

Aspirina in prevenzione secondaria: dosaggi a confronto nello studio ADAPTABLE

Lo studio ADAPTABLE, ha indagato efficacia e sicurezza di due dosaggi diversi di aspirina (81 vs 325 mg) in prevenzione secondaria in pazienti con cardiopatia ischemica o coronaropatia stabile già note. I risultati dello studio sono stati recentemente presentati nel corso dell'ultima sessione Hot Topics del Congresso 2021 dell'American College of Cardiology (ACC.21), e simultaneamente pubblicati sulla prestigiosa rivista *The New England Journal of Medicine*.

In totale, 15.076 pazienti sono stati arruolati e randomizzati al trattamento con una dose elevata o bassa. L'età media della popolazione era di 67.6 anni, la maggior parte dei pazienti erano uomini (68.7%) e quasi il 90% caucasici. Al basale, un terzo dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto miocardico e oltre la metà (53%) aveva subito una procedura di rivascolarizzazione coronarica entro 5 anni dall'iscrizione allo studio. Alla randomizzazione 13.537 pazienti (89%) risultavano già in trattamento con aspirina, l'85.3% dei quali al dosaggio di 81 mg al giorno.

Ad un follow-up mediano di 26 mesi, l'endpoint primario di efficacia, costituito da un composito di mortalità per tutte le cause, ospedalizzazione per infarto miocardico e ictus, si è verificato in 590 pazienti (7.5%) del gruppo in trattamento con aspirina a basso dosaggio e in 569 pazienti (7.3%) del gruppo assegnato al dosaggio giornaliero di 325 mg (HR 1.02; IC 95% 0.91 – 1.14, P=NS). Anche i singoli tassi di incidenza degli endpoint secondari di efficacia sono risultati sovrapponibili tra i due dosaggi. Per quanto riguarda la sicurezza, l'endpoint primario costituito da ospedalizzazioni per sanguinamenti maggiori si è verificato in 53 pazienti del gruppo bassa dose e 44 pazienti del gruppo dose maggiore (HR 1.02; IC 95% 0.79 – 1.77, P=NS).

Tali risultati, tuttavia, sono stati almeno in parte influenzati dall'elevato tasso di migrazione da un gruppo all'altro evidenziato nel gruppo dosaggio maggiore: il 41% dei pazienti inclusi in questo gruppo ha chiesto il passaggio al dosaggio ridotto. Al contrario, solo l'8% dei pazienti assegnati al dosaggio ridotto ha chiesto il passaggio a quello maggiore. Inoltre, il gruppo con dose maggiore è risultato gravato da una maggiore frequenza di interruzione del trattamento: 434 giorni di esposizione al dosaggio assegnato contro i 650 giorni di esposizione del gruppo trattato con aspirina a 81 mg al giorno. Secondo gli autori un così elevato tasso di *crossover*, dettato dal disegno in aperto dello studio, sarebbe dipeso da più fattori, come la preferenza del paziente, le abitudini dei medici, la percezione di un più elevato rischio emorragico con la dose maggiore particolarmente nei pazienti con maggiori comorbidità.

In un'analisi di sensibilità pre-specificata, che ha preso in considerazione i soli pazienti che avevano aderito alla dose randomizzata di aspirina, il rischio di morte, infarto miocardico o ictus era più alto tra coloro che hanno assunto la dose più bassa (HR 1.25; IC 95% 1.10-1.43), ma i ricercatori hanno esortato alla cautela nell'interpretare tale analisi data la potenziale presenza di bias.

A prescindere dai risultati sostanzialmente neutrali, il trial ADAPTABLE ha attirato l'attenzione per alcune caratteristiche metodologiche. Come sottolineato da Colin Baigent dell'University of Oxford, autore dell'editoriale di accompagnamento, lo studio rappresenta infatti un importante passo in avanti per quanto riguarda la realizzazione a basso costo di ampi trial randomizzati pragmatici.

“Gli autori – scrive Baigent – hanno utilizzato una serie di metodi innovativi e a basso costo per semplificare l’identificazione, il reclutamento e il follow-up dei pazienti. Ad esempio, sono stati utilizzati algoritmi per analizzare i dati delle cartelle cliniche elettroniche e identificare i pazienti all’interno del National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet). I pazienti potevano poi accedere a un portale Web per dare il consenso informato ed essere informati del dosaggio di aspirina a cui erano stati assegnati e che hanno poi acquistato in autonomia. Tutte le visite di controllo previste dal trial, infine, sono state effettuate virtualmente o per telefono”.

Fonti

Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021 May 15. doi: 10.1056/NEJMoa2102137. Epub ahead of print.

Baigent C. Pragmatic trials—need for ADAPTABLE design. *N Engl J Med*. 2021 May 15. doi: 10.1056/NEJMe2106430. Epub ahead of print.