

Behandlingseffekten på reumatoid arthritis for de tre eksisterende tumornekrosefaktor- α -hæmmende behandlinger

Metaanalytisk litteraturstudie – sekundærpublikation

Biostatistiker, Robin Christensen, læge Lars Erik Kristensen, overlæge Pierre Geborek, professor Bente Danneskiold-Samsøe, professor Tore Saxne & professor Henning Bliddal

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Frederiksberg Hospital, Parker Institutet, og Universitetshospitalet Lund, Reumatologisk Afdeling

RESUME

For hver af de tre markedsførte tumornekrosefaktor (TNF)- α -hæmmende behandlinger til reumatoid arthritis blev litteraturen gennemgået for randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser med et års opfølgning. Der blev fundet et studie for hvert præparat, og de blev i en kvantitativ litteraturgennemgang indirekte sammenlignet med hensyn til den absolutte behandlingseffekt. Resultaterne viser, at disse præparater har den samme kliniske effekt, hvis doseringen justeres. Standarddoseringen af infliximab (tre mg/kg hver ottende uge) er halvt så effektiv som standarddosering af adalimumab og etanercept.

Det proinflammatoriske cytokin tumornekrosefaktor- α (TNF- α) spiller en vigtig rolle i den autoimmune inflammation ved reumatoid arthritis (RA). Der findes tre lægemidler (angivet i alfabetisk rækkefølge), *adalimumab*, *etanercept* og *infliximab*, der alle specifikt hæmmer cytokinet TNF- α og dermed hindrer stimulation af immunologiske målceller og udvikling i den autoimmune inflammation. Der eksisterer forskellige Cochrane-arbejdsgrupper, der hver beskæftiger sig med et af disse præparater anvendt til RA [1-3]; der er ingen definerede retningslinjer for en egentlig behandlingsalgoritme til førstevalgspræparat. Ved opgørelse af en absolut behandlingseffekt anbefales inden for reumatologien det såkaldte *number needed to treat* (NNT), da dette mål generelt er vurderet at være statistisk tilstrækkeligt og klinisk forståeligt [4]. Hvis endepunktet man ønsker at udtale sig om efter en periode med behandling med rimelighed kan udtrykkes som dikotomt/binært (dvs. resultatet af patientens behandling kan opgøres som ja eller nej), vil man kunne udlede NNT som et standardiseret effektmål. NNT vil dermed med rimelighed kunne benyttes til indirekte sammenligning af observerede behandlingseffekter, hvis undersøgelserne, der sammenlignes, er af samme varighed og bliver justeret for andelen, der betragtes som raske efter placebointervention [4].

Vort ønske var med baggrund i eksisterende etårs data fra randomiserede, dobbelt-blindede undersøgelser at vurdere den absolutte effekt for hver af de tre eksisterende TNF- α -hæmmende behandlinger. Endepunktet – *American College of Rheumatology* 50% respons (ACR-50) – var a priori defineret som værende af primær interesse [5], hvilket svarer til, at patienterne skulle opnå mindst 50% sygdomsreduktion.

MATERIALE OG METODER

Litteratursøgning og udvælgelse

Der blev foretaget en systematisk litteratursøgning i *Cochrane Library*, MEDLINE og EMBASE dækkende perioden fra databasernes opstart frem til 30. juni 2006. To par af *reviewere* (et dansk par og et svensk par) foretog uafhængigt af hinanden den systematiske litteratursøgning med efterfølgende udvælgelse. Udvalget blev foretaget ud fra, at studierne skulle være (i) offentliggjort i et tidsskrift med *peer review*; (ii) være randomiserede, dobbeltblindede med samtidig methotrexat (MTX) – for hvert af stofferne adalimumab, etanercept og infliximab; (iii) rapportere ACR-50 – efter mindst 12 måneders intervention; (iv) de inkluderede patienter skulle som minimum have været diagnosticeret med RA i fem år.

Ekstraktion af data

Efter udvælgelse af artikler foretog hver *review*-gruppe dataekstraktion. Alle data var direkte tilgængelige fra de originale artikler, således er der i de følgende beregninger ikke er foretaget yderligere antagelser, og de publicerede data er taget for pålydende. Effektmålet var antallet af patienter, der opnår et ACR-50-respons efter endt intervention. For undersøgelser, der benyttede mere end to grupper (aktiv vs. kontrol), valgtes den aktive gruppe, der fik, hvad der anses for den rekommanderede dosis: Adalimumab (voksne 40 mg subkutant hver anden uge); etanercept (voksne 25 mg subkutant to gange ugent-

ligt); infliximab (3 mg/kg legemsvægt som intravenøs infusion over to timer, efter indkøring gives dette hver ottende uge). Da infliximab er velkendt, som et stof, der kræver dosisjustering, blev også dobbelt hyppighed (= dobbelt dosis) inkluderet (3 mg/kg givet hver fjerde uge) – for at udelukke, at for lav dosis resulterede i en urealistisk lav klinisk effekt.

Datasyntese

Baseret på de tilgængelige data for hvor mange patienter, der responderede på behandling, kunne både en pr. protokol analyse (PP) og en *intention to treat* (ITT)-analyse foretages. I ITT-analysen baseres alle responsratioer på det oprindelige antal randomiserede patienter i modsætning til PP-analysen, hvor effekten ses relativt til de patienter, der gennemførte perioden. Patienter, der gennemførte behandlingen, blev defineret som de patienter, der fremmødte efter endt interventionsperiode. I det følgende vil vi kun fokusere på ITT analysen, da dette er den anbefalede tilgang til analyse af kliniske data fra randomiserede studier; denne analyse er analog til brugen af det såkaldte LUNDEX – inden for opgørelse af observationelle data [6]. Via en mellemregning til oddsratio (OR) kan disse ITT-data omregnes til en NNT-værdi med eksplicit justering for det faktiske antal af respondere i kontrolgruppen [4]. Visual Rx blev benyttet til disse omregninger.

RESULTATER

Forsøgene

Initialt blev 12 videnskabelige artikler nærlæst for inklusions- og eksklusionskriterier; blandt dem blev ni ekskluderet på baggrund af patienternes korte sygdomsvarighed, utilstrækkelige kontrol-/interventionsgrupper – og manglende 12-måneders opfølgning. Således fandt de to *review*-grupper uafhængigt af hinanden frem til en relevant undersøgelse pr. eksisterende TNF- α -hæmmende behandling [7-9]. De tre undersøgelser var ikke helt ensartede med hensyn til de indgående patienter: (i) Den gennemsnitlige patient i etanerceptundersøgelsen havde kortere sygdomsvarighed end de to andre undersøgelser; (ii) og disse patienter havde alle været uden MTX i mindst et halvt år op til opstart på etanercept [8]; (iii) den gennemsnitlige patient i adalimumabundersøgelsen havde tilsyneladende lavere *health assessment questionnaire* (HAQ)-score [7] end patienterne i de to andre undersøgelser [8, 9]. Tilsvarende var det gennemsnitlige niveau af C-reaktivt protein tilsyneladende lavere i adalimumabundersøgelsen.

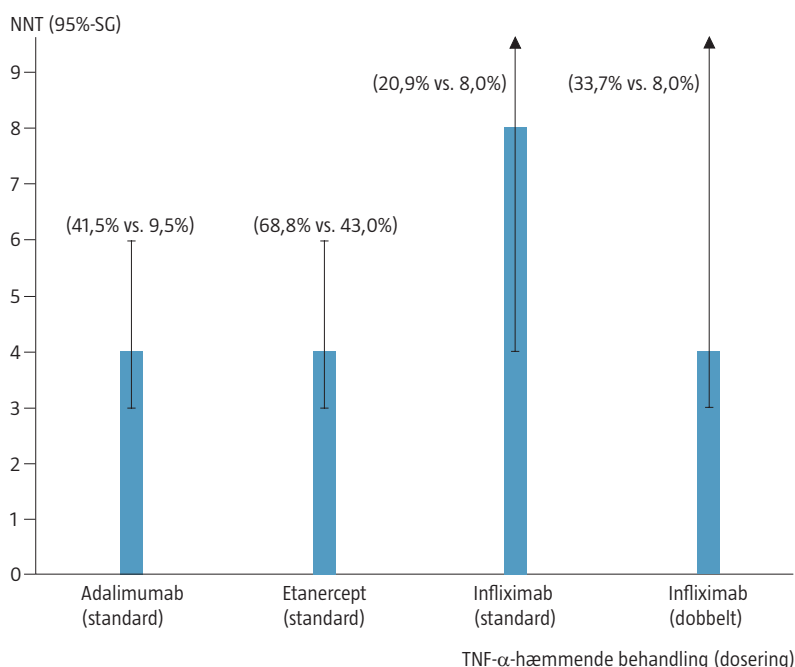
Behandlingseffekt

Ved opgørelse af de aktuelle forhold efter et års inter-

vention med de eksisterende TNF- α -hæmmende behandlinger var andelen af patienter, der forblev i behandling: 159 (76,8%) på adalimumab, 193 (83,5%) på etanercept, 63 (73,3%) på standarddosering infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) – slutteligt var der 66 (76,7%), der gennemførte intervention på infliximab dobbeltdosering (3 mg/kg hver fjerde uge). Med hensyn til det tilsvarende antal af patienter, der responderede på behandling (\geq ACR-50), sammenholdt med placebo: adalimumab 86 (41,5%) versus 19 (9,5%); etanercept 159 (68,8%) versus 98 (43,0%); infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) 18 (20,9%) versus 7 (8,0%); hvor dobbelt dosis infliximab (3 mg/kg hver fjerde uge) medførte en responsrate på 29 (33,7%) patienter. Som det fremgår af **Figur 1**, er disse tal ensbetydende med en ensartet klinisk effektstørrelse ved sammenligning af adalimumab, etanercept og dobbelt dosis infliximab, hvor henholdsvis fire (3-6), fire (3-6) og fire (3-11) patienter behøve behandling i et år for at opnå en »rask« (\geq ACR-50) patient. Til sammenligning var standarddosering af infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) underlegen med hensyn til klinisk effekt, hvor otte (4-66) patienter

FIGUR 1

Antal reumatoid arthritis-patienter der responderede på behandling (opnåede et *American College of Rheumatology* \geq 50%-respons), sammenholdt med placebo, i figuren præsenteret som *number needed to treat* (med 95%-sikkerhedsgrænser, NNT (95%-SG). For adalimumab, etanercept og dobbeltdosis infliximab var den absolutte behandlingseffekt den samme for de tre præparater. Standarddosering af infliximab (3 mg/kg hver ottende uge) er underlegen med hensyn til behandlingseffekt, da det dobbelte antal patienter skal behandles i et år, for at en patient opnår *American College of Rheumatology* \geq 50%-respons. TNF = tumornekrosefaktor.



ter behøver behandling i et år for at en patient bliver »rask«.

DISKUSSION

Resultaterne af denne kvantitative oversigt understøtter i lighed med andre indirekte sammenligninger, at der lader til at være en meget ensartet klinisk effekt af de tre eksisterende TNF- α -hæmmende behandlinger [10] – hvis doseringen er ekvipotent. Vore resultater understreger nødvendigheden af at reumatologer, der initierer behandling med en af disse TNF- α -hæmmende behandlinger, bør være klar over, at standarddoseringen af infliximab (3 mg/kg hver otte uge) efter et års behandling kun vil være halvt så effektiv som standarddosering af adalimumab (40 mg hver anden uge) og etanercept (2 \times 25 mg pr. uge). Nuancer i dosering bør tages i betragtning ved fremtidige sundhedsøkonomiske overvejelser (jf. Figur 1).

KORRESPONDANCE: Henning Bliddal, Parker Institut, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: parker@frh.regionh.dk

ANTAGET: 30. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Robin Christensen er statistisk redaktør i *Cochrane Musculoskeletal Group* (CMSG) – denne kvantitative sammenligning er ikke baseret på en Cochranerapport. Samtlige forfattere har deltaget i møder og/eller rejseaktiviteter, der var sponsoreret af de tre producenter af stofferne, men ingen har været ansat i disse firmaer.

TAKSIGELSER: Denne undersøgelse var finansieret via midler fra *Oak foundation, Osterlund & Kock Foundations, Reumatikerforbundet og King Gustav V 80-year fund.*

This article is based on a study first reported in *Scan J Rheuma*, 2007;36:411-7.

LITTERATUR

1. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005113.
2. Blumenauer B, Judd M, Cranney A et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004525.
3. Blumenauer B, Judd M, Wells G et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003785.
4. Osiri M, Suarez-Almazor ME, Wells GA et al. Number needed to treat (NNT): implication in rheumatology clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2003;62:316-21.
5. Chung CP, Thompson JL, Koch GG et al. Are American college of rheumatology 50% response criteria (ACR 50) superior to 20% criteria (ACR20) to distinguish active aggressive treatment in rheumatoid arthritis clinical trials reported since 1997? A metaanalysis of discriminant capacities. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1602-7.
6. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006;54:600-6.
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
8. Klareskog L, van der HD, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
10. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:i113-i116.

Incidens af herpes zoster hos personer over 50 år

Læge Keld Østergaard, læge Morten Damgaard, læge Thomas Birk Kristensen & læge Klaus Gregaard Madsen

ORIGINALARTIKEL

Danske Lægers
Forsknings Center A/S og
Sanofi Pasteur MSD ApS

RESUME

INTRODUKTION: Med udviklingen af vaccinationsmuligheder mod herpes zoster og mulige samfundsøkonomiske gevinster heraf er det relevant med en dansk undersøgelse vedrørende sygdommens epidemiologiske aspekter.

MATERIALE OG METODER: Strukturerede telefoninterview med 1.207 personer – alle over 50 år – er gennemført for at kunne bestemme den kumulerede incidensproportion af herpes zoster i aldersintervallerne 50-65 år, 66-70 år og 71+.

RESULTATER: Den kumulerede incidensproportion af herpes zoster i aldersintervallerne 50-65 år, 66-70 år og 71+ blev bestemt til henholdsvis 8,9%, 12,5% og 16,0%. Herpes zoster var positivt associeret med kvindeligt køn, hypertension, hyperkolesterolemie og brug af receptpligtig medicin. Efter analyse i en multipel logistisk regressionsmodel var det kun effekten af køn, der forblev signifikant.

KONKLUSION: Herpes zoster er udbredt blandt personer over 50 år og mest hyppigt blandt kvinder.

Varicella-zoster-virus er ved primær infektion årsag til skoldkopper, der helt overvejende ses hos børn og unge. Ved reaktivering af den latente infektion i de dorsale sensoriske nerverganglier udvikles helvedesild, herpes zoster (HZ). HZ rammer oftest ældre aldersgrupper. I flere vestlige lande er den rapporterede incidens ca. 1,5-4 tilfælde pr. 1.000 personår med hyppigst forekomst blandt kvinder [1], ældre [2, 3] samt personer med sygdom eller medicinindtagelse, der kompromitterer den cellulære immunitet [4]. Komplikationer i form af postherpetisk neuralgi er beskrevet i op til 10-20% af sygdomstilfældene