Milnacipran combined with pregabalin in fibromyalgia: a randomized, open-label study evaluating the safety and efficacy of adding milnacipran in patients with incomplete response to pregabalin

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Mease PJ, Farmer MV, Palmer RH, Gendreau RM, Trugman JM, Wang Y.
Milnacipran combined with pregabalin in fibromyalgia: a randomized, open-label study evaluating the safety and efficacy of adding milnacipran in patients with incomplete response to pregabalin
Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013 Jun;5(3):113-26. doi: 10.1177/1759720X13483894

Valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del **milnacipran** in aggiunta al **pregabalin** nei pazienti con fibromialgia caratterizzati da una risposta insufficiente al solo pregabalin. E' l'obiettivo dello studio randomizzato e multicentrico di P.J. Mease e collaboratori, della Scuola di Medicina dell'Università di Washington a Seattle, USA.

Dapprima, per un periodo variabile tra 4 e 12 settimane, i pazienti hanno assunto 300 o 450 milligrammi di pregabalin al giorno. Al termine di questa fase, sono stati selezionati i pazienti con un punteggio settimanale del dolore, su scala analogica visuale, compreso fra 40 e 90, un punteggio pari ad almeno 4 nella "Clinical Global Impression - Severity scale" e un punteggio di almeno 3 nella scala "Clinical Global Impression - Improvement scale". Tutti questi pazienti sono poi stati suddivisi casualmente in **due gruppi**:

- il **primo** (n = 180) ha continuato la cura a base di pregabalin;
- il **secondo** (n = 184) ha iniziato ad assumere anche 100 milligrammi al giorno di milnacipran, un inibitore del reuptake della serotonina-noradrenalina (SNRI).

Le "Clinical Global Impression (CGI) rating scale" sono utilizzate per valutare la severità dei sintomi di alcune patologie, e la risposta ai relativi trattamenti. La **Severity scale** classifica i sintomi in 7 livelli di gravità crescente. Anche la **Improvement scale** prevede 7 gradi, dal massimo miglioramento (1) al massimo peggioramento (7) dopo la terapia. I valori di cut-off prescelti per la selezione dei pazienti (rispettivamente, come si è visto, 4 e 3) corrispondono a una **sintomatologia lieve** ("mildly ill", nella versione originale della scala) e a un **miglioramento minimo** dopo la prima fase di cura ("minimally improved").

Il principale parametro di efficacia preso in considerazione è il raggiungimento di un punteggio pari ad almeno 2 ("much improved") sulla Improvement scale. Il secondo parametro è il miglioramento nella valutazione settimanale del dolore attraverso la scala analogica visuale. La sicurezza del trattamento è stata valutata tramite gli eventi avversi, i segni vitali, e una serie di test clinici di laboratorio.

Questi i risultati:

- la percentuale di pazienti con un miglioramento sulla Improvement scale è risultata **significativamente più elevata fra coloro che hanno assunto milnacipran e pregabalin**

(46.4%) rispetto a coloro che hanno continuato ad assumere solo il pregabalin (20.8%; $p < 0.001$);
- anche il miglioramento medio sulla scala visuale del dolore è stato **maggiore nei pazienti trattati con milnacipran e pregabalin** (-20.77 contro -6.43; $p < 0.001$);
- durante il **periodo iniziale**, gli eventi avversi più comuni emergenti dal trattamento con pregabalin sono le vertigini (22.8%), la sonnolenza (17.3%) e la fatigue (9.1%);
- nel **periodo di raffronto randomizzato**, gli eventi avversi più comuni determinati dal trattamento a base di milnacipran e pregabalin sono la nausea (12.5%), la fatigue (10.3%) e la stipsi (9.8%).

In conclusione, l'aggiunta di milnacipran al pregabalin ha procurato **un miglioramento significativo delle condizioni complessive, del dolore e dei sintomi correlati** nei pazienti fibromialgici non sufficientemente sensibili al trattamento con solo pregabalin.

© 2013 - Fondazione Alessandra Graziottin - www.fondazionegraziottin.org