



## Interferone beta-1a e doxiciclina in combinazione nella sclerosi multipla

**Data** 27 settembre 2008  
**Categoria** neurologia

La combinazione INF $\beta$ 1a + doxiciclina è risultata efficace, sicura e ben tollerata.

La terapia della sclerosi multipla (SM), malattia con eziopatogenesi ancora largamente sconosciuta, è sostanzialmente mirata a stabilizzare il decorso clinico della malattia, riducendo il tasso di recidive e rallentando la progressione della patologia. Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso terapie combinate che, sfruttando meccanismi diversi, bloccano eventi patogenetici distinti. Un esempio è dato dalla combinazione interferone (INF)  $\beta$  e doxiciclina. La doxiciclina, infatti, inibisce l'attività delle metalloproteasi e in particolare, MMP-9, enzima coinvolto sia nell'aumento di lesioni positive al gadolinio (Gd+) in pazienti affetti da SM recidivante (Lee et al. Brain 1999; 122: 191-7, Waubant et al. Neurology 1999; 53: 1397-401), sia nella degradazione di INF $\beta$  e quindi nella ridotta efficacia della terapia immunomodulante (Nelissen et al. Brain 2003; 126: 1371-81).

L'obiettivo dello studio di Minagar et al, in aperto della durata di 7 mesi, era valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione interferone (INF) $\beta$ 1a i.m. + doxiciclina per os (\*), in pazienti con SM recidivante-remittente con riaccensione della malattia.

La doxiciclina inibisce l'attività di MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9) un enzima implicato nella patogenesi della SM: è stato riportato che in pazienti affetti da SM recidivante l'aumento del livello di MMP-9 si associa ad un incremento del numero delle lesioni positive al gadolinio (Gd+) (Lee et al. Brain 1999; 122: 191-7, Waubant et al. Neurology 1999; 53: 1397-401). Inoltre, MMP-9 può ridurre l'efficacia della terapia immunomodulante della SM, degradando l'INF $\beta$  (Nelissen et al. Brain 2003; 126: 1371-81).

Lo studio ha coinvolto 15 pazienti, 12 (80%) donne, con età, al momento dell'arruolamento, di 44,5 $\pm$ 10,6 anni, durata media di malattia 6,1 $\pm$ 4,5 anni, punteggio Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3,5 (3,0-4,5), e 4.0 (2-28) lesioni Gd+. I pazienti assumevano INF $\beta$ 1a da 3,9 $\pm$ 2,6 anni.

Per l'intera durata dello studio i pazienti hanno ricevuto settimanalmente 30  $\mu$ g i.m. di INF $\beta$ 1a, ed in aggiunta negli ultimi 4 mesi, doxiciclina 100 mg/die per os. Con cadenza mensile, i pazienti sono stati sottoposti a visite neurologiche, alla determinazione del punteggio EDSS ed alla registrazione degli eventi avversi. Dopo l'aggiunta della doxiciclina, sono stati inoltre eseguiti esami di laboratorio (esami ematochimici completi, conta delle cellule ematiche, e test di gravidanza) per valutare la sicurezza del trattamento. La presenza di lesioni tissutali è stata determinata tramite Magnetic Resonance Imaging (MRI) dopo somministrazione di una dose tripla di Gd (Gd enhancing lesions).

L'end point primario è stata la variazione nel numero di lesioni Gd+; gli end point secondari sono stati il tasso di recidive, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione INF $\beta$ 1a + doxiciclina, il punteggio EDSS, il livello sierico di MMP-9. Inoltre al fine di chiarire il possibile meccanismo terapeutico della doxiciclina, sono stati eseguiti test in vitro di migrazione transendoteliale di monociti utilizzando le linee cellulari U937 (monociti) e cellule endoteliali microvascolari cerebrali esposte al siero ottenuto dai pazienti prima e dopo il trattamento combinato.

Il numero di lesioni Gd+ rilevate tramite MRI è diminuito da una media di 8.8 (2.0 – 24.5) per immagine nel pretrattamento a 4.0 (0.7 – 16.7; p<0.001) durante il trattamento, il punteggio EDSS medio è diminuito parallelamente.

Un solo paziente ha avuto una recidiva (neurite ottica). Il trattamento con doxiciclina ha anche determinato una riduzione, non statisticamente significativa, dei livelli sierici di MMP-9 (-44,1 $\pm$ 310,4; p=0,59).

L'analisi multivariata ha dimostrato che la diminuzione nel numero di lesioni Gd+ è associata in modo indipendente sia alla durata del trattamento con INF $\beta$ 1a (p=0,02) sia alla variazione nel livello di MMP-9 (p=0,04): la maggiore riduzione di lesioni Gd+ è stata registrata per i periodi più lunghi di trattamento.

Infine, i test in vitro hanno dimostrato che l'incubazione delle cellule con il siero dei pazienti ottenuto dopo la terapia combinata (rispetto a quello ottenuto nel pretrattamento) ha ridotto la migrazione transendoteliale delle cellule U937. Questi dati suggeriscono che gli effetti della doxiciclina dipendono anche dalla capacità di ridurre la migrazione transendoteliale dei monociti.

I pazienti hanno riportato eventi avversi comunemente associati sia all'uso di INF $\beta$ 1a (sindrome simil-influenzale, n=11; affaticamento, n=2; mal di testa, n=2; dolore muscolare, n=4) sia all'uso di doxiciclina (nausea, n=5; vomito, n=2; diarrea, n=6; dispnea n=9; reflusso esofageo, n=2) di media gravità, risolti spontaneamente. La combinazione dei due farmaci non ha modificato la gravità degli eventi avversi dell'INF $\beta$ -1a e non è stato osservato sinergismo tra i farmaci nella comparsa di tali eventi.

I risultati di questo studio indicano che, nella popolazione di pazienti esaminata, la combinazione INF $\beta$ 1a + doxiciclina è risultata efficace, sicura e ben tollerata.

I potenziali limiti dello studio sono sia il numero limitato di pazienti considerati (n=15), sia il disegno in aperto. Gli autori stessi sottolineano che sarebbero necessari studi su una più ampia popolazione di pazienti affetti da SM per dimostrare



in maniera più solida la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità della combinazione INFβ-1a + doxiciclina.

(\*) L'uso della doxiciclina riportato in questo studio in Italia è off-label; le indicazioni terapeutiche autorizzate comprendono la terapia delle infezioni sostenute da batteri gram positivi e gram negativi.

**Fonte:** Arch Neurol 2007 Dec 10; .

Dottor Gianluca Miglio

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)/[url]