



## Metilprednisolone ed interferone-β;1a 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-β;1a, consente di ottenere una significativa diminuzione della frequenza dell' recidive.

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-β;1a 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) <math>\leq 5,5</math> punti; in trattamento con interferone-β;1a 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-β;1a 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 <math>\geq 1</math> 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 ricadiva sono stati  $30,8 \pm 23,5$  e  $34,9 \pm 26,2$  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  $\geq 3$ . 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 ( $\geq 1$  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  $2,8 \pm 6,3\%$  e dello  $0,6 \pm 5,9\%$ , rispettivamente nel gruppo metilprednisolone e in quello placebo.

Un maggior numero di anomalie 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- $\beta$ 1a, 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- $\beta$ 1a. 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- $\beta$ 1a 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/\[url\]](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[url])