

Az ARTIS program összefoglalása :

Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme

(<https://ard.bmj.com/content/82/5/601>)

Célkitűzés

A longitudinális klinikai nyilvántartási infrastruktúrák, mint például a svédországi antireumatikus terápiák (ARTIS) lehetővé teszik a klinikai gyakorlatban alkalmazott egyes immunmoduláns gyógyszerek biztonságosságának egyidejű összehasonlítását a kezelési kohorszok, az utánkövetés és az eredmények következetes meghatározásával. A tanulmány célja az volt, hogy felmérje és összehasonlítsa az egyes célzott szintetikus vagy biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (b/ts DMARD) rheumatoid arthritisben (RA) elért legfontosabb biztonságossági eredményeinek előfordulási arányát, frissítve a korábbi jelentéseket és bevonva az újabb kezeléseket, beleértve a Janus kináz inhibitorokat (JAKi).

Módszerek

Országos regiszteralapú kohorszvizsgálat, amelyben Svédországban minden olyan RA-ban szenvedő beteg szerepel, akit 2010. január 1. és 2020. december 31. között regisztráltak bármely b/tsDMARD terápiát elkezdőként, majd 2021. június 30-ig követtek (N = 20 117). A kiválasztott kimenetek incidencia arányait, amelyeket a nemzeti egészségügyi nyilvántartásokon keresztül azonosítottak, összehasonlították az egyes b/tsDMARD-k között, kiigazítva a demográfiai, az RA-betegség jellemzői és a komorbiditás szerint.

Eredmények

Jelentős különbségek voltak a kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyásában (az 1000 betegévre jutó arányok a rituximabbal kapcsolatos 18-tól a tofacitinib esetén mért 57-ig terjedtek), de kevés szignifikáns különbséget figyeltek meg a vizsgált súlyos nemkívánatos események esetében. Sem a cardiovascularis események, sem az általános súlyos fertőzések nem voltak gyakoribbak baricitinib vagy tofacitinib esetén, mint a bDMARD esetén, de a JAKi a kórházban kezelt herpes zoster magasabb arányával járt (HR vs etanercept, 3,82 (95% CI 2,05-7,09) és 4,00 (1,59-10,06)). Az események alacsony száma korlátozta az összehasonlítást, különösen a sarilumab és a tofacitinib esetében.

Következtetés

Az ARTIS adatai alátámasztják, hogy az RA kezelésére jelenleg használt b/tsDMARD-ok elfogadható és nagyrészt hasonló biztonságossági profillal rendelkeznek, de vannak különbségek, különösen a tolerálhatóság és a specifikus fertőzési kockázatok tekintetében.

A JAK-POT-megfigyelési vizsgálat összefoglalása (beleértve – többek között - a BSRBR, RABBIT, BIOBADASER regisztereket is):

Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration (
<https://ard.bmj.com/content/81/10/1358>)

Háttér

A rheumatoid arthritisben (RA) nemrégiben jóváhagyott JAK-gátlók (JAKi) megváltoztatták a kezelési lehetőségeket. A tanulmány célja az volt, hogy összehasonlítsa az RA négy jelenlegi második vonalbeli terápiájának hatékonyságát a JAK gátlók jóváhagyása óta különböző hatásmechanizmusokkal, 19 regiszter nemzetközi együttműködésében.

Módszerek

Ebbe a megfigyeléses kohorsz vizsgálatba tumornekrozis faktor inhibitorokat (TNFi), interleukin-6 inhibitorokat (IL-6i), abataceptet (ABA) vagy JAKi-t kezdő betegeket vontak be. Összehasonlították ezeknek a kezeléseknak a hatékonyságát a gyógyszer abbahagyása és a klinikai betegség aktivitási indexe (CDAI) válaszaránya szempontjából 1 év alatt. Az elemzéseket kiigazították a beteg, a betegség és a kezelés jellemzőihez, beleértve a terápiás vonalakat is, és figyelembe vették a kockázatot.

Eredmények

31 846 kezelési kurzust foglaltunk bele: 17 522 TNFi, 2775 ABA, 3863 IL-6i és 7686 JAKi. A teljes abbahagyás korrigált elemzése minden kezelésben hasonló volt. A kezelés leállításának fő oka az eredménytelenség volt. A TNFi-hez képest a JAKi-t ritkábban hagyták abba hatástalanság miatt (korrigált HR (aHR) 0,75, 95% CI 0,67-0,83), csakúgy, mint az IL-6i-t (aHR 0,76, 95% CI 0,67-0,85) és gyakrabban nemkívánatos események (aHR 1,16, 95% CI 1,03-1,33) miatt. A korrigált CDAI válaszadási arány 1 év alatt hasonló volt a TNFi, a JAKi és az IL-6i esetében, és kissé alacsonyabb volt az ABA esetében.

Következtetés

A korrigált teljes gyógyszerabbahagyás és a JAKi és az IL-6i 1 éves válaszaránya hasonló volt a TNFi esetében megfigyeltekhez. A TNFi-hez képest a JAKi-t gyakrabban hagyták abba nemkívánatos események miatt, és kevésbé a hatástalanság miatt, mint az IL-6i-t.

A JAK-POT megfigyeléses vizsgálatban nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a gyógyszerretencióban a második JAKi-kezelést kezdeményező betegek (n = 365) és a bDMARD (n = 1635) között a kezdeti JAKi-kezelés abbahagyása után egy 2 éves követés során; azonban a korrigált analízis után a JAK inhibitorok szignifikánsan magasabb retenciós arányt mutattak a bDMARD-okhoz képest (P = 0,04).

Colitis ulcerosa (IBD) regiszterek áttekintése

Swedish Inflammatory Bowel Disease Register (SWIBREG) - a nationwide quality register

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498717/>)

Háttér:

A gyulladós bélbetegség (IBD) krónikus, gyulladós relapszáló betegség, növekvő előfordulási gyakorisággal. Az IBD-kutatást és a betegek hosszú távú nyomon követését azonban akadályozta a betegség fenotípusára, a betegek által jelentett kimeneteli mutatókra, az orvosok globális értékelésére, a betegség aktivitására és a kórházban alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó részletes adatok hiánya.

Cél:

A svéd IBD minőségügyi nyilvántartás (SWIBREG) áttekintése.

Módszerek:

A SWIBREG áttekintése, beleértve a felhasználók és a betegek kérdőíves adatait.

Eredmények:

A SWIBREG-et 2005-ben indították el, és 2019 áprilisától 46 400 IBD-ben szenvedő beteget tartalmaz (Crohn-betegség: $n = 15\,705$, *fekélyes vastagbélgyulladás*: $n = 21\,540$, IBD nem osztályozott és egyéb vastagbélgyulladás (beleértve pl. mikroszkópos vastagbélgyulladást): $n = 9155$). Az IBD-s betegek közül 7778-at diagnosztizáltak gyermekkorban (16,8%). Korábbi kutatások kimutatták, hogy a SWIBREG és a Svéd Nemzeti Betegregiszter (NPR) kombinálása 100% -os pozitív prediktív értéket eredményez (95% CI = 95-100%) az IBD diagnózisához. Ezen túlmenően az NPR-ben az IBD-vel diagnosztizált betegek közül, akik IBD-vel kapcsolatos műtétet vagy immunmoduláló/biológiai kezelést kaptak az elmúlt 18 hónapban, a SWIBREG 59,0% -ot fed le. A SWIBREG nemcsak a hagyományos terápiákra vonatkozó információkat rögzíti, hanem a biológiai kezelésre, a műtetre, a dohányzásra, a betegségek aktivitására, a betegek által jelentett kimeneteli intézkedésekre (PROM) és a betegek által tapasztalt intézkedésekre (PREM) vonatkozó információkat is. Az adatok grafikus döntéstámogató rendszeren keresztül kerülnek bemutatásra.

Következtetés:

A SWIBREG előnyös az IBD-ben szenvedő betegek számára, és ideális lehetőséget kínál az egészségügyi személyzet és a kutatók számára a betegség fenotípusának és aktivitásának, a PROM-oknak / PREM-eknek és a kórházban alkalmazott gyógyszereknek az IBD-ben szenvedő betegeknél történő vizsgálatára.

Validation of the 'United Registries for Clinical Assessment and Research' [UR-CARE], a European Online Registry for Clinical Care and Research in Inflammatory Bowel Disease
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415255/>)

Háttér:

A "United Registries for Clinical Assessment and Research" [UR-CARE] adatbázis az Európai Crohn- és Colitis-szervezet (ECCO) kezdeményezése, amelynek célja a napi betegellátás és a gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatos kutatási vizsgálatok megkönnyítése. Ebben az adatbázist IBD-s betegek fiktív esettörténeteinek felhasználásával próbálták validálni, amelyeket az IBD-ben különböző tapasztalatokkal rendelkező megfigyelőknek kellett bevinniük.

Módszerek:

Tizenkilenc megfigyelő öt beteg esetet vitt be az adatbázisba. 6 hét elteltével minden megfigyelő újra ugyanazokat az esettörténeteket írta be. Minden esettörténethez 20 kulcsváltozót választottak ki, hogy kiszámítsák az egyes megfigyelők pontosságát. Feltételezték, hogy az adatbázis olyan, hogy a bevitt adatok $\geq 90\%$ -a helyes lesz. A helyesen bevitt adatok teljes arányát béta-binomiális regressziós modell segítségével számították ki a megfigyelők közötti variáció figyelembevételére és a várt érvényességi szinttel összehasonlítva. Az újratesztelés megbízhatóságát McNemar teszttel értékelték.

Eredmények:

Az összes esettörténet esetében a helyesen bevitt tételek teljes aránya és konfidenciaintervallumai magukban foglalták a 90%-os célt (1. eset: 92% [88–94%]; 2. eset: 87% [83–91%]; 3. eset: 93% [90–95%]; 4. eset: 97% [94–99%]; 5. eset: 91% [87–93%]). Ezek a számok nem különböztek szignifikánsan a 6 héttel később találtaktól [McNemar teszt $p > 0,05$].

Következtetés:

Az UR-CARE adatbázis megvalósíthatónak, érvényesnek és megbízhatónak, valamint könnyen használhatónak tűnik, függetlenül a korábbi felhasználói tapasztalatoktól és a klinikai IBD tapasztalat szintjétől. Az UR-CARE lehetőséget kínál arra, hogy erősítse a jövőbeni európai együttműködéseket az IBD klinikai kutatása terén.

JIA regiszterek áttekintése :

Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846042/>)

Célkitűzés:

A német Biologics JIA Registry (BIKER) adatainak felhasználásával értékelték a biológiai gyógyszerek hosszú távú biztonságosságát a szisztémásan kialakuló JIA tekintetében a különös érdeklődésre számot tartó nemkívánatos események tekintetében.

Módszerek:

A biztonságossági értékelés az első adag bevitelétől az utolsó adag bevitelét követő 90 napig terjedően jelentett nemkívánatos eseményeken alapult. A nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és 25 előre meghatározott, különös érdeklődésre számot tartó nemkívánatos esemény arányát elemezték. Az előfordulási arányokat minden egyes biológiai készítmény esetében összehasonlították az összes többi biológiai gyógyszerrel, a Poisson-modellt alkalmazva.

Eredmények:

Az elemzésben részt vevő 260 szisztémás JIA-s beteg közül 151 beteg kapott etanerceptet, 109 tocilizumabot, 71 anakinrát és 51 kanakinumabot. Az etanercepttel kezelt betegeknek magasabb volt a juvenilis arthritis betegség klinikai aktivitási pontszáma (10 pont), az aktív ízületek száma és a szteroidhasználat a kezelés kezdetén. Súlyos nemkívánatos eseményeket nagyobb gyakorisággal jelentettek kanakinumabot [20/100 betegév (PY)] és tocilizumabot (21/100 PY) kapó betegeknek. Citopénia és májesemények nagyobb gyakorisággal fordultak elő tocilizumab és kanakinumab esetén. Klinikailag jelentős fertőzéseket gyakrabban észleltek IL-6 vagy IL-1 gátlásban szenvedő betegeknek. A makrofág aktivációs szindróma minden kohorszban nagyobb gyakorisággal fordult elő kanakinumabbal (3,2/100 PY) és tocilizumabbal (2,5/100 PY) kezelt betegeknek, mint anakinrával (0,83/100 PY) és etanercepttel (0,5/100 PY) kezelt betegeknek. A módosítást követően csak az anakinrával kezelt betegeknek maradt szignifikáns a fertőzések emelkedett kockázata. Három esetben rosszindulatú daganatról számoltak be olyan betegeknek, akik valaha biológiai gyógyszereknek voltak kitéve. Két haláleset fordult elő az etanercepttel kezelt betegeknek.

Következtetés:

A farmakoterápia BIKER által biztosított felügyelete különösen a hosszú távú kezelésben részesülő betegek esetében fontos. Összességében a tolerancia elfogadható volt. Számos biológiai gyógyszer között különbségeket észleltek, amelyeket figyelembe kell venni a napi betegellátás során.

UK JIA Biologics Register

(<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>)

Ez a nyilvántartás a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) biológiai és hasonló kezelésének biztonságosságát és hatékonyságát méri. A BSR és a Versus Arthritis együttműködik a JIA-ban szenvedő gyermekeken és fiatalokon végzett betegvizsgálataink hosszú távú jövőjének biztosítása érdekében. A BSR Etanercept és a Versus Arthritis Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BSR etanercept és Versus Arthritis Biologics for Children with Rheumatic Disease) vizsgálatok beolvadtak az Egyesült Királyság JIA biológiai nyilvántartásába. A finanszírozást legalább további négy évvel meghosszabbították; a Manchesteri Egyetem továbbra is irányítja a tanulmányt.

Két tanulmány folyik Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BCRD) és BSPAR Etanercept Study (BSPAR ETN) néven az Egyesült Királyság kórházaiban, hogy megvizsgálják a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) biológiai és biohasonló kezelésének biztonságosságát és hatékonyságát.

A vizsgálatok részeként hosszú távú nyomon követési információkat gyűjtenek a betegség változásairól és az újabb betegségekről, hogy meghatározzák az ilyen típusú kezelések biztonságosságát és hatékonyságát.