



Terutroban per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico

Data 03 novembre 2011
Categoria neurologia

Nello studio PERFORM il terutroban non si è dimostrato migliore dell'ASA nella profilassi secondaria dell'ictus ischemico e del TIA.

In questo studio denominato PERFORM (Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack trial) è stato testato il terutroban (un farmaco somministrabile per via orale antagonista specifico del trombossano A2) rispetto all'ASA in pazienti che avevano avuto un ictus ischemico non cardioembolico nei precedenti 3 mesi oppure un attacco ischemico cerebrale transitorio nei precedenti 8 giorni.

Lo studio, randomizzato ed in doppio cieco, ha arruolato più di 19.000 pazienti (> 55 anni), trattati con terutroban 30 mg/die oppure ASA 100 mg/die.

L'endpoint primario dello studio era di tipo composto: ictus ischemico fatale e non fatale, infarto miocardico fatale e non fatale, altri decessi per cause cardiovascolari (esclusi di decessi emorragici). Endpoint secondari erano eventi che rappresentavano la sicurezza del trattamento.

Il follow up medio è stato di 28,3 mesi. Lo studio è stato interrotto anticipatamente quando si è visto che non vi erano differenze tra i due gruppi per l'endpoint primario.

Nel gruppo terutroban su 9556 pazienti analizzati si sono verificati 1091 eventi (11%), nel gruppo ASA su 9544 pazienti analizzati si sono verificati 1062 eventi (11%): hazard ratio 1,02, 95%IC 0,94-1,12.

Non si sono notate differenze neppure per gli endpoint secondari che riguardavano la sicurezza dei due trattamenti, anche se si sono verificati sanguinamenti minori nel 12% dei pazienti in terutroban e nell'11% dei pazienti in ASA (HR 1,1; 95%IC 1,02-1,21).

Anche la percentuale di pazienti che hanno smesso il trattamento è simile nei due gruppi (22%).

L'unica differenza osservata è stata questa: nei pazienti che avevano avuto un altro ictus ischemico prima di quello che aveva determinato l'arruolamento nello studio si aveva una percentuale di eventi minore nel gruppo terutroban. Secondo gli autori questo è un dato plausibile in quanto questi pazienti probabilmente erano già in terapia con ASA e, nonostante questo si era verificato un altro ictus ischemico o un TIA che avevano portato all'arruolamento. E' verosimile attendersi che in questi soggetti l'ASA sia meno efficace e quindi l'uso di un altro antitrombotico sia una scelta preferibile a quella di continuare con l'ASA.

Lo studio era di non inferiorità, con il limite pre definito di 1,05, pertanto gli autori concludono che non è stato possibile riscontrare i criteri prestabiliti di non inferiorità del terutroban rispetto all'ASA, tuttavia si sono riscontrate percentuali di eventi sovrapponibili tra i due farmaci, senza vantaggi per la sicurezza a favore del terutroban. L'ASA rimane la terapia di scelta per la prevenzione secondaria dell'ictus grazie alla sua efficacia, tollerabilità e basso costo.

La ditta che produce il terutroban, in seguito ai risultati dello studio PERFORM, ha deciso di interrompere ulteriori ricerche sul farmaco.

Fonte:

Boussier M-G et al. on behalf of the PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial.

Lancet. Pubblicato anticipatamente online il 25 maggio 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60600-4

Commento di Renato Rossi

Un editoriale di commento ipotizza che dosi più elevate di terutroban avrebbero potuto ottenere risultati migliori, tuttavia questo potrebbe aumentare il rischio emorragico, considerato che già alla dose di 30 mg/die si sono avuti più sanguinamenti minori rispetto all'ASA. L'editoriale concorda con le conclusioni degli autori: con il sempre miglior controllo dei fattori di rischio è poco probabile che si riesca a superare l'ASA.

E' difficile non essere d'accordo, anche se dallo studio recensito in questa pillola emerge un dato di qualche interesse: il terutroban potrebbe essere un farmaco che trova una sua collocazione, per esempio in pazienti resistenti all'ASA. Ovviamente trattandosi di un'analisi su un sottogruppo il dato merita ulteriori conferme da RCT ad hoc in cui si dovrebbero confrontare alternative diverse (terutroban, ASA + dipiridamolo, clopidogrel). Evenienza improbabile data la decisione della ditta produttrice di sospendere il programma di sviluppo del farmaco. Si tratta di una scelta prematura? Difficile dirlo. Il comportamento del produttore è, però, comprensibile se si tiene conto che gli investimenti per sviluppare un nuovo farmaco sono molto onerosi e si corre poi il rischio di avere a disposizione un'alternativa terapeutica con poche speranze di trovare uno spazio adeguato.



In ogni caso le conclusioni per il medico pratico sono semplici:

- 1) per la profilassi secondaria dell'ictus o del TIA in pazienti non in fibrillazione atriale l'ASA (da solo o in combinazione con il dipiridamolo) rimane la prima scelta
- 2) nel caso di recidiva ischemica in pazienti già in trattamento con ASA per ora si possono consigliare:
 - a) se il paziente assumeva solo ASA l'aggiunta di dipiridamolo o il passaggio al clopidogrel
 - b) se il paziente assumeva già l'associazione ASA + dipiridamolo il passaggio al clopidogrel.

Referenze

Lee M and Ovbiagele B: Vascular events after stroke: terutroban fails to PERFORM.
Lancet. Pubblicato anticipatamente online il 25 maggio 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60708-3C