



## Aspirina+dipiridamolo versus clopidogrel nello stroke recidivante

**Data** 31 maggio 2009  
**Categoria** neurologia

Lo studio PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) non ha dimostrato la non inferiorità dell'associazione ASA-ERDP rispetto al clopidogrel e nessuna delle due terapie è risultata superiore all'altra nella prevenzione dello stroke recidivante.

Lo stroke recidivante è un importante evento vascolare che si manifesta in pazienti con diagnosi di stroke ischemico non cardioembolico. I diversi regimi terapeutici antiaggreganti, comprendenti monoterapia con aspirina (ASA, da 50 a 325 mg/die), terapia combinata ASA a basse dosi+dipiridamolo a rilascio prolungato (extended-release dipyridamole, ERDP) (\*) e monoterapia con clopidogrel, sono risultati efficaci nella prevenzione dello stroke recidivante. ASA-ERDP e clopidogrel hanno mostrato, nel confronto indiretto, un'efficacia superiore alla monoterapia con ASA, con una riduzione del rischio rispettivamente del 20-23% e dell'8%.

Alla luce della mancanza di linee guida nella scelta della terapia, nello studio PRoFESS è stato effettuato un confronto diretto in termini di efficacia e sicurezza tra i due regimi terapeutici (ASA-ERDP versus clopidogrel) in pazienti che hanno subito un recente stroke ischemico.

Lo studio, in doppio cieco, controllato versus comparator attivo e placebo, ha arruolato pazienti di età  $\geq$ 55 anni con ictus recente (entro 90 giorni dalla randomizzazione). I partecipanti hanno ricevuto il trattamento combinato con 25 mg di ASA + 200 mg di ERDP 2 volte/die o la monoterapia giornaliera a base di 75 mg di clopidogrel. Lo studio ha previsto anche la valutazione del trattamento con telmisartan 80 mg/die rispetto al placebo.

I pazienti sono stati valutati in ospedale al momento della dimissione o dopo una settimana e successivamente a 1, 3, e 6 mesi e, infine, ad intervalli di 6 mesi.

La recidiva di stroke di qualsiasi tipo ha rappresentato l'esito principale dello studio; gli esiti secondari erano costituiti da un end point combinato (stroke, infarto del miocardio e morte per cause vascolari).

Il disegno dello studio prevedeva inizialmente la valutazione di clopidogrel-aspirina versus aspirina-ERDP, successivamente modificato alla luce di evidenze scientifiche che avevano suggerito un incremento del rischio di sanguinamento con la terapia combinata aspirina+clopidogrel, sostituita, quindi, con clopidogrel in monoterapia.

Anche per quanto riguarda i criteri di reclutamento sono state apportate modifiche al protocollo iniziale dello studio relative all'età dei partecipanti (da 50 a 54 anni) e all'intervallo di tempo tra la manifestazione dello stroke e il momento dell'arruolamento (prolungato a 120 giorni).

Il confronto tra i regimi terapeutici è stato ottenuto tramite un'analisi statistica sequenziale di non inferiorità prima, con un margine predefinito di 1,075 del limite superiore del CI 95% e di superiorità successivamente.

Lo studio, condotto in 35 paesi, è iniziato l'11 settembre 2003 e si è concluso l'8 febbraio 2008, con una durata media del periodo di monitoraggio di 2,5 anni.

L'età media dei partecipanti era di 66 anni e circa un terzo era di sesso femminile (36%). L'intervallo di tempo intercorso tra la comparsa di stroke e l'inizio del trattamento è stato in media di 15 giorni.

Su un totale di 20.332 partecipanti arruolati, 10.181 hanno ricevuto ASA-ERDP e 10.151 clopidogrel.

La recidiva di stroke si è manifestata in 1814 pazienti, 916 (9.0%) tra quelli trattati con ASA-ERDP e 898 (8.8%) tra i trattati con clopidogrel (HR 1,01; 95% CI 0,92-1,11).

Il numero di pazienti che ha manifestato esiti secondari (stroke, infarto del miocardio o morte per cause vascolari) è stato lo stesso in entrambi i gruppi: 1333 pazienti (13,1%) (HR per ASA-ERDP versus clopidogrel 0,99; 0,92-1,07).

Per quanto riguarda la valutazione della tollerabilità dei trattamenti in studio, gli eventi emorragici maggiori si sono manifestati con maggior frequenza all'interno del gruppo trattato con ASA-ERDP rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (4,1% vs 3,6%; HR 1,15; 1,00-1,32), così come i casi di emorragia intracranica (147 pazienti trattati con ASA-ERDP versus 103 con clopidogrel; HR 1,42; 1,11-1,83).

Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità, un qualsiasi evento emorragico (maggiore o minore), porpora trombotica trombocitopenica o neutropenia.

I [b]risultati[/b] dello studio hanno mostrato che, nonostante un aumento del rischio di stroke emorragico nei pazienti trattati con ASA-ERDP, il rischio netto di stroke recidivante o di eventi emorragici maggiori e, quindi, il rapporto rischio-beneficio, è simile per entrambi i gruppi (11,7% del gruppo ASA-ERDP vs 11,4% con clopidogrel; HR 1,03; 95% CI 0,95-1,11).



Gli [b]eventi avversi[/b] che hanno causato l'interruzione del trattamento sono aumentati nel gruppo che ha ricevuto la terapia combinata (16,4%) rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (10,6%). Il mal di testa è stato l'evento avverso più frequente in seguito alla somministrazione della terapia combinata, determinando, così, l'interruzione del trattamento nel 5,9% dei pazienti rispetto allo 0,9% nel gruppo di confronto.

Lo studio non ha dimostrato la non inferiorità dell'associazione ASA-ERDP rispetto al clopidogrel e nessuna delle due terapie è risultata superiore all'altra nella prevenzione dello stroke recidivante, sebbene il confronto indiretto fornito dai risultati di precedenti trial avesse suggerito una maggiore efficacia della terapia combinata rispetto alla monoterapia con clopidogrel.

### Commento

I risultati dello studio enfatizzano la necessità di un confronto diretto tra gli agenti antiaggreganti nell'ambito della prevenzione della recidiva di stroke, poiché i confronti indiretti possono essere limitati dai diversi disegni degli studi stessi, dalla popolazione di pazienti, dalla scelta dei farmaci da confrontare con l'aspirina e dalla definizione degli esiti primari.

Lo studio, inoltre, aggiunge alle precedenti evidenze quella che lo stroke recidivante è il più frequente evento vascolare che colpisce i pazienti sopravvissuti allo stroke.

In conclusione, questo studio fornisce ulteriori dati di efficacia e sicurezza utili per la scelta del miglior trattamento individuale per la prevenzione dello stroke recidivante o di eventi combinati quali stroke, infarto del miocardio o morte per cause vascolari.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come nel mondo dei trial clinici la proprietà transitiva, che funziona così bene in matematica, è poco applicabile. Nel caso del PRoFESS, l'assunzione che basse dosi di aspirina+dipiridamolo a rilascio prolungato fossero di efficacia superiore a clopidogrel, sulla base dei risultati di studi clinici precedenti ma apparentemente errata, ha fatto sì che il trial non riuscisse neppure a soddisfare i criteri di non inferiorità.

Si potrebbe, quindi, concludere che il PRoFESS è stato un colpo di fortuna, il clopidogrel è alquanto migliore rispetto a quanto già noto, oppure la terapia combinata è nettamente peggiore rispetto alle precedenti evidenze. È stato proposto la possibilità di realizzare una metanalisi che prendesse in considerazione i risultati di PRoFESS e quelli di altri tre studi pertinenti, l'ESPS2 (European Stroke Prevention Study 2. Diener HC et al. J Neurol Sci 1996; 143: 1-13), l'ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial. The ESPRIT Study Group. Lancet 2006;367:1665-73) e lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-39). La valutazione crociata di questi ultimi tre studi classificherebbe la terapia combinata appena al di sopra del clopidogrel, che a sua volta si troverebbe leggermente al di sopra dell'aspirina, ma questi risultati hanno subito variazioni quando sono stati inseriti i dati dello studio PRoFESS: la terapia combinata rispetto all'aspirina sembrerebbe meno convincente. La spiegazione di questa incoerenza è che l'aggiunta di più dati potrebbe paradossalmente incrementare, piuttosto che ridurre, l'incertezza statistica.

Viene, pertanto, sottolineato che l'efficacia di un trattamento non dovrebbe essere l'unico o il maggiore determinante nella scelta della terapia individuale. La terapia combinata è, infatti, difficilmente tollerabile per alcuni pazienti a causa di eventi avversi comuni, come il mal di testa, ma anche più gravi come il rischio di complicanze emorragiche che, da precedenti studi, erano risultate simili all'aspirina.

*(\*) In Italia la terapia con dipiridamolo 200 mg a rilascio prolungato associato ad aspirina 25 mg (Aggrenox®, classe A), in commercio da Gennaio 2008, è indicata per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti che hanno già subito un attacco ischemico transitorio (TIA) o un ictus ischemico.*

### Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato da Boehringer Ingelheim. Uno degli autori dello studio ha dichiarato di avere ricevuto dei compensi economici per attività di consulenza da Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline e da Sanofi-Aventis. Per l'editoriale, non sono stati riportati conflitti d'interesse rilevanti.

### Dottoressa Carmen Ferrajolo

#### Riferimenti bibliografici

Sacco RL et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008; 359. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002.

Kent DM et al. Stroke prevention — Insights from incoherence. N Engl J Med 2008; 359. DOI:10.1056/NEJMe0806806.

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