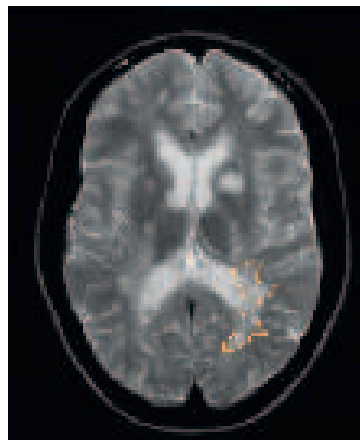
AUTHORS' CONCLUSIONS

Well designed RCTs, evaluating a high number of patients were included in the review. Recombinant IFN beta does not prevent the development of permanent physical disability in SPMS. We were unable to verify the effect on cognitive function for the lack of comparable data. This treatment significantly reduces the risk of relapse and of short-term relapse-related disability.

Overall, these results show that IFNs' anti-inflammatory effect is unable to retard progression, when established. In the future, no new RCTs for IFNs versus placebo in SPMS will probably be undertaken, because research is now focusing on innovative drugs. We believe that this review gives conclusive evidence on the clinical efficacy of IFNs versus placebo in SPMS.

 FIGUR 1

Magnetisk resonans-skanning af hjernen hos en patient med multipel sklerose. Der ses skleroselæsioner og atrofi.



patienter med SPMS. Derimod reduceredes risikoen for attack signifikant under IFN- β -behandling i forhold til placebo (9% versus 12% af patienterne), hvilket bekræfter, at IFN- β stadig har en antiinflammatorisk effekt hos patienter, der har SPMS med attacker, men at IFN- β ikke kan forhindre sygdomsprogression. I et enkelt studie påvistes en trend mod behandlingseffekt hos patienter, der havde yngre alder og kortere sygdomsvarighed samt attacker i perioden før inklusion, og disse kriterier bør vægtes ved valg af behandling [2].

Det er velkendt, at korrelationen mellem attackrate og udvikling af permanente symptomer hos patienter med MS ændrer sig med tiden, idet attackhyppigheden har stor betydning for tiden til, at patienterne når EDSS 4,0, men herefter ikke længere er afgørende for prognosen [7].

I erkendelse af den beskedne evidens for behandlingseffekten anbefaler Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, at det hos patienter, der er i immunmodulerende behandling med intervaller på 6-12 måneder er vigtigt at overveje, om de fortsat har nytte af behandlingen, især når de befinder sig i den sekundære progressive fase. Behandlingsophør anbefales, hvis patienterne har udviklet en signifikant ikkeattackrelateret progression over længere tid. Desuden bør IFN- β -behandling sædvanligvis ophøre, hvis patienterne er progredieret til EDSS 7,5 eller mere [8].

Cochraneanalysen giver evidens for, at behandling med IFN- β ikke er indiceret hos patienter med SPMS uden attacker. Behandlingen er veltålt, men ikke bivirkningsfri, og uden effekt på sygdomsprogressionen.

Unødig fortsættelse af behandlingen har omkostninger, ikke blot for patienten, men også for skleroseklinikkerne og samfundet. Patienter med SPMS har

ofte igennem årene udviklet mange symptomer, og der bør hos disse patienter fokuseres på optimering af den symptomatiske behandling.

KORRESPONDANCE: Karen Schreiber, Dansk Multipel Sclerose Center, Afsnit 2082 N5, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: karen.schreiber@rh.dk

ANTAGET: 6. december 2012

FØRST PÅ NETTET: 18. marts 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Review. The Cochrane Library 2012;1:CD005181.
2. 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;352:1491-7.
3. SPECTRIMS. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
4. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.
5. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled. *Neurology* 2004;63:1788-95.
6. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:706-10.
7. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-16.
8. Behandlingsvejledning for terapiområdet sklerose. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, 2011.