

С. Гарсез, Дж. Деменгот, Э. Бенито-Гарсия, Португалия

Иммуногенность анти-ФНО терапии при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях: систематический обзор литературы с метаанализом

Биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), такие как инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт, эффективны при лечении ревматоидного артрита (РА), спондилоартрита (СпА), псориаза (Пс) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Однако в некоторых ситуациях лечение ингибиторами ФНО оказывается неэффективным. В исследованиях последних лет изучалась проблема иммуногенности препаратов – механизма, который может обуславливать отсутствие ответа на терапию и являться причиной безуспешного лечения. Иммуногенность – это способность терапевтических протеинов, полученных с помощью биотехнологических методов, генерировать антитела против самих себя.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) и Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рассматривают оценку иммуногенности как обязательное условие для одобрения применения биологических препаратов. Однако результаты клинических исследований могут не отображать истинную иммуногенность препаратов, которая индуцируется при долгосрочном лечении.

Количественное определение антител, образующихся к биологическим препаратам, является непростой задачей, и его выполняют с помощью различных тестовых наборов.

Нами проведен систематический обзор и метаанализ с целью оценки влияния антител против препаратов (АПП) на терапевтический ответ, а также влияния иммуносупрессивной терапии на частоту выявления АПП. 17 исследований, вошедших в метаанализ оценивались количественно. Еще пять дополнительных исследований были оценены исключительно качественным образом.

Чтобы оценить влияние АПП на эффективность лечения, были проанализированы показатели 865 пациентов (540 с РА, 132 со СпА, 58 с Пс, 130 с ВЗК) из 12 обсервационных проспективных когортных исследований; пять дополнительных исследований были описаны качественно.

Результаты

В целом определяемые с помощью тестовых наборов АПП снижали частоту терапевтического ответа на препарат на 68% (ОР=0,32; 95% ДИ=0,22-0,48). Наблюдалась существенная гетерогенность между исследованиями. Тщательное изучение подгрупп пациентов показало, что в тех исследованиях, где доля больных, получавших иммуносупрессанты (% ИС), составила <67%, выявляемые АПП ассоциировались со снижением терапевтического ответа на 78% (ОР=0,22; 95% ДИ=0,12-0,39). А в исследованиях, где показатель % ИС был ≥67%, величина ослабления эффекта ответа на препарат была снижена до 59% (ОР=0,41; 95% ДИ=0,27-0,62).

Одновариантный метарегионный анализ выявил, что доля пациентов, получавших сопутствующее лечение МТК (% МТК), являлась существенным модификатором влияния АПП на терапевтический ответ. При анализе в подгруппах было выявлено, что в тех исследованиях, где показатель % МТК составил <74%, наличие АПП снижало терапевтический ответ на 77% (ОР=0,23; 95% ДИ=0,15-0,36), тогда как в исследованиях, где показатель % МТК был ≥74%, величина ослабления эффективности лечения биологическим препаратом была снижена до 68% (ОР=0,32; 95% ДИ=0,22-0,48).

Одновариантный метарегионный анализ также продемонстрировал, что первичный диагноз (РА по сравнению с другими) и начальные более высокие дозы биологических препаратов являются существенными модификаторами влияния АПП на терапевтический ответ.

АПП не оказывали влияния на эффективность биологической терапии у пациентов, которым была увеличена доза блокаторов ФНО.

Исследования с этанерцептом не анализировались количественно, так как они не соответствовали критериям включения в этот анализ и/или антитела против этанерцепта не выявлялись. Три исследования с использованием этанерцепта описаны качественно. Антитела против этанерцепта не были выявлены как при использовании теста Bridging ELISA,

так и жидкофазного радиоиммунотеста у 332 пациентов с РА и 53 больных с анкилозирующим спондилитом, которые получали лечение препаратом в дозе 25 мг два раза в неделю или 50 мг один раз в неделю. Отсутствие антител против этанерцепта также наблюдалось через 3 мес после отмены терапии.

Нами было найдено два дополнительных исследования, которые проводились у пациентов с псориазом, но они не могли быть включены в метаанализ вследствие отсутствия необходимых данных. В одном из этих исследований больные с псориазом и определяемыми АПП, которые получали инфликсимаб, имели более обширную площадь поражения псориазом и более высокие показатели индекса тяжести заболевания по сравнению с пациентами, у которых не были выявлены такие антитела. В другом исследовании выявлено, что у больных с положительным тестом на АПП отмечались существенно худшие показатели активности заболевания (DAS28) через 12 мес терапии адалимумабом по сравнению с участниками, у которых отсутствовали АПП.

Чтобы оценить влияние применения иммуносупрессантов на частоту выявления АПП, количественно были проанализированы показатели 936 пациентов из 12 исследований (376 – с РА, 94 – с СпА, 29 – с Пс, 437 – с ВЗК).

Метотрексат (диапазон доз: 7,5-25 мг/нед) был основным иммуносупрессантом, использованным у больных с РА.

Сопутствующее применение иммуносупрессантов снижало частоту выявления АПП на 64% (ОР=0,36; 95% ДИ=0,23-0,55) при использовании для выявления АПП радиоиммунотестов. Однако, когда использовались методы ELISA, частота выявления АПП была снижена до 37% (ОР=0,63; 95% ДИ=0,42-0,67).

Не было возможности оценить потенциальные различия относительно выявления АПП между метотрексатом и азатиоприном/меркаптопурином вследствие ограниченного числа данных.

Обсуждение

Иммуногенность снижает выраженность терапевтического ответа на применение блокаторов ФНО, и этот эффект может ослабляться посредством применения иммуносупрессантов. Выявляемые АПП снижают ответ на блокаторы ФНО в некоторых случаях до 80%. Это противоречит тому, что описано в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых иммуногенность рассматривается как незначительная проблема. АПП могут снижать эффективность биологических препаратов, конкурируя с эндогенным лигандом (нейтрализующие антитела) и/или через формирование иммунных комплексов, которые ускоряют выведение препарата, снижая его биодоступность. Антиидиотипические антитела представляют собой наиболее важный компонент иммунного ответа организма при применении инфликсимаба и адалимумаба. Выявление АПП является технически сложной задачей, и выбор тестового набора может влиять на результаты. В большинстве исследований, которые были включены в наш анализ, использовались два независимых, но подобных радиоиммунных теста, которые характеризуются более высокой специфичностью, чем тесты ELISA. Радиоиммунные тесты менее чувствительны по сравнению с тестом ELISA, который был основным методом, использованным в РКИ. Возможно, это объясняет противоречивые данные исследований. Полагаем, что данная

проблема остается недооцененной: не все применяемые тесты способствуют выявлению АПП, и это касается даже радиоиммунных тестов.

Несмотря на то что в очень небольшом количестве опубликованных исследований сообщалось об антителах против этанерцепта, все исследования продемонстрировали транзиторные низкие титры, которые не оказывали влияния на терапевтический ответ. Это позволяет предположить наличие «связывающих антител» либо ложноположительных результатов, поскольку в этих исследованиях использовались методы ELISA низкой специфичности.

Этанерцепт назначается значительно чаще по сравнению с другими биологическими препаратами, вероятно, это создает большую интерференцию препарата при определении АПП. Однако отсутствие антител против этанерцепта было подтверждено по прошествии нескольких месяцев после отмены терапии. Отсутствие клинически значимой иммуногенности у этанерцепта согласуется с результатами исследований, в которых показано более высокое «выживание» препарата по сравнению с инфликсимабом или адалимумабом.

В дальнейшем необходимо идентифицировать факторы, которые способны модулировать клиническое влияние иммуногенности. Удалось установить, что сопутствующее применение иммуносупрессанта ослабляет влияние АПП на эффективность терапии биологическим препаратом (особенно это касается метотрексата). Однако точный механизм остается неизвестным. Было продемонстрировано, что сопутствующее применение метотрексата эффективно в плане снижения иммуногенности биологических препаратов, что выражалось в снижении частоты выявления АПП или увеличении времени до их выявления.

Важным моментом является временная точка оценки АПП. В нашем метаанализе в большинстве включенных исследований АПП оценивались через 12 мес, была продемонстрирована более низкая частота выявления АПП у пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессию. Это снижение было более явным при использовании радиоиммунных тестов по сравнению с методом ELISA (снижение 64% по сравнению с 34%), что может объясняться повышенной специфичностью и меньшей интерференцией препарата при использовании радиоиммунных тестов.

Эти результаты вызывают большой интерес, поскольку они свидетельствуют предположительно о благоприятном влиянии сопутствующего применения иммуносупрессантов при таких заболеваниях, как СпА. И это влияние реализуется посредством модулирования иммуногенности, повышения «выживания» препарата и эффективности лечения. Недавнее исследование у пациентов с АС не продемонстрировало влияния метотрексата на фармакокинетику инфликсимаба. Инфликсимаб назначается более часто и в более высоких дозах при АС по сравнению с РА, что может создавать интерференцию препарата и ложноотрицательные результаты, если для выявления АПП используются тестовые наборы с высокой чувствительностью к препарату. Это исследование было ограничено 18 нед терапии инфликсимабом, а для некоторых пациентов этот срок может быть слишком коротким для полного развития иммуногенности. Необходимо провести РКИ с более продолжительным периодом наблюдения в динамике, чтобы продемонстрировать положительный эффект иммуносупрессанта/метотрексата у этих больных.

Целесообразно также проведение дополнительных исследований для выяснения, обладают ли другие иммуносупрессивные препараты таким эффектом и влияет ли доза и запланированная схема на терапевтический ответ в зависимости от частоты выявления АПП.

В некоторых исследованиях было выявлено, что начальные более высокие дозы инфликсимаба или адалимумаба являются менее иммуногенными. Четко не известно, является ли это истинным эффектом или просто ограничением теста относительно выявления АПП при высокой концентрации препарата. Не удалось сделать каких-либо выводов и в нашем метаанализе, поскольку в исследованиях, в которых использовались более высокие дозы биологических препаратов, вовлекались лишь пациенты с СпА, Пс и ВЗК, и эти исследования также характеризовались более низкой частотой применения сопутствующего лечения иммуносупрессантами. Кроме того, ограниченное число исследований и их клиническая гетерогенность также не позволяют сделать убедительных выводов. Несмотря на высокую стоимость биологических препаратов, было бы очень важно узнать, будут ли их более высокие индукционные дозы снижать иммуногенность. Полученные результаты могли бы способствовать улучшению соотношения «стоимость-эффективность» при долгосрочном лечении.

Некоторые авторы сообщают, что эскалация дозы биологических препаратов снижает частоту выявления АПП. Однако в других сообщениях показано, что такой подход может на самом деле стимулировать иммунный ответ с серьезными последствиями – побочными эффектами или тяжелыми тромбозомическими событиями. В нашем распоряжении – ограниченное количество данных. И необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы дать четкий ответ на этот вопрос, поскольку эскалация дозы часто применяется в клинической практике в случае неадекватного ответа на лечение. Считаем, что увеличение дозы биологических препаратов может быть рискованным, поскольку в настоящее время отсутствуют критерии, с помощью которых можно было бы идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятных реакций при таком подходе.

Наше исследование ограничено тем, что популяция больных, оценка наличия антител и определения терапевтического ответа не стандартизированы в различных исследованиях. Однако была предпринята попытка скорректировать эти источники гетерогенности в совокупном анализе. Мощность метарегионного анализа имеет ограничения вследствие относительно небольшого числа исследований и неточности методик измерения. На полученные результаты в большой мере повлияли показатели пациентов с РА, и хотя была исключена существенная модификация размера эффекта самим заболеванием, обобщения должны делаться осторожно.

Это первый системный обзор и метаанализ, выполненные относительно иммуногенности блокаторов ФНО. Наше исследование поддерживает идею о том, что иммуногенность препарата должна учитываться в клинической практике, когда биологические препараты применяются на протяжении длительного периода. Наша работа также является исследовательской, поскольку мы попытались идентифицировать факторы, способные воздействовать на клиническое влияние иммуногенности препарата. Наше исследование способствовало получению определенных доказательств того, что нежелательная иммуногенность биологических препаратов может быть модулирована. Сегодня увеличивается количество доказательств, которые демонстрируют, что мониторинг иммуногенности может нам лучше понять гетерогенность терапевтических ответов и может стать перспективным инструментом для оптимизации и индивидуализации использования биологических препаратов.

Список литературы находится в редакции.
По материалам статьи:
Garces S., Demengeot J., Benito-Garcia E.
The immunogenicity of anti-TNF therapy in immunemediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (12): 1947-55.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
WUKEN0314015