Metilprednisolone ed interferone-β1a nella sclerosi multipla

Data 18 marzo 2010
Categoria neurologia

Nella sclerosi multipla recidivante-remittente il metilprednisolone per os, somministrato mensilmente come terapia aggiuntiva al trattamento con interferone-β1a, consente di ottenere una significativa diminuzione della frequenza dellerecidive.

L'interferone-β è parzialmente efficace nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) e nuove strategie sono quindi necessarie.
Scopo dello studio NORMIMS (NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta for the treatment of relapsing remitting Multiple Sclerosis) è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del metilprednisolone per os, somministrato ogni 4 settimane, come terapia aggiuntiva in pazienti con SMRR che stavano ricevendo interferone-β1a sc e con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti.

Lo studio, multicentrico (29 dipartimenti di neurologia in Danimarca, Norvegia, Svezia e Finlandia), randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e contro placebo, è iniziato nell'agosto 2003 e si è concluso nel dicembre 2007.
Sono stati inclusi pazienti con SMRR; età 18-55 anni; punteggio al basale sulla Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤5,5 punti; in trattamento con interferone-β1a da almeno 12 mesi e ad una dose di 44 µg 3 volte a settimana da almeno 3 mesi; con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti mentre stavano assumendo l'interferone-β.
Sono stati esclusi i pazienti trattati: con irradiazione del tessuto linfoide, con mitoxantrone, ciclofosfamide o a lungo termine con glucocorticoidi. Altri farmaci e regimi esclusi sono stati: l'azatioprina o altri farmaci immunosoppressivi, la ciclosporina, il glatiramer acetato, la somministrazione endovenosa di immunoglobuline nei 6 mesi precedenti, i cambiamenti della formulazione o della dose di interferone-β entro i 3 mesi, il trattamento con corticosteroidi o con l'adrenocorticotropina entro le 8 settimane. Ulteriori criteri di esclusione sono stati: una ricaduta entro 30 giorni dalla randomizzazione e l'epilessia non controllata con i farmaci antiepilettici. Sono state escluse le donne in età fertile senza un appropriato controllo delle nascite, quelle in gravidanza o in allattamento. Sono stati esclusi i pazienti che hanno avuto la conversione verso la sclerosi multipla secondariamente progressiva, con storia di ulcera peptica o con di sintomi di dispepsia, con diabete mellito, con abuso di alcool o di farmaci, con depressione maggiore, con insufficienza cardiaca o renale o con qualsiasi malattia che richiedeva il trattamento sistemico con corticosteroidi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con precedenti gravi reazioni ai glucocorticoidi, aumento delle concentrazioni ematiche della aspartato aminotransferasi o della alanina aminotransferasi, leucopenia o trombocitopenia.

I pazienti hanno ricevuto metilprednisolone 200 mg o placebo per 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane per almeno 96 settimane, in combinazione con interferone-β1a 44 µg 3 volte a settimana. Ogni 12 settimane i pazienti sono stati visitati, sono stati registrati gli eventi avversi, i trattamenti concomitanti e i risultati degli esami di laboratorio. Gli esami neurologici, comprese le valutazioni dei punteggi sulla EDSS e sulla scala Multiple Sclerosis Functiona Composite (MSFC), sono stati effettuati al basale, ad intervalli di 24 settimane (EDSS), alle settimane 48 e 96 (MSFC). Nel caso di sospetta recidiva i pazienti sono stati visitati entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. Le concentrazioni degli anticorpi neutralizzanti sono state determinate alle settimane 24, 48, 72 e 96. Immagini di risonanza magnetica nucleare (RMN) del cervello sono state registrate al basale e alla settimana 96.

L'outcome primario è stato la frequenza media annuale di recidive documentate durante l'intervallo 0-96 settimane.
Una recidiva era definita documentata quando causava un cambiamento oggettivo osservato durante le visite neurologiche.
Gli end point secondari sono stati: la frequenza media annuale di ricadute negli intervalli 0-48 e 49-96 settimane; il tempo al peggioramento della disabilità, definito come un aumento ≥1 punto nel punteggio EDSS confermato in due visite successive; i cambiamenti nel punteggio MSFC dal basale alla settimana 48 e dal basale alla settimana 96; il numero di lesioni attive (lesioni nuove o in espansione); la presenza di anticorpi neutralizzanti in qualsiasi momento dello studio.
Gli end point terziari erano il numero totale di recidive; la probabilità di assenza di recidive e di altri outcome correlati alle recidive; il numero di pazienti con progressione della disabilità; il volume delle lesioni; il cambiamento nel volume del parenchima cerebrale normalizzato.
Sono stati registrati gli eventi avversi, gli abbandoni dovuti agli eventi avversi, gli eventi avversi gravi, le misure della densità ossea e i risultati degli esami di laboratorio.

Un totale di 103 pazienti è stato randomizzato a ricevere metilprednisolone (n=66) o placebo (n=64).
Al basale le caratteristiche demografiche e cliniche sono state, rispettivamente: età media 37,8 e 39,5 anni; maschi 29 e 21%; tempo medio dalla comparsa dei sintomi 6,9 e 8,5 anni; punteggio EDSS 2,5 e 2,9 punti; numero di recidive nell'anno precedente 1,5 e 1,6.

Il 26% dei pazienti nel gruppo metilprednisolone e il 17% in quello placebo hanno abbandonato lo studio prima della settimana 96.
Sono state rilevate 23 e 66 recidive, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo, corrispondenti ad

una frequenza media annuale di ricadute di 0,22 (CI 95% 0.15-0,33) e 0,59 (CI 95% 0,46-0,75; riduzione relativa 62%, CI 95% 32-80%; p<0,0001).
Valori simili sono stati calcolati esaminando i dati relativi agli intervalli 0-48 (riduzione relativa 63%, 32-80%; p=0,002) e 49-96 settimane (riduzione relativa 62%, 19-82%; p=0,013).
I tempi medi alla prima recidiva sono stati 30,8±23,5 e 34,9±26,2 settimane, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo.
Durante lo studio la probabilità stimata di permanenza senza recidive è stata del 76% nel gruppo metilprednisolone e del 34% in quello placebo (differenza assoluta 42%).
Una significativa interazione è stata osservata tra l'effetto del trattamento ed il punteggio EDSS al basale (p=0,007); nessun effetto del trattamento è stato osservato nei pazienti con un punteggio EDSS al basale ≥3. Tuttavia, l'effetto complessivo aggiustato per il punteggio EDSS al basale è risultato significativo (rapporto tra le frequenze di recidive 0,33, CI 95% 0,19-0,56; p<0,0001).
A 96 settimane la probabilità stimata di progressione della disabilità (≥1 punto EDSS) è stata del 16% (CI 95% 6-26%) nel gruppo metilprednisolone e del 25% (CI 95% 13-36%) in quello placebo (p=0,29). Le differenze tra i trattamenti nella variazione del punteggio sulla MSFC sono state -0,11 (CI 95% -0,26-0,05; p=0,17) a 48 settimane, e -0,05 (-0,22-0,11; p=0,52) a 96 settimane. Il numero medio di lesioni attive per paziente per anno è stato 2,7 (CI 95% 2,0-3,8) nel gruppo metilprednisolone e 3,5 (2,7-4,7) in quello placebo, corrispondente ad una riduzione del 23% (rapporto relativo 0,77; CI 95% 0,50-1,19; p=0,24). Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati almeno una volta durante lo studio nel 26% dei pazienti nel gruppo metilprednisolone e nel 35% di quelli nel gruppo placebo.

Sintomi psichiatrici (principalmente insonnia e nervosismo), gastrointestinali (in particolare dispepsia) e neurologici (maggiormente disgeusia e ageusia) sono stati riportati come eventi avversi più frequentemente nel gruppo metilprednisolone rispetto a quello placebo.
L'osteoporosi è stata registrata come evento avverso in 3 pazienti di ciascun gruppo. Le misure di densità ossea del rachide lombare hanno mostrato una riduzione del 2,8±6,3% e dello 0,6±5,9%, rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo.

Un maggior numero di anormalità nei risultati degli esami di laboratorio è stato rilevato nel gruppo metilprednisolone rispetto a quello placebo, ma poche sono state considerate clinicamente significative.

In pazienti con SMRR il metilprednisolone per os, somministrato mensilmente come terapia aggiuntiva al trattamento con interferone-β1a, consente di ottenere una significativa diminuzione della frequenza delle recidive. Tuttavia, questi dati necessitano di essere confermate in ulteriori studi a causa del ridotto numero di pazienti e dell'alto numero di drop-out.

Commento

Nell'editoriale di accompagnamento, viene ribadita la necessità di ulteriori conferme ai dati del NORMIMS. Ad oggi, nonostante il razionale apparentemente forte, nessun ampio studio ha mostrato in modo definitivo i vantaggi apportati dai corticosteroidi al trattamento con interferone-β. Lo scorso aprile sono stati presentati all'American Academy of Neurology 2009 Annual Meeting (Abstract LB.002) i risultati di MECOMBIN, uno studio di 3 anni su 341 pazienti con SMRR che hanno ricevuto mensilmente metilprednisolone per os 500 mg per 3 giorni in aggiunta all'interferone-β1a im. Poiché i dati indicano un effetto benefico del glucocorticoide, l'analisi dei risultati dettagliati è di sostanziale interesse.

Conflitto di interesse

Diversi autori dichiarano di aver ricevuto contributi da varie ditte farmaceutiche

Dottor Gianluca Miglio

Riferimenti bibliografici

Sorensen et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009; 8: 519-29.

Cohen JA. Corticosteroids in combination therapy for multiple sclerosis. Lancet Neurol 2009; 8: 502-503.

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