

Prevenire le recidive di ictus e TIA

È disponibile anche in Italia l'associazione dipiridamolo a rilascio modificato e ASA, rivelatasi una strategia molto valida per la prevenzione secondaria di ictus ischemico e TIA

La prevenzione di nuovi eventi vascolari in pazienti che hanno già subito un attacco ischemico transitorio (TIA) o un ictus ischemico rappresenta un fondamentale obiettivo terapeutico e spesso una difficile sfida. Secondo i dati SPREAD (Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion) ogni anno si verificano in Italia circa 196.000 casi di ictus, di cui il 20% sono recidive. Per questo motivo è di estremo interesse la recente disponibilità anche nel nostro Paese dell'associazione dipiridamolo a rilascio modificato e ASA (Aggrenox). Le più recenti linee guida internazionali, sulla base dei risultati ottenuti negli studi clinici finora realizzati, hanno inserito tale associazione tra i trattamenti antiaggreganti di prima linea nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico non cardioembolico e dei TIA (*Stroke* 2006; 37:577-617). Su queste basi l'AIFA ha ritenuto di offrire la rimborsabilità del prodotto in classe A. Partendo dal presupposto che la somministrazione concomitante di molecole con differente meccanismo d'azione antiaggregante possa determinare un sinergismo d'azione, l'associazione ASA 25 mg e dipiridamolo a rilascio modificato 200 mg bid è stata oggetto di un ampio programma di ricerca che ha coinvolto, dal 1987 ad oggi, oltre 30.000 pazienti, di cui 10.000 in studi clinici conclusi e 20.000 arruolati nel più vasto studio di prevenzione secondaria dell'ictus ischemico, denominato PROFESS (Preventing Regimen For Effectively avoiding Second Stroke).

Gli studi clinici

L'efficacia dell'associazione dipiridamolo+ASA era emersa con chiarezza nello studio ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco (6602 pazienti arruolati) che aveva valutato

l'efficacia del dipiridamolo a rilascio modificato (200 mg bid), dell'ASA a basso dosaggio (25 mg bid) e della loro associazione, agli stessi dosaggi, vs placebo. Lo studio aveva dimostrato l'efficacia sia dell'ASA che del dipiridamolo a rilascio modificato nel prevenire nuovi episodi di ictus, con una riduzione del rischio relativo rispettivamente del 18.1% e del 16.3% vs placebo. L'associazione dipiridamolo+ASA è risultata significativamente più efficace dei due singoli farmaci nel prevenire nuovi episodi ischemici cerebrali, con una riduzione del rischio relativo di ictus del 37% vs placebo (*J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13). Tali risultati sono stati confermati più recentemente dallo studio ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial), multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, che ha confrontato l'efficacia dell'associazione dipiridamolo+ASA vs ASA (da 30 a 325 mg/die) in 2739 pazienti con TIA o ictus ischemico minore di presunta origine arteriosa. A un follow-up medio di 3.5 anni il trattamento con dipiridamolo+ASA ha evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte vascolare, di ictus non fatali, infarto miocardico non fatale o episodi emorragici maggiori (endpoint primario) rispetto alla monoterapia con ASA. Gli eventi ische-

mici sono risultati meno frequenti nel gruppo trattato con l'associazione (*Lancet* 2006; 367: 1665-73) (figura 1).

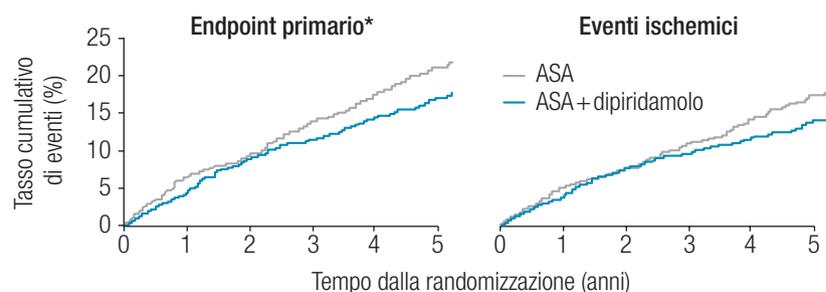
Una recente metanalisi degli studi randomizzati controllati sull'utilizzo del dipiridamolo con o senza ASA per la prevenzione secondaria di ictus o TIA in 11.459 pazienti ha mostrato una riduzione significativa del 18% di recidiva di ictus con dipiridamolo rispetto a placebo e, se associato ad ASA, del 39% rispetto a placebo; oppure del 22% dell'associazione rispetto ad ASA da solo e del 26% rispetto a dipiridamolo da solo (*Stroke* 2005; 36: 162-8).

L'associazione è risultata ben tollerata, con un'incidenza di sanguinamenti simile a quella osservata con la monoterapia con ASA. La cefalea, talora associata all'assunzione di dipiridamolo, tende in genere a scomparire in 1-2 settimane e potrebbe essere ridotta attraverso un'opportuna titolazione del farmaco (*BMJ* 2007; 334: 901).

Le positive caratteristiche dell'associazione dipiridamolo+ASA sembrano essere associate anche a un buon profilo di costo-efficacia rispetto alla monoterapia con ASA e con dipiridamolo (*Pharmacoeconomics* 2004; 22: 661-70), suggerendo come questa strategia rappresenti una valida opzione nella prevenzione di nuovi eventi vascolari in pazienti che hanno già subito un TIA o un ictus ischemico.

Figura 1

Studio ESPRIT: tasso di eventi nel tempo



*morte vascolare, ictus non fatale, IM non fatale o sanguinamenti maggiori

Lancet 2006; 367: 1665-73