Neuroprotettori nello stroke: fine di un'era?

Data 04 giugno 2007
Categoria neurologia

Delude un altro neuroprottore proposto per la terapia dello stroke ischemico.

Il composto NXY-059 è un agente di intrappolamento dei radicali liberi che ha mostrato effetti neuroprotettivi nei modelli animali di ictus. Nello studio SAINT I è stata testata l'ipotesi che fosse in grado di ridurre la disabilità negli esseri umani dopo ictus ischemico acuto.
Lo studio, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha coinvolto 1722 pazienti con ictus ischemico acuto; i soggetti sono stati randomizzati a ricevere, entro sei ore dalla comparsa dell'ictus, un'infusione endovenosa di placebo oppure di NXY-059 per 72 ore. L'outcome primario era costituito dalla disabilità a 90 giorni, misurata sulla base degli score della scala Rankin modificata per la disabilità (range da 0 a 5, dove 0 indica l'assenza di sintomi residui e 5 l'allettamento e la necessità di assistenza continua).
Fra i 1699 soggetti inclusi nell'analisi di efficacia, NXY-059 ha migliorato in maniera significativa la distribuzione complessiva degli score sulla scala Rankin modificata, in confronto al placebo (p=0,038 secondo il test Cochran-Mantel-Haenszel). L'odds ratio comune per il miglioramento attraverso tutte le categorie della scala è stato di 1,20 (intervallo di confidenza al 95%: 1,01-1,42). La mortalità e i tassi di eventi avversi gravi e non gravi sono stati simili nei due gruppi. NXY-059 non ha migliorato la funzionalità neurologica misurata sulla base della National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): la differenza fra i due gruppi nella variazione rispetto agli score del basale è stata di 0,1 punti (intervallo di confidenza al 95%: da -1,4 a 1,1; p=0,86). Analogamente, non è stato osservato alcun miglioramento secondo l'indice di Barthel (p=0,14).
Le conclusioni sono queste: la somministrazione di NXY-059 entro sei ore dalla comparsa di ictus ischemico acuto ha migliorato in maniera significativa l'outcome primario (disabilità ridotta a 90 giorni) ma non ha migliorato le misure di outcome, compresa la funzionalità neurologica misurata con lo score NIHSS.
Sulla scorta di questi risultati preliminari è stato disegnato un secondo trial (SAINT II) per confermare se NXY-059 possa avere effetti benefici nell'ictus ischemico, identico nel disegno al precedente ma con maggiore potenza statistica. Il trial randomizzato in doppio cieco ha coinvolto infatti 3200 pazienti con stroke ischemico.
I risultati di questo secondo trial sono stati deludenti, poichè non è riuscito neppure a confermare la riduzione nella disabilità a 90 giorni (odds ratio 0.94 , P = .33). I risultati sono stati anticipati con una press release sul sito della azienda produttrice.

Fonte:
Leese KN et al. NXY-059 for Acute Ischemic Stroke NEJM 2006;354:588-600

Commento di Marco Grassi

La ricerca sulla terapia farmacologica dello stroke ha subito un' ennesima battuta di arresto. L'azienda produttrice del composto sperimentale NXY-059 ha annunciato la cessazione dello sviluppo clinico del farmaco perchè i risultati preliminari di un trial di fase III (denominato SAINT II) sono risultati negativi per tutti gli end points considerati. Il composto, già testato in un precedente trial (SAINT I pubblicato agli inizi dell'anno sul NEJM), aveva mostrato risultati che suggerivano una certa efficacia incoraggiando l'azienda produttrice a proseguire le ricerche cliniche. Era stato quindi approntato un trial per verificare e confermare i risultati precedenti e soprattutto rispondere alle critiche di mancanza di potenza statistica del precedente studio.
Il NXY-059 si aggiunge ad una sterminata lista di farmaci a supposta azione neuroprotettrice che hanno fallito la prova dei trial e non hanno dimostrato di avere una utilità clinica nel trattamento dello stroke ischemico. Un editoriale di Lancet cita una revisione sull'argomento che stima in oltre 1000 i composti chimici che sono stati testati in modelli animali di stroke ischemico. Di questi solo 114 sono stati successivamente testati anche nell'uomo, senza alcun risultato apprezzabile.
Dopo tanti anni di fallimenti è forse opportuno chiedersi se è il caso di continuare a ricercare farmaci ad effetto neuroprotettivo oppure abbandonare il filone e studiare nuove strategie terapeutiche, anche non farmacologiche. Appare infatti evidente che il modello sperimentale animale fin qui utilizzato per testare preliminarmente i farmaci è stato particolarmente infido e totalmente inefficiente, ponendo dubbi anche sulla sua eticità e fattibilità economica. Al momento, e con questo background di fallimenti, è improbabile che avremo neuroprotettore efficaci in tempi brevi.
Il secondo chiaro messaggio che ci giunge da questa storia è che servono almeno due trial di fase III e di adeguata potenza statistica che mostrino risultati coerenti, specie nelle analisi per sottogruppi, prima che un farmaco possa essere considerato ragionevolmente efficace e possa entrare nell'armamentario terapeutico. La replicabilità dei risultati è un principio fondamentale della ricerca scientifica e alcuni recenti esempi di trial che hanno mancato di confermare l'efficacia terapeutica, dimostrata in un singolo trial, ci mostra quanto sia importante il principio dela riproducibilità e suggerisce cautela nel prendere per buoni i risultati di una singola ricerca, per quanto sia metodologicamente ineccepibile.



Referenze

1. Neuroprotection: the end of an era? The Lancet 2006; 368:1548
2. http://www.astrazeneca.com/node/pressreleaselist.aspx. Accesso del 10 novembre 2006