

Il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti diabetici: lo studio ASCEND

Fonti: *N Engl J Med.* 2018 Aug 26. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.

Grazie all'azione antiaggregante piastrinica, l'aspirina si è dimostrata efficace in prevenzione secondaria nel ridurre il rischio di recidive di eventi cardiovascolari di natura aterotrombotica. Tuttavia il suo ruolo in prevenzione primaria è ancora controverso, e i dubbi circa il suo utilizzo in questo contesto sono acuiti dal rischio di sanguinamenti. Infatti qui l'aspirina produce una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo infarto miocardico (IM), ma aumenta il rischio di sanguinamento, sia gastrointestinale che, anche se di poco, cerebrale (ictus emorragico), e questi eventi si bilanciano quantitativamente. Per questo motivo le linee guida internazionali differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso rapporto beneficio/rischio.

E' ben noto che pazienti affetti da diabete mellito hanno un rischio di eventi cardiovascolari circa 2-4 volte più elevato rispetto ai soggetti non diabetici. In passato, alcuni autori hanno addirittura postulato che i soggetti diabetici senza cardiopatia ischemica presentino un rischio di eventi futuri coronarici sovrapponibile a quelli senza diabete con precedente cardiopatia ischemica. Questi dati sembrerebbero indurre a trattare aggressivamente i soggetti diabetici. Tuttavia gli studi sinora effettuati non hanno dimostrato un chiaro beneficio dell'aspirina nel prevenire IM, ictus e morti cardiovascolari nei soggetti diabetici.

Per cercare di chiarire queste incertezze, è stato disegnato lo studio ASCEND, i cui risultati sono stati recentemente presentati all'ultimo Congresso della Società Europea di Cardiologia, svoltosi lo scorso Agosto a Monaco di Baviera, e contestualmente pubblicato sul *New England Journal Of Medicine*. In questo studio 15,480 pazienti diabetici con anamnesi negativa per precedenti eventi cardiovascolari sono stati randomizzati a ricevere aspirina alla dose giornaliera di 100 mg o placebo. Dopo un follow-up medio di 7.4 anni l'end-point primario di efficacia - rappresentato da un composito di IM, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA), e morte per cause cardiovascolari - si è presentato in una percentuale significativamente minore di pazienti del gruppo aspirina rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 8.5 vs. 9.6%; HR 0.88; 95% CI 0.79-0.97; P = 0.01). L'endpoint primario di sicurezza - rappresentato da un primo episodio emorragico maggiore intracranico, gastrointestinale, intraoculare o ogni altro sanguinamento grave - si è invece verificato in 314 pazienti (4.1%) del gruppo aspirina ed in 245 pazienti (3.2%) del gruppo placebo (rate ratio 1.29; 95% CI 1.09- 1.52; P = 0.003).

La maggior parte di questi sanguinamenti si è verificata a livello del tratto gastrointestinale o in sedi extracraniche. Gli autori hanno quindi concluso che l'aspirina è in grado di prevenire eventi avversi cardiovascolari, ma che questo beneficio è controbilanciato da un rischio molto elevato di sanguinamenti maggiori. Inoltre neanche alle analisi esplorative sono emersi particolari sottogruppi di pazienti in cui il rapporto beneficio/rischio fosse più favorevole, né alla *landmark analysis* si è dimostrato un trend favorevole con l'aumento dell'estensione del follow-up.

Infine non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo aspirina ed il gruppo placebo nell'incidenza di tumori gastrointestinali, sebbene sia già stato programmato un follow-up più esteso per questo outcome.

In definitiva questo studio non ha quindi chiarito i dubbi che si proponeva di risolvere, lasciando le note ombre circa il reale beneficio dell'aspirina in prevenzione primaria anche in soggetti ritenuti a rischio elevato come i diabetici.

Il problema di questo studio è che il rischio stimato della popolazione studiata doveva essere tra 1 e 2 eventi cardiovascolari maggiori/100 pazienti per anno (precisamente 1.2 to 1.3% per anno). Questo livello di rischio è nella zona d'incertezza di trattamento già vista in precedenti meta-analisi e meta-regressioni, e su cui lo studio si proponeva di far luce.

Lo studio si proponeva di reclutare soggetti a questo livello di rischio, ma questo non si è verificato, per la difficoltà di reperimento di soggetti a tali livelli di rischio e per la discrepanza tra le predizioni di rischio con gli algoritmi usati e il rischio reale, considerevolmente diminuito in questi ultimi anni per l'implementazione di terapie mediche preventive particolarmente efficaci. Il rischio reale è stato di oltre il 10% inferiore.

Dunque di fatto lo studio non risponde al quesito che si era inizialmente proposto di risolvere. Inoltre, appare inappropriato "pesare" allo stesso modo eventi irreversibili - quali l'infarto e l'ictus - con eventi

senza esiti permanenti – i sanguinamenti prevalentemente gastrointestinali e non fatali – e oltretutto ampiamente prevenibili con l'uso più esteso degli inibitori di pompa protonica. Pertanto lo studio, pur nella sua formale negatività nel dimostrare un beneficio clinico netto valutato in maniera aritmetica, non contraddice l'ipotesi che l'aspirina possa essere utile in prevenzione primaria nella categoria di pazienti ad alto rischio, stimato con una frequenza reale di eventi cardiovascolari maggiori $>2/100$ pazienti-anno, lasciando un'area d'incertezza decisionale nei soggetti con un rischio stimato di eventi cardiovascolari maggiori tra 1 e $2/100$ pazienti-anno.