

# Prevenzione secondaria dell'ictus dopo il PROFESS

Livia Tonti

*I risultati del PROFESS hanno dimostrato una sostanziale parità di efficacia clinica fra dipiridamolo a lento rilascio + ASA e clopidogrel nella prevenzione della recidiva di ictus. Questo si traduce in una maggiore possibilità di scelta, anche sulla base delle caratteristiche e delle esigenze di ogni singolo caso*

Dopo la presentazione in anteprima nell'ambito del XVII European Stroke (Nizza, 13 - 16 maggio 2008), sono stati di recente pubblicati gli attesi risultati dello studio PROFESS (*N Engl J Med* 2008; 359:9). Si tratta del più importante studio di confronto fra le due strategie antiaggreganti più efficaci attualmente a disposizione nella prevenzione secondaria dell'ictus: l'associazione dipiridamolo a lento rilascio (ER-DP) + ASA e clopidogrel. I risultati hanno dimostrato una sostanziale parità, dando un'importante indicazione clinica per i pazienti che hanno già avuto un ictus ischemico, cioè il suggerimento che è possibile adottare una strategia piuttosto che l'altra, aprendo alla possibilità di scegliere sulla base delle caratteristiche di ogni singolo caso e avvicinandosi sempre più a quel concetto di individualizzazione della terapia che è uno dei cardini della medicina moderna.

## Lo studio PROFESS

Lo studio PROFESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes), randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e con controllo attivo, con disegno fattoriale 2x2, ha coinvolto 20.332 pazienti in 35 Paesi in tutto il mondo.

Lo scopo è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di ER-DP + ASA con clopidogrel e di telmisartan con placebo in pazienti già in terapia antipertensiva per la prevenzione della recidiva di ictus.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- ER-DP + ASA (200 mg/ 25 mg) bid; clopidogrel placebo; telmisartan 80 mg/die;

- Clopidogrel 75 mg/die; ER-DP + ASA placebo; telmisartan 80 mg/die;
- ER-DP + ASA (200 mg/ 25 mg) bid; clopidogrel placebo; telmisartan placebo;

- Clopidogrel 75 mg/die; ER-DP + ASA placebo; telmisartan placebo.

Nel corso di un periodo di osservazione medio di 2.5 anni il tasso di recidiva di ictus è stato simile nei due gruppi (9.0% ER-DP + ASA vs 8.8% clopidogrel; HR 1.01). La percentuale di pazienti in cui si è registrata l'insorgenza di un outcome secondario di recidiva di ictus, infarto miocardico (IM) o morte vascolare è stata analoga (13.1% in entrambi i gruppi; HR: 0.99; p=0.83). Il rapporto rischio-beneficio, espresso come combinazione di recidiva di ictus e emorragie maggiori, è sovrapponibile nei due gruppi (11.7% ER-DP + ASA, 11.4% clopidogrel; HR: 1.03; p=0.50).

Come atteso, le interruzioni del trattamento per cefalea sono state più frequenti con ER-DP + ASA che con clopidogrel, ma comunque meno frequenti di quanto registrato in altri fondamentali trial con ER-DP + ASA (ESPS-2, ESPRIT).

I risultati del braccio telmisartan non hanno mostrato una riduzione significativa del tasso di recidiva di ictus rispetto a placebo (terapia antipertensiva standard). Analisi esplorative hanno tuttavia suggerito come il periodo di trattamento potrebbe essere stato troppo breve per fornire risultati attendibili sull'efficacia di questa strategia terapeutica subito dopo un ictus.

## Le indicazioni delle linee guida

I tempi a venire ci forniranno nuovi approfondimenti sui risultati del PROFESS, ma ciò che sembra emergere di primo acchito, sulla base del

dibattito accesi già in ambito congressuale, è che probabilmente i nuovi dati non richiederanno un aggiornamento delle linee guida internazionali sulla prevenzione secondaria dell'ictus, le quali attribuiscono già un ruolo di primo piano alla terapia antiaggregante con ER-DP+ASA o con clopidogrel.

Le ultime linee guida americane (AHA/ASA 2008) indicano che la monoterapia con ASA (da 50 a 325 mg/die), la combinazione ER-DP + ASA e la terapia con clopidogrel sono tutte opzioni accettabili per la terapia iniziale. La combinazione ER-DP + ASA è raccomandata rispetto alla monoterapia con ASA (classe I, livello di evidenza B); clopidogrel potrebbe essere usato al posto di ASA per i pazienti allergici a quest'ultimo.

Le linee guida della European Stroke Organization (ESO) sono in accordo con quelle statunitensi e suggeriscono ER-DP + ASA o clopidogrel ove possibile.

Le linee guida italiane (SPREAD: Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) raccomandano come farmaco di prima scelta per la prevenzione secondaria di TIA e ictus ischemico non cardioembolico l'aspirina (100-325 mg/die) o, in alternativa, l'associazione ASA 50 mg/die + ER-DP 400 mg/die. È indicato clopidogrel come alternativa nel caso in cui ASA sia inefficace o non tollerato.

Anche le recentissime linee guida dell'American College of Chest Physicians (Hirsh et al, 2008) rispetto ad ASA in monoterapia, raccomandano l'utilizzo di ER-DP + ASA (200/25 mg/bid) (grado 1A) o, in alternativa, suggeriscono clopidogrel (grado 2B).