Quale terapia per la prevenzione secondaria dell'ictus?

Data 30 agosto 2008
Categoria neurologia

Sono stati pubblicati i risultati dello studio PRoFESS sulla prevenzione secondaria dell'ictus: non vi sono differenze tra asa/dipiridamolo e clopidogrel; il telmisartan non si è dimostrato statisticamente superiore al placebo.

Lo studio PRoFESS, effettuato in pazienti colpiti da ictus ischemico, si proponeva due scopi:
1) determinare quale sia il miglior regime antiaggregante
2) determinare se la terapia con telmisartan riduce le recidive di ictus rispetto al placebo
Lo studio ha arruolato 20.332 pazienti ed aveva un disegno fattoriale 2x2. L'età media era di 66 anni e circa un terzo era di sesso femminile. Il 6,7% aveva avuto un precedente infarto miocardico e quasi il 17% soffriva di cardiopatia ischemica.
Nell parte che riguardava la terapia antiaggregante sono stati somministrati, entro 120 giorni dall'evento acuto, aspirina (25 mg)/dipiridamolo a lento rilascio (200 mg) due volte al giorno oppure clopidogrel 75 mg/die. L'end-point primario era la recidiva di stroke; l' end-point secondario era costituito da stroke, infarto miocardico e morte da cause vascolari. Lo studio era di non inferiorità, con un margine prespecificato di 1,075. Dopo un follow-up medio di 2,5 anni la recidiva di stroke si verificò nel 9% del gruppo asa/dipiridamolo e nel 8,8% del gruppo clopidogrel (HR 1,01; 0,92-1,11). L'end-point secondario si verificò nel 13,1% di ciascun gruppo (HR 0,99; 0,92-1,07).
Eventi emorragici maggiori si verificarono nel 4,1% del gruppo asa/dipiridamolo e nel 3,6% del gruppo clopidogrel (HR 1,42; 1,00 - 1,83). Il rischio di recidiva di stroke e di emorragie maggiori fu simile nei due gruppi (11,7% vs 11,4%; HR 1,03; 0,95-1,11). Gli autori concludono che l'end-point dello studio non si è mantenuto entro il margine prestabilito di non inferiorità, tuttavia non vi sono evidenze che uno dei due schemi sia superiore all'altro nella prevenzione secondaria dellostroke.
Nella parte dello studio che riguardava la terapia antipertensiva i pazienti sono stati trattati, in media entro 15 giorni dall'evento, con telmisartan (80 mg/die) oppure con placebo. L'end-point primario era la recidiva di stroke; end-point secondari erano gli eventi cardiovascolari (decessi da cause cardiovascolari, recidiva di stroke, infarto miocardico o peggioramento/comparsa di scompenso cardiaco) e diabete di nuova comparsa. Dopo un follow-up medio di 2,5 anni la pressione era inferiore di 3,8/2 mm Hg nel gruppo telmisartan. Uno stroke si verificò nell'8,7% del gruppo telmisartan e nel 9,2% del gruppo placebo (HR 0,95, 0,86-1,04). Anche gli eventi cardiovascolari non differivano tra i due gruppi (13,5% vs 14,4%; HR 0,94; 0,87-1,01), così come il diabete di nuova comparsa (1,7% vs 2,1%; HR 0,82; 0,65-1,04). Gli autori concludono che l'aggiunta precoce di telmisartan ad altri antipertensivi non riduce in maniera statisticamente significativa il rischio di stroke, eventi cardiovascolari maggiori e diabete di nuova insorgenza.

Fonte:

1. Sacco RL et al. for the PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008 Sept 18; 359:1238-1251
2. Yusuf S et al. for the PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008 Sept 18; 359:1225-1237

Commento di Renato Rossi

Nei pazienti colpiti da ictus la prevenzione secondaria si basa essenzialmente su terapia antiaggregante, terapia antipertensiva, statine. Lo studio PRoFESS si proponeva anzitutto di confrontare due regimi antiaggreganti differenti: uno basato sulla associazione asa/dipiridamolo e l'altro sul clopidogrel. L'antiaggregante di riferimento finora è stato l'asa (dosi generalmente comprese tra 75 e 150 mg/die). Secondo Clinical Evidence dall'esame della letteratura non esistono evidenze forti che le tienopirine (ticlopidina e clopidogrel) siano più efficaci dell'asa (anche se il clopidogrel è un'alternativa sicura ed efficace), mentre l'associazione asa/dipirdamolo non riduce, rispetto al solo asa, gli eventi cardiovascolari gravi (ictus, infarto, morte cardiovascolare), ma comporta una minor incidenza di ictus non fatale.
Nello studio ESPRIT l'associazione asa/dipiridamolo ridusse l'end-point primario (morte da cause vascolari, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e complicanze emorragiche maggiori) del 20% (HR 0,80; 0,66-0,98). Gli autori dell'ESPRIT hanno effettuato una metanalisi dei trials precedenti in cui era stata usata l'associazione, sommando anche i risultati del loro RCT, riscontrando una riduzione del 18% dell'end-point composto da morte, infarto e ictus (RR 0,82; 0,74-0,91). Dopo la pubblicazione di questi dati l'associazione asa/dipiridamolo ha cominciato ad essere sempre più prescritta in soggetti colpiti da ictus e, secondo alcuni, dovrebbe essere la terapia di riferimento. Lo studio PRoFESS ha confrontato quindi il clopidogrel con l'associazione e, in pratica, suggerisce che le due scelte sono egualmente efficaci. A favore del clopidogrel gioca una minor incidenza di emorragie gravi, tuttavia l'importanza clinica di questo dato è ancora da valutare pienamente, considerati i valori dell'intervallo di confidenza che comprendevano l'unità. Nei soggetti con precedenti eventi emorragici maggiori, comunque, il clopidogrel potrebbe essere la scelta più ragionevole, ma il farmaco viene penalizzato dalle attuali normative prescrittive che prevedono, per poter essere a carico del SSN, la

stesura del piano terapeutico. E' probabile che le modalità prescrittive subiranno una modifica fra qualche anno, quando il clopidogrel perderà il brevetto e diminuirà di prezzo.
Per quanto riguarda l'altra parte dello studio, che ha valutato l'efficacia dell'aggiunta precoce di telmisartan, i risultati sono stati negativi perchè non si è riusciti a dimostrare la superiorità del farmaco rispetto al placebo, nonostante si avesse una riduzione della pressione arteriosa. Gli autori citano lo studio PROGRESS in cui, al contrario, perindopril e indapamide riuscirono a ridurre gli esiti in pazienti con pregresso ictus. Per spiegare questa contraddizione essi sottolineano che i pazienti del PRoFESS avevano una pressione al baseline inferiore a quella riscontrata nei soggetti arruolati nel PROGRESS (144/83 in media contro 147/86). Inoltre la terapia risultò efficace solo nel gruppo che assumeva perindopril/indapamide e non il solo aceinibitore: il merito potrebbe essere quindi proprio di questa specifica miscela. Un'altra spiegazione, aggiungiamo noi, potrebbe essere che la riduzione degli esiti avuta con il temisartan avrebbe potuto diventare statisticamente significativa se il follow-up dello studio fosse stato più lungo. Nello studio PROGRESS, infatti, il follow-up medio fu di quasi quattro anni .
Come possiamo chiudere? Che la differenza tra i vari antiaggreganti (asa, asa/dipiridamolo, clopidogrel) in termini di efficacia preventiva è probabilmente minima, tanto che un editorialista conclude che la lezione che si deve trarre dal PRoFESS si può ridurre ad un "haiku" (un semplice componimento giapponese di soli tre versi): per la prevenzione dello stroke/tratta l'ipertensione/usa un antiaggregante.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2468
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041