Telmisartan nella prevenzione di recidive dello stroke: studio PRoFESS

Data 02 giugno 2009
Categoria neurologia

Il telmisartan non ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di uno stroke ulteriore, di eventi cardiovascolari maggiori e di diabete.

Poichè l'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio dello stroke, la sua riduzione, soprattutto in soggetti con livelli pressori sostanzialmente elevati (es. pressione sistolica >160 mmHg), riduce il rischio di stroke (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2003; 362: 1527-35).

Nell studio PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) è stato valutato se la terapia con telmisartan 80 mg/die (antagonista dei recettori dell'angiotensina II), può ridurre il rischio di stroke se iniziata entro 4 mesi da uno stroke e continuata per 2 anni e mezzo.
I pazienti, reclutati da 695 centri in 35 Paesi (tra cui l'Italia); sono stati considerati eleggibili se di età =55 anni, colpiti da stroke ischemico al massimo 90 giorni prima della randomizzazione, con condizioni cliniche stabili. La diagnosi di stroke ischemico è stata definita come un nuovo deficit neurologico focale di origine cardiovascolare presente per più di 24 ore; i pazienti con deficit di durata inferiore alle 24 ore sono stati inclusi se mostravano evidenza di stroke recente alla TAC o allaRMN.
Dopo l'arruolamento di circa 6000 pazienti, il protocollo è stato modificato consentendo l'inclusione di soggetti tra i 50 e i 54 anni e di coloro che avevano subito uno stroke meno recentemente (entro 90-120 giorni), ma con almeno altri due fattori di rischio.

I criteri di esclusione comprendevano stroke emorragico, severa disabilità residua dopo lo stroke, controindicazione ad uno degli antiaggreganti in studio o altri fattori che non li rendessero idonei alla randomizzazione.

È stato utilizzato un "disegno fattoriale due a due" per comparare l'associazione di aspirina 25 mg+dipiridamolo 200 mg a rilascio prolungato 2 volte/die (per i risultati cfr articolo precedente) versus clopidogrel 75 mg/die e telmisartan 80 mg/die versus placebo.

L'outcome primario era l'insorgenza di nuovi stroke mentre quelli secondari comprendevano eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, stroke ricorrente, insorgenza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca) e diabete di nuova insorgenza.

Nel periodo Settembre 2003-Luglio 2006, sono stati arruolati 20.332 pazienti in totale; di questi 10.146 sono stati randomizzati a telmisartan e 10.186 a placebo. La pressione arteriosa media al momento dell'arruolamento era di 144,1 mmHg per la sistolica e 83,8 mmHg per la diastolica; il 25% dei pazienti aveva avuto un precedente TIA o stroke prima dell'evento qualificante; il 19 % aveva evidenza di aterosclerosi in altre sedi vascolari; il 28% era diabetico, il 74% aveva storia di ipertensione; il 57% era stato o continuava ad essere fumatore e il 37% era in terapia con un ACE inibitore. La mediana dell'intervallo di tempo tra lo stroke e la randomizzazione era di 15 giorni. Un totale di 125 pazienti (51 nel gruppo telmisartan e 74 nel gruppo placebo), pari allo 0,6 % sono stati persi al follow up. I dati ottenuti sono stati analizzati in funzione di sesso, età, precedenti infarti e altre caratteristiche di base.

L'outcome primario si è verificato nell'8,7% (n=880) del gruppo telmisartan rispetto al 9,2% (n=934) del placebo (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,04; p=0,23). Un'analisi a posteriori ha evidenziato che il tasso di pazienti colpiti da un nuovo stroke durante i primi 6 mesi era del 3,4% con telmisartan vs il 3,2% con placebo (HR 1,07; 95% CI 0.92-1.25). Nei successivi 6 mesi nel gruppo telmisartan il 5,3% dei pazienti ha avuto un nuovo stroke rispetto al 6,0% con placebo (HR 0,88; 95% CI, 0.78 to 0.99). La differenza osservata nei due periodi era significativa (p=0,04).

Eventi cardiovascolari maggiori si sono verificati nel 13,5% (n=1367) del gruppo telmisartan vs il 14,4% del placebo (n=1463) (HR 0,94; 95% CI, 0,87-1,01). Dall'analisi a posteriori è stato osservato che nei primi 6 mesi dalla randomizzazione tali eventi si sono verificati nel 4,7% del braccio telmisartan vs il 4,3% di quello placebo; i corrispondenti valori nei successivi 6 mesi sono stati 8,8% vs 10,1% (p=0,004).

Il tasso di diabete di nuova insorgenza è stato l'1,2% con telmisartan vs l'1,5% con placebo (HR 0.82; 95% CI 0,65-1.04; p=0,10).

Eventi avversi che hanno determinato l'abbandono dello studio, quali ipotensione o sincope, si sono verificati più frequentemente nel gruppo telmisartan rispetto a placebo.

Lo studio ha dimostrato che il telmisartan non ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di uno stroke ulteriore, di eventi cardiovascolari maggiori e di diabete.
Le analisi a posteriori hanno indicato che l'effetto del telmisartan sia tempo dipendente e non si può

escludere la possibilità che il farmaco possa in qualche modo essere associato ad un modesto aumento del rischio di stroke nei primi sei mesi di trattamento.

Commento

Questi risultati sono in contrapposizione ad altri studi da cui invece emergeva una significativa correlazione tra farmaci che agiscono sul sistema renina-agiotensina e diminuzione del rischio di stroke ed eventi cardiovascolari: nello studio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-41) il mantenimento di valori bassi di pressione arteriosa mediante l'associazione di un ACE inibitore e un diuretico riduceva l'incidenza di stroke ricorrente; nel trial HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation. Bosch JJ et al. BMJ 2002; 324: 699-702. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53) la terapia con ACE inibitori si è rivelata efficace nel ridurre l'incidenza di stroke in pazienti con precedenti cardiovascolari o ad alto rischio, nonostante una mancata riduzione dei livelli di pressione arteriosa. Le limitazioni di questo studio e le differenze rispetto ad altri che sono arrivati a conclusioni diverse sono molteplici: la breve durata, valori medi di pressione arteriosa di base dei pazienti inferiori rispetto ai pazienti di altri studi, una minore aderenza alla terapia, la mancata associazione dei farmaci che agiscono sul sistema renina angiotensina con diuretici e l'intervallo di tempo tra l'evento qualificante e l'inizio della terapia, minore in questo studio.

Conflitto di interessi

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Boehringer Ingelheim, con il supporto della Bayer e della GSK; gli autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Dottoressa Laura Franceschini

Riferimento bibliografico

Yusuf S et al. Telmisartan for recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 10.1056/NEJMoa0804593.

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