Sospensione dopo 6 mesi o mantenimento della profilassi antiemicranica con topiramato

Data 17 luglio 2008
Categoria neurologia

La terapia preventiva dell'emicrania con topiramato per 6 mesi si associa ad una riduzione nel numero di giorni con emicrania e ad un miglioramento della qualità di vita e gli attacchi tendano a ridursi dopo la sospensione del trattamento con un effetto anche a 6 mesi dalla sospensione.

Topiramato è uno tra i farmaci approvati in Italia per profilassi dell'emicrania (*). Nello studio PROMT (Prolonged Migraine Prevention with Topiramate) sono stati valutati, 6 mesi dopo la sospensione, gli effetti della somministrazione per 6 mesi di topiramato a scopo profilattico dell'emicrania, in confronto con una somministrazione continuativa per 12 mesi.

PROMT è iniziato nel dicembre 2003 ed è terminato nel maggio del 2006. Si è trattato di uno studio multicentrico che ha coinvolto 88 cliniche neurologiche distribuite in 21 paesi europei e del Medio-Oriente. Allo studio hanno partecipato anche ricercatori italiani e dell'azienda sponsor.

Inizialmente sono stati arruolati 818 pazienti, maschi (13%) e femmine (87%), con età media 39.8 anni (18 – 69 anni), diagnosi di emicrania con o senza aura (secondo i criteri della International Headache Society), durata di malattia di almeno 1 anno, emicrania per oltre 8 giorni/mese, attacchi della durata media di circa 13h e con severità 2.1-2.2 (secondo una scala in tre punti: media, moderata, grave).
Lo studio è stato suddiviso in 4 fasi: Fase 1 di ingresso, in cui sono state valutate le condizioni basali dei pazienti arruolati secondo i criteri di eleggibilità previsti dallo studio; Fase 2 in aperto, della durata di 26 settimane, nella quale tutti i pazienti hanno ricevuto topiramato. La dose è stata aumentata da 25 mg/die a 100 mg/die (o alla massima dose tollerata) con incrementi successivi di 25 mg/die/settimana. In alcuni pazienti la dose è stata ulteriormente incrementata ma senza superare i 200 mg/die. Nelle ultime 4 settimane di questa fase la dose media è stata di 105.22 mg/die ed è stata mantenuta stabile (**); Fase 3 della durata di 26 settimane, in cui i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi. Con modalità in doppio-cieco, un gruppo (259 pazienti) ha ricevuto il placebo e l'altro gruppo (210 pazienti) il farmaco alla stessa dose raggiunta nella fase precedente (dose media 103.44 mg/die). Il passaggio dal farmaco al placebo è stato effettuata riducendo la dose di 100 mg/settimana; Fase 4, al termine della fase in doppio-cieco la sospensione del trattamento è stata effettuata con le stesse modalità descritte per il passaggio dal farmaco al placebo.

L'end point primario è stato la variazione del numero di giorni con emicrania durante le ultime 4 settimane della fase in doppio-cieco rispetto alle ultime 4 settimane della fase in aperto. Parametri secondari di efficacia sono stati: il numero di abbandoni; cambiamenti nella durata e severità delle emicranie; cambiamenti nel numero di giorni in cui il paziente ha assunto triptani, alcaloidi dell'ergot, oppiacei o altri analgesici per il trattamento degli attacchi emicranici; cambiamenti della qualità di vita valutata attraverso questionari (MIDAS che misura la disabilità associata all'emicrania; SF-12 che misura lo stato generale di salute, diviso in componente fisica (SF-12 PCS) e mentale (SF-12 MCS); HIT-16 che misura l'impatto delle cefalee sulla qualità di vita), la soddisfazione dei pazienti e l'eventuale modifica durante la fase in doppio cieco e, infine, la dose di topiramato preferita.

559 pazienti (68.3%) hanno terminato la fase in aperto e 427 (52.2%) la fase in doppio-cieco. Durante tutte le fasi i drop out dallo studio sono stati dovuti a insufficiente efficacia e/o tollerabilità, ritiro del consenso informato o per altre cause non specificate.
I dati raccolti nelle ultime 4 settimane della fase in aperto dimostrano che il trattamento con il farmaco riduce significativamente il numero di giorni con emicrania rispetto al valore basale (-3.09; CI 95% = -3.44 – -2.74 giorni/4 settimane; p<0.0001). Confrontando i dati raccolti nelle ultime 4 settimane della fase in aperto con le ultime 4 settimane della fase in doppio-cieco emerge che il numero di giorni con emicrania aumenta in misura maggiore nel gruppo con placebo (+1.19; CI 95% = 0.71 – 1.66 giorni/4 settimane; p<0.0001) rispetto al gruppo che ha proseguito la terapia (+0.10; -0.36 – 0.56 giorni/4 settimane; p=0.011).
Il trattamento con topiramato non ha modificato la durata dell'attacco mentre la severità dello stesso è significativamente aumentata, ma solo nel gruppo che ha ricevuto il placebo (+0.12, 0.04–0.10; p=0.0027). Anche il numero di giorni in cui i pazienti hanno assunto farmaci per la fase acuta (principalmente triptani) è risultato significativamente maggiore nel gruppo che ha ricevuto il placebo (differenza tra i gruppi -0.95; -1.49 – -0.41 giorni/4 settimane; p=0.0007).
Analizzando i punteggi ottenuti dai questionari sulla qualità di vita emerge che i pazienti nel gruppo trattato con placebo hanno percepito un peggioramento, rispetto al gruppo trattato col farmaco, della disabilità associata all'emicrania e della componente fisica dello stato di salute. Al contrario, non sono state rilevate significative differenze nei punteggi HIT-16 e SF-12 MCS. Infine, relativamente all'efficacia del trattamento, il gruppo che ha ricevuto il farmaco ha espresso un livello di soddisfacimento significativamente maggiore (p=0.0052) se comparato al gruppo placebo, mentre oltre l'80% di tutti i pazienti considerati ha espresso soddisfazione per la tollerabilità del trattamento e solo il 2% ha dichiarato ridotta tollerabilità. Gli eventi avversi più frequenti sono stati le parestesie (50% dei pazienti nella fase in aperto; 30% nella fase in doppio-cieco), complessivamente gli eventi avversi hanno determinato l'abbandono del 21% dei pazienti e gli eventi avversi seri sono risultati intorno al 3%.

I dati indicano che la terapia preventiva dell'emicrania con topiramato per 6 mesi produce benefici persistenti. Infatti, sebbene tali benefici (riduzione nel numero di giorni con emicrania e miglioramento della qualità di vita) tendano a ridursi dopo la sospensione del trattamento sono ancora misurabili a 6 mesi dalla sospensione. Ciò induce gli autori a consigliare di mantenere il trattamento con topiramato per almeno 6 mesi con l'opzione di continuare la terapia a 12 mesi soprattutto in quei pazienti che mostrano una sostanziale riduzione della frequenza degli attacchi.

Riferimentobibliografico

Hans-Cristoph et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2007; 6: 1054-62.

Precisazioni

(*) In Italia topiramato (Topamax®) è indicato oltre che per la profilassi antiemicranica anche, in monoterapia o in associazione, nelle crisi tonico-cloniche generalizzate o nelle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria non sufficientemente controllate con altri antiepilettici e nelle crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, come riportato nella scheda tecnica del farmaco.
(**) La dosi utilizzate in questo studio sono consistenti con quelle riportate nella scheda tecnica del farmaco comprese tra 50 - 100 mg/die, e comunque da stabilire a giudizio del medico.

DottorGianlucaMiglio

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