

Prevenzione primaria della malattia cardiovascolare: c'è bisogno di un'aspirina?

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2019, Vol. 31(3) 167-170

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936219875389

journals.sagepub.com/home/gtn



Fulvio Floccari¹, Fulvio Marrocco¹, Rodolfo Rivera² e Luca Di Lullo³

Abstract

The efficacy of antiplatelet treatment with aspirin in the primary prevention of major cardiovascular events was questioned during 2018, following a new series of trials that we summarize here in a quick synoptic overview.

The three studies involved are the ASPREE trial, the ASCEND study and the ARRIVE trial. These studies all have a double-blind randomized design, and 100 mg/day aspirin was administered with an intention-to-treat approach and against placebo.

Age of the enrolled patients, prevalence of diabetes mellitus and geographical location of other studies are just some of the elements analyzed here, in addition to the different problems of cardiovascular events.

The ASPREE study observed a marginal reduction of cardiovascular events with the use of aspirin, by approximately 5% with a confidence interval at risk of insignificance. On the other hand, the increased risk of a hemorrhagic event appeared to be rather robust, resulting between 18% and 62%.

The ASCEND study observed a reduction in cardiovascular events of around 12%, offset by an increase in the risk of major bleeding between 9% and 52%.

The ARRIVE study did not detect any incidence of major cardiovascular events, while the risk of major bleeding appeared to even double.

The evidences of the current literature push us to review a widespread conviction among professionals who fight the war against cardiovascular disease every day: the prescription of aspirin in the primary prevention can no longer happen systematically, and every single prescription need care between benefits and dangers connected to the treatment.

Keywords

Aspirin, Cardiovascular disease, Cardiovascular primary prevention, Major bleeding

L'acido acetilsalicilico, ASA o *acido 2-(acetilossi) benzoico*, veniva già ai tempi di Ippocrate estratto dalla corteccia della Spirea (*Spirea ulmaria*) come antipiretico ed anti-infiammatorio. È un farmaco oggi prodotto per sintesi, caratterizzato da azione antiaggregante ed antinfiammatoria. Universalmente noto col nome di aspirina, un tempo nome commerciale ed oggi divenuto termine popolare di comune utilizzo, è il capostipite della classe degli antiaggreganti.

L'efficacia del trattamento antiaggregante con aspirina nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare è nel tempo divenuto una vera e propria pietra miliare della medicina moderna.^{1,2}

In questa fattispecie clinica, infatti, il bilancio tra riduzione del rischio cardiovascolare e l'incremento

osservato nel rischio di sanguinamento maggiore è chiaramente a favore del primo.¹

Lo stesso non vale purtroppo nell'utilizzo dell'ASA nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari maggiori, quindi in quei pazienti che non hanno ancora manifestato alcun evento cardiovascolare evidente. Il tema dell'utilizzo dell'aspirina in questi pazienti, già ampiamente dibattuto da anni, ha visto nel corso del

¹UOC Nefrologia e Dialisi, ASL RM4, Roma, Italy

²UOC Nefrologia, Ospedale San Gerardo di Monza, Monza, Italy

³UOC Nefrologia e Dialisi, ASL RM5, Roma, Italy

Corrispondenza:

Luca Di Lullo, UOC Nefrologia e Dialisi, ASL RM5, Roma, Italy.

E-mail: dilulloluca69@gmail.com

2018 la pubblicazione di tre nuovi trial che hanno ampiamente confermato i dubbi e suggerito cautela nel prescrivere l'ASA.³⁻⁵

Qui di seguito riportiamo un veloce quadro sinottico delle ultime evidenze di letteratura.

Il disegno dei tre nuovi trial

I tre studi sono

- l'ASPREE trial (ASPirin in Reducing Events in the Elderly);³
- lo studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes);⁴
- l'ARRIVE trial (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events).⁵

I tre studi in questione sono accomunati da un disegno randomizzato in doppio cieco, che ha visto la somministrazione di aspirina 100 mg/die secondo un disegno *intention-to-treat* e contro placebo.

L'età dei pazienti arruolati è un primo elemento di sostanziale diversità dei tre studi, partendo dai 63 anni di media dell'ASCEND (con un 36% di pazienti con meno di 60 anni) ai 64 anni dell'ARRIVE, per arrivare ad una mediana di 74 anni per l'ASPREE. Occorre qui sottolineare quindi come la popolazione di quest'ultimo studio fosse composta per metà da pazienti con età superiore al valore, appunto mediano, sopra riportato.

Un'ulteriore sostanziale differenza fra i tre studi è relativa alle caratteristiche campionarie. Lo studio ASCEND ha arruolato unicamente diabetici, mentre lo studio ASPREE si è svolto su pazienti definiti "anziani" (>70 anni, ma derogando per gli USA ad ultrasessantacinquenni se ispanici o afroamericani), arruolando tra questi solo l'11% di diabetici. Lo studio ARRIVE si è invece concentrato su pazienti giudicati a rischio cardiovascolare medio-elevato, addirittura ponendo il diabete mellito come criterio di esclusione all'arruolamento.

Importante elemento da rilevare è poi la localizzazione geografica di ciascuno dei tre studi. Mentre l'ASCEND si è svolto interamente all'interno dei confini del Regno Unito e l'ASPREE ha incluso unicamente pazienti australiani e statunitensi, l'ARRIVE ha posto le sue basi operative in Germania, Polonia, Italia, Regno Unito, USA, Spagna ed Irlanda. I tre studi hanno quindi analizzato popolazioni molto differenti tra loro non solo sul piano genetico, ma anche e soprattutto sul piano dello stile di vita ed ambientale.

Eventi cardiovascolari maggiori: quali definizioni

La scelta degli outcome clinici per i tre studi non è stata omogenea, come spesso accade in letteratura:

- per lo studio ARRIVE si è scelto di misurare la mortalità cardiovascolare, l'infarto del miocardio, l'angina instabile, lo stroke e gli attacchi ischemici transitori;
- lo studio ASCEND ha invece scelto l'infarto miocardico non fatale, lo stroke non fatale, gli attacchi ischemici transitori, la morte da cause vascolari escludendo le emorragie intracraniche;
- il trial ASPREE ha avuto come end-point primario il composito di morte, demenza, disabilità fisica persistente e come end-point secondario le emorragie maggiori e la malattia cardiovascolare definita come malattia coronarica fatale, infarto miocardico non fatale, stroke fatale o non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Tra le tante dissonanze evidenti occorre sottolineare come solo l'ultimo dei tre trial abbia incluso la demenza e la disabilità tra gli outcome clinici, aspetto da ritenersi non secondario particolarmente in relazione al rischio di ischemia cerebrale subclinica, capace di trasformare in maniera non percepita dal clinico un trattamento di prevenzione primaria in uno di prevenzione secondaria.

I risultati

Lo studio ASPREE riporta con ASA una riduzione degli eventi cardiovascolari marginale, pari ad un 5% circa, e caratterizzata da un intervallo di confidenza dell'hazard ratio (HR) che incrocia drammaticamente l'unità, così da rendere tecnicamente non significativo il vantaggio osservato (HR 0.95; 95% CI 0.83-1.08). L'incremento del rischio di evento emorragico è apparso invece robusto, risultando compreso tra il 18% ed il 62% (HR 1.38; 95% CI 1.18-1.62). Una prerogativa unica dello studio è stato poi l'incremento della mortalità, prevalentemente per cause oncologiche, osservato tra i pazienti trattati con ASA, con un incremento del 14% ed un intervallo di confidenza compreso tra l'1% ed il 29%. Questo dato contraddice gran parte della letteratura più stagionata, ma si ricordi al riguardo che lo studio è rivolto a pazienti realmente anziani.

Lo studio ASCEND ha osservato una riduzione degli eventi cardiovascolari pari al 12% circa, (rate ratio 0.88; 95% CI 0.79-0.97), controbalanciata da un incremento del rischio di sanguinamento maggiore compreso tra il 9% ed il 52%, con un incremento medio del 29% (rate ratio 1.29; 95% CI 1.09-1.52).

Il trial ARRIVE non ha rilevato alcuna riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (4.29% con ASA vs 4.48% nel gruppo di controllo; HR 0.96; 95% CI 0.81-1.13). Il rischio di

sanguinamenti maggiori nello studio è invece apparso addirittura raddoppiare, con un HR per sanguinamento pari a 2.11 (95% CI 1.36-3.28).

Va sottolineato come questo studio abbia osservato un numero di eventi estremamente inferiore al dato atteso in un gruppo di pazienti che per definizione avrebbero dovuto manifestare al riguardo un rischio elevato. Questo studio riporta infatti, nel gruppo di controllo, solo 4.48 casi per 100 pazienti-anno contro il 5.2% dell'ASPREE ed il 9.6% dell'ASCEND.

Una recente metanalisi ha combinato questi tre studi con 10 precedenti trial svolti in prevenzione primaria. Alla luce delle considerazioni con le quali abbiamo certamente tediato il lettore sin qui, è a questo punto evidente come l'affascinante strumento della metanalisi mescoli qui in un calderone pazienti molto diversi tra loro.⁶

Alla luce della ragguardevole cifra di 169.225 pazienti complessivi, gli Autori concludono però che il beneficio aggregato dell'aspirina si misura in una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari pari all'11% circa, contrapposta ad un incremento del rischio di sanguinamento maggiore del 43% circa (HR di eventi cardiovascolari 0.89, 95% CI 0.84-0.94, a fronte di un HR di sanguinamento pari a 1.43 con un 95% CI 1.30-1.56).

La posizione delle Linee Guida AHA/ASC

L'evidenza scientifica prodotta dai tre studi qui sintetizzati è tale da aver spinto la American Heart Association e l'American College of Cardiology a produrre un documento congiunto, iscritto al rango di Linea Guida,⁷ che suggerisce come "l'aspirina dovrebbe essere usata raramente nella prevenzione primaria di routine" della malattia cardiovascolare e limitata a pazienti selezionati per alto rischio cardiovascolare e basso rischio di sanguinamento. Lo stesso documento sottolinea l'importanza di un ampio coinvolgimento del paziente, una volta reso edotto sul rapporto rischio/beneficio sin qui evidenziato, nella scelta se avviare o meno trattamento antiaggregante con ASA in prevenzione primaria.

In conclusione

Le evidenze di letteratura ci spingono a rivedere una convinzione diffusa tra i professionisti che combattono ogni giorno la battaglia contro la malattia cardiovascolare: la prescrizione di aspirina in prevenzione primaria non può più avvenire in maniera sistematica ed ogni singola prescrizione deve tenere nella massima attenzione il rapporto tra potenziali benefici e pericoli connessi al trattamento.

La riduzione del rischio cardiovascolare deve essere operata prioritariamente con interventi caratterizzati da un miglior profilo rischio/beneficio (si pensi in particolar modo alla prescrizione di statine).

Il livello di comprensione del rischio e dei benefici da parte del paziente deve essere messo al centro della strategia decisionale, la quale deve essere quanto più possibile condivisa col paziente stesso e basata sull'utilizzo dei comuni calcolatori di rischio.

Come recentemente suggerito da Chiang et al.⁸ appare condivisibile suggerire il seguente approccio:

- L'avvio di trattamento con ASA in prevenzione primaria andrebbe riservato a pazienti con rischio cardiovascolare a 10 anni >15%.
- La prosecuzione del trattamento in pazienti già in cura con ASA pare essere giustificata in caso di rischio a 10 anni superiore al 10% e nel caso di terapia in corso da oltre 10 anni. Un rischio di sanguinamento molto basso e la ferma volontà del paziente possono suggerire una politica decisionale meno rigida in questa seconda tipologia di paziente.
- Nel caso di basso rischio cardiovascolare (<5%), alto rischio di sanguinamento o esplicita volontà del paziente il trattamento in essere andrebbe interrotto.
- È da ritenersi poco indicato l'avvio di trattamento con ASA in prevenzione primaria in pazienti con rischio cardiovascolare a 10 anni <10%.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Patrono C and Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Jun 26. doi: 10.1038/s41569-019-0225-y. [Epub ahead of print]
2. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1519-1528.
3. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529-1539.
4. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular

- disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-1046.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019. pii: S0735-1097(19)33876-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. [Epub ahead of print]
 6. Zheng SL and Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events. *JAMA*. 2019;321(3):277-287.
 7. Williams CD, Chan AT, Elman MR, et al. Aspirin use among adults in the US. *Am J Prev Med*. 2015;48(5): 501-508.
 8. Chiang KF, Shah SJ and Stafford RS. A Practical Approach to Low-Dose Aspirin for Primary Prevention. *JAMA*. 2019. doi: 10.1001/jama.2019.8388. [Epub ahead of print]