

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardio-vascolari

#### Premessa

L'aspirina (ASA) è uno dei farmaci più diffusi e prescritti in tutto il mondo. Si stima che 48.7 milioni di adulti statunitensi assumano ASA per la prevenzione delle malattie cardio-vascolari (CV), la maggioranza dei quali in prevenzione primaria (~ 73%).

È ben consolidato il beneficio di ASA per la prevenzione secondaria delle patologie CV, con risultati di metanalisi a favore delle basse dosi (75-150 mg/die) rispetto alle alte dosi (> 150 mg/die), perché le basse dosi hanno efficacia simile ma rischio di sanguinamento inferiore. Al contrario, è più controverso il ruolo dell'ASA in prevenzione primaria. Infatti, gli studi storici hanno riscontrato un beneficio, mentre gli studi dal 2008 in poi hanno mostrato effetti nulli sulla mortalità per tutte le cause e per le malattie CV e addirittura segni di aumento della mortalità per eccesso di sanguinamento.

A tal proposito sono state avanzate varie teorie, che includono un calo dell'efficacia di ASA nel contesto di trattamenti concomitanti (ad es. cessazione del fumo, statine e controllo di HbA1c) e la possibilità che non esista una dose *standard*, "adatta a tutti", ipotizzando che, per esempio, un dosaggio di ASA in base al peso potrebbe migliorarne sicurezza ed efficacia.

In questo commento Murphy e coll (1):

- riassumono le evidenze a favore e contro il dosaggio di ASA basato sul peso in prevenzione primaria;
- inseriscono questa evidenza nel contesto degli studi pubblicati di recente;
- offrono un consiglio clinico aggiornato al 2019 per l'uso di ASA nella prevenzione primaria delle malattie CV.

#### Evidenze che supportano il dosaggio di ASA basato sul peso corporeo.

La regolazione della dose di ASA in base al peso ha una plausibilità fisiologica. Ad esempio, l'ASA richiede la deacetilazione per essere attiva e gli studi di farmaco-cinetica hanno rilevato che l'obesità è associata a una risposta inadeguata al trattamento con ASA.

Una metanalisi del 2018 di Rothwell e coll (2), che comprendeva 9 studi di ASA in prevenzione primaria (con 103.000 partecipanti) e 4 studi di prevenzione secondaria dell'*ictus* (17.000 partecipanti), ha riportato che l'efficacia di ASA nel ridurre gli eventi CV a dose  $\leq 100$  mg/die diminuiva con l'aumento di peso: il beneficio era evidente nei pazienti di 50-69 kg (HR 0.7, IC95% 0.65-0.85) ma non era più riscontrabile in quelli > 70 kg (HR 0.95, IC95% 0.93-1.29) e comunque aumentava il rischio di sanguinamento quando il peso corporeo era < 90 kg. Al contrario, ASA ad alto dosaggio ( $\geq 325$  mg/die) aveva un'interazione opposta con il peso corporeo, riducendo gli eventi CV solo tra i pazienti con peso > 70 kg.

#### Evidenze contro il dosaggio di ASA basato sul peso corporeo.

Dall'analisi di Rothwell sembrerebbe quindi che ASA debba essere dosata in base al peso, ma ci sono alcuni *caveat*. Ad esempio, sebbene dosi maggiori di ASA siano risultate più efficaci nel ridurre gli eventi CV nei soggetti con peso corporeo più elevato, lo stesso non è stato riscontrato per ASA ad alte dosi in pazienti di peso  $\leq 70$  kg: infatti, dosi  $\geq 300$  mg/die non riducono gli eventi CV e/o la mortalità in questo gruppo.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Se il beneficio derivante dall'aumento delle dosi di ASA fosse correlato al peso corporeo, ci si aspetterebbe che la dose più alta fosse efficace anche (e soprattutto) nella coorte a basso peso, cosa che non è stata osservata. Allo stesso modo, 75-100 mg/die di ASA hanno ridotto gli eventi CV nei soggetti di 50-69 kg ma non in quelli  $\leq$  50 kg.

Dopo la pubblicazione della metanalisi di Rothwell, sono stati segnalati tre studi di riferimento che esaminano l'utilità dell'ASA in prevenzione primaria.

Lo studio ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) ha randomizzato pazienti di età  $> 70$  anni (o  $\geq 65$  anni tra neri e ispanici negli Stati Uniti) a 100 mg/die di ASA o *placebo*, rilevando con ASA un aumento significativo del rischio di emorragia ma nessuna riduzione degli eventi CV. È interessante notare che, nonostante gli effetti nulli generali, l'ASA a basso dosaggio ha dimostrato una tendenza al beneficio sulla malattia CV nel sottogruppo in sovrappeso (HR 0.82, IC95% 0-68-1.00) ma non in quelli di peso inferiore, sebbene non vi fosse alcuna prova formale dell'interazione statistica per BMI.

Lo studio ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*), che ha randomizzato pazienti con diabete mellito ad ASA 100 mg/die o *placebo*, ha riscontrato una riduzione degli eventi CV non fatali (al costo di un maggior rischio di sanguinamento maggiore, HR 1.29) e nessuna riduzione della mortalità CV. Come con ASPREE e ancora contrariamente alla metanalisi di Rothwell, ASA a basse dosi ha effettivamente ottenuto una maggiore riduzione degli eventi vascolari non fatali in pazienti di peso  $> 70$  kg (HR 0.83,  $p = 0.02$ ) e non ha ottenuto beneficio in pazienti  $< 70$  kg; questa volta con qualche evidenza di eterogeneità statistica ( $p_{\text{interazione}} = 0.02$ ).

Infine, nello studio ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) non c'è stata evidenza di beneficio CV per ASA 100 mg/die nell'analisi *intention to treat*, anche nei soggetti con BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p_{\text{interazione}} = 0.15$ ).

Gli studi ASPREE e ASCEND hanno anche riscontrato che il rischio di sanguinamento era costantemente aumentato con ASA a basso dosaggio rispetto al basale, senza alcuna evidenza di eterogeneità (gli esiti sul sanguinamento stratificati per peso non sono ancora stati pubblicati da ARRIVE), ulteriore prova del fatto che la potenza dell'azione anti-piastrinica dell'ASA non è influenzata in modo significativo dal peso.

### Nel complesso

La totalità degli studi randomizzati dal 2008, in particolare 3 studi pubblicati nel 2018, non dimostra più una riduzione della mortalità CV o per tutte le cause tra gli adulti trattati con ASA a basse dosi in prevenzione primaria. Inoltre gli studi sull'ASA in prevenzione primaria, sia pre- o post-2008, dimostrano un eccesso di rischio di sanguinamento.

In un simile contesto, **non sembra più giustificabile raccomandare di routine ASA per la prevenzione primaria delle malattie CV**. Ciò è in linea con le attuali raccomandazioni delle linee guida europee, ma contraddice le attuali linee guida statunitensi, in cui l'ASA è ancora raccomandata nel caso il rischio di malattia CV a 10 anni sia  $> 10\%$ .

Tuttavia, vale la pena notare che, anche in ASCEND e ARRIVE, l'ASA in prevenzione primaria continua ad avere alcune evidenze nel ridurre il rischio di incidenza di infarto miocardico/rivascolarizzazione (anche se solo nell'analisi per-protocollo di ARRIVE) e, come tale, uno dei motivi per cui potrebbero non essere stati osservati benefici sulla mortalità negli studi recenti è dovuto alla drastica riduzione dei decessi da infarto miocardico di tipo 1 nella pratica contemporanea. Ne deriva che ASA a basse dosi possa essere ancora presa in considerazione in certi scenari di prevenzione primaria ad alto rischio, per ridurre il rischio di infarto miocardico non fatale (che può avere conseguenze a lungo termine come insufficienza cardiaca), a scapito dell'aumento

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

del rischio di sanguinamento (che di solito è minore).

I risultati di ASPREE, ASCEND e ARRIVE sono tutti in contrasto con il dosaggio basato sul peso in prevenzione primaria, in quanto nessuno di questi studi ha riscontrato benefici tra le persone di basso peso. Sulla base delle evidenze attuali rimane pertanto speculativo e difficile da giustificare che ASA ad alte dosi possa avere un ruolo in alcuni adulti in prevenzione primaria (ad esempio sovrappeso). È in corso lo studio ADAPTABLE (*Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term*), che metterà a confronto l'ASA ad alte e basse dosi in 15.000 pazienti in prevenzione secondaria. E se ADAPTABLE non troverà benefici per ASA ad alte dosi in prevenzione secondaria, allora l'uso di *routine* di ASA per la prevenzione primaria (che si tratti di dose bassa o alta) diventerà ancora più difficile da giustificare, indipendentemente dal peso.

### Bibliografia

1. Murphy S, McCarthy CP, McEvoy JW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: weighing up the evidence. *Am J Med* DOI: [org/10.1016/j.amjmed.2019.02.025](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.02.025).
2. Rothwell PM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to body weight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018, 392: 387-99.