

Aspirina in prevenzione primaria in soggetti a basso rischio cardiovascolare: cosa (non) aggiunge lo studio ARRIVE e cosa insegna alla comunità dei medici e dei pazienti

L'aspirina a basse dosi rimane un caposaldo della prevenzione cardiovascolare definita 'secondaria' ovvero nel post-infarto, nell'ictus ischemico e nell'arteriopatia periferica sintomatica, nell'angina, ovvero in pazienti con evidenza clinica di malattia aterosclerotica in diversi distretti arteriosi. In questi pazienti ad alto rischio a causa della loro storia di trombosi o dei sintomi associati all'aterosclerosi, il beneficio dell'aspirina è superiore al rischio emorragico intrinsecamente associato ad ogni farmaco antiaggregante¹.

Il trattamento cronico con aspirina in pazienti asintomatici per patologie di natura aterosclerotica, la cosiddetta 'prevenzione primaria', è invece una decisione terapeutica più complessa che deve tenere conto del profilo del singolo paziente in relazione a tutte le vecchie e nuove evidenze disponibili.

La complessità della decisione è anche riflessa nell'eterogeneità delle linee guida internazionali ed è legata alla differenza delle popolazioni di soggetti sani o di pazienti reclutati nei trial clinici con aspirina a basse dosi negli ultimi 40 anni, e nei loro risultati, a volte solo apparentemente contrastanti.

Lo studio ARRIVE

Di recente lo studio 'Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease - ARRIVE² ha confrontato aspirina versus placebo in 12.546 soggetti che gli autori avevano classificato *a priori* come a rischio cardiovascolare 'moderato', cioè con un presunto livello di rischio di circa il 2-3%/anno di eventi cardiovascolari (infarto, ictus, morte cardiovascolare, TIA, angina instabile) in base a tabelle di rischio americane ed europee.

Criteri di inclusione erano: soggetti maschi di almeno 55 anni con 2-4 fattori di rischio o femmine di almeno 60 anni con almeno 3 fattori di rischio. I criteri di inclusione ed esclusione sono indicati nella Tabella 1. Importante sottolineare come il diabete fosse un criterio di esclusione dallo studio, mentre trattamenti di prevenzione cardiovascolare con farmaci antipertensivi e statine erano permessi. Sulla base dei criteri di inclusione, gli sperimentatori

avevano previsto un tasso di eventi cardiovascolari del 2,48%/anno nel braccio placebo e una riduzione relativa del rischio di eventi da parte di aspirina versus placebo del 14,9%. In itinere il tasso di eventi si è mostrato di gran lunga inferiore al previsto, motivo per cui lo studio è stato prolungato a 6 anni di follow-up in media. Per mantenere il potere statistico, la riduzione relativa del rischio dell'aspirina è stata innalzata al 17,5%.

A fine studio, il tasso di eventi è stato di circa un terzo rispetto a quello anticipato dagli sperimentatori, ovvero 0,88%/anno nel gruppo placebo. Questo significa che la popolazione ARRIVE è di fatto una popolazione di soggetti a rischio cardiovascolare basso e non moderato. Inoltre circa un terzo dei soggetti reclutati ha interrotto prematuramente lo studio per cause non correlate al trattamento sia nel gruppo placebo che nel gruppo aspirina (ritiro del consenso, pazienti persi al follow-up). Entrambi questi aspetti limitano fortemente il potere statistico dello studio e il suo impatto nella pratica clinica.

Secondo l'analisi 'intention to treat' (Tabella 2) non c'è differenza significativa per l'end point primario tra i due gruppi; l'analisi sui singoli end point mostra una tendenza non significativa di riduzione relativa del 15% e del 10% di infarto totale e infarto non fatale, ri-

TABELLA 1. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DELLO STUDIO ARRIVE

Criteri di inclusione	<p>Soggetti maschi di almeno 55 anni con 2-4 fattori di rischio elencati di seguito Soggetti femmine di almeno 60 anni con almeno 3 fattori di rischio elencati di seguito</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterolo elevato definito: negli uomini come colesterolo totale >200 mg/dl o LDL >130 mg/dl; nelle donne come colesterolo totale >240 mg/dl o LDL >160 mg/dl, anche in trattamento con statine • Tabagismo definito come 'qualsiasi uso di sigarette' nei precedenti 12 mesi • HDL colesterolo <40 mg/dl • Pressione sistolica >140 mm Hg, anche se in trattamento farmacologico • Familiarità positiva per malattie cardiache cardiovascolari
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente evento vascolare (ictus, infarto, angioplastica o stenting coronarico, bypass coronarico, aritmie rilevanti, interventi vascolari, insufficienza cardiaca congestizia) • Terapia antiaggregante in corso • Alto rischio di emorragie gastrointestinali o generali • Storia di ulcera gastrica o duodenale • Terapia anticoagulante in atto • Uso frequente di FANS • Diabete

TABELLA 2. EFFICACIA SECONDO L'ANALISI 'INTENTION TO TREAT' E 'PER PROTOCOL' DELLO STUDIO ARRIVE

Evento	Numero di eventi nella popolazione 'intention to treat'			Numero di eventi nella popolazione per protocol		
	Aspirina (n = 670)	Placebo (n = 6276)	HR (IC 95%); valore di p	Aspirina (n = 3790)	Placebo (n = 3912)	HR (IC 95%); valore di p
Infarto miocardico, stroke, morte CV, angina instabile, attacco ischemico transitorio	269 (4,29%)	281 (4,48%)	0,96 (0,81-1,13); p = 0,6038	129 (3,40%)	164 (4,19%)	0,81 (0,64-1,02); p = 0,0756
Infarto miocardico, stroke, morte CV	208 (3,32%)	218 (3,47%)	0,95 (0,79-1,15); p = 0,6190	103 (2,72%)	135 (3,45%)	0,79 (0,61-1,02); p = 0,0661
Infarto miocardico*	95 (1,52%)	112 (1,78%)	0,85 (0,64-1,11); p = 0,2325	37 (0,98%)	72 (1,84%)	0,53 (0,36-0,79); p = 0,0014
Infarto miocardico non fatale	88 (1,40%)	98 (1,56%)	0,90 (0,67-1,20); p = 0,4562	32 (0,84%)	60 (1,53%)	0,55 (0,36-0,84); p = 0,0056
Stroke*	75 (1,20%)	67 (1,07%)	1,12 (0,80-1,55); p = 0,5072	40 (1,06%)	37 (0,95%)	1,12 (0,71-1,75); p = 0,6291
Morte CV	38 (0,61%)	39 (0,62%)	0,97 (0,62-1,52); p = 0,9010	26 (0,69%)	26 (0,66%)	1,03 (0,60-1,77); p = 0,9161
Angina instabile	20 (0,32%)	20 (0,32%)	1,00 (0,54-1,86); p = 0,9979	8 (0,21%)	11 (0,28%)	0,75 (0,30-1,87); p = 0,5380
Attacco ischemico transitorio	42 (0,67%)	45 (0,72%)	0,93 (0,61-1,42); p = 0,7455	19 (0,50%)	19 (0,49%)	1,03 (0,55-1,95); p = 0,9181
Qualsiasi morte	160 (2,55%)	161 (2,75%)	0,99 (0,80-1,24); p = 0,9459	108 (2,85%)	101 (2,58%)	1,10 (0,84-1,45); p = 0,4796

*Fatale o non fatale. CV: cardiovascolare. Modificata da Gaziano et al².

spettivamente. Dato l'alto tasso di soggetti che hanno interrotto lo studio, è stata effettuata un'analisi per-treatment che ha mostrato un beneficio significativo per infarto miocardico totale e non fatale del 47% e 45%, rispettivamente ($p < 0,01$) (Tabella 2), ma nessun impatto sulla mortalità. Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali era maggiore nel gruppo aspirina (0,97% in 6 anni) versus placebo (0,46%) (HR 2,11; IC 95% 1,36-3,28; $p = 0,0007$), con una prevalenza di eventi di grado moderato rispetto a quelli gravi. Non vi era alcuna differenza di emorragie fatali o endocraniche tra aspirina e placebo.

Quali evidenze da ARRIVE?

Ma davvero i risultati di questo studio sono così inaspettati o incoerenti, o sostanzialmente diversi da quanto era già stato mostrato in passato? Davvero tanto stupore e scalpore, e un impatto così rilevante da cambiare la nostra pratica clinica?

Se ci basiamo sui criteri di inclusione, un uomo di 56 anni, scarso fumatore, non diabetico in trattamento con antipertensivi e sistolica di 145 mmHg, magari in trattamento con statine con valori di colesterolo a target, sarebbe stato incluso nel trial. A questo soggetto avremmo davvero prescritto aspirina se fosse venuto nel nostro ambulatorio? Quindi la prima osservazione è sui criteri di inclusione piuttosto o troppo ampi, basati su tabelle di rischio sviluppate in passato, che hanno sovrastimato e di fatto sbagliato

la stima del reale livello di rischio, tanto da arruolare soggetti che verosimilmente nessun medico avrebbe considerato eleggibili per la prevenzione primaria. Coerentemente, la popolazione ARRIVE si è comportata come una popolazione a basso rischio, ovvero con incidenza di eventi vascolari maggiori inferiore a 1%/anno. Nessuna sorpresa: la popolazione di ARRIVE era non diabetica, in trattamento con antipertensivi per il 65% e con statine per il 45%, età media 63 anni, leggermente sovrappeso (BMI 28 kg/m²). Quindi una popolazione che, per la metà circa, assumeva già almeno un presidio farmacologico di prevenzione cardiovascolare (statine e/o antipertensivi), era relativamente giovane, non obesa. La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT), condotta già 10 anni fa su 95.000 pazienti a basso rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, aveva evidenziato la sostanziale neutralità del beneficio di aspirina in pazienti con rischio cardiovascolare <1%/anno, in trattamento con statine o antipertensivi, calcolando che per 2 eventi cardiovascolari maggiori evitati ogni 100 pazienti trattati/anno, venivano causati 2 eventi emorragici maggiori non fatali (gastrointestinali o extracranici)³. E già l'ATT Collaboration aveva concluso che in questi soggetti l'aspirina non era indicata, dato che il bilancio rischio-beneficio era, nella migliore delle ipotesi, neutro.

ARRIVE ha perso un terzo dei pazienti durante il follow-up: una significativa ridotta compliance ha avuto verosimilmente un ruolo in tutto ciò, come è mostrato dalla differenza marcata tra le analisi 'intention to treat' versus 'per protocol'. È interessante notare



che nell'analisi 'per-protocol', che tiene conto di questi fattori, il beneficio relativo sull'infarto del miocardio non fatale è largamente sovrapponibile a quello della metanalisi precedentemente pubblicata dall'ATT Collaboration³. Allo stesso modo sia in ARRIVE che nella precedente metanalisi non c'era nessun segnale di riduzione di mortalità.

Quindi davvero ARRIVE ha portato evidenze diverse e nuove rispetto al passato? Probabilmente no. Ha soltanto ulteriormente confermato, con costi notevoli, evidenze già largamente descritte, e pertanto largamente prevedibili, rinforzando il concetto che in pazienti che stanno assumendo presidi farmacologici, di età relativamente giovane, non diabetici, e quindi a rischio cardiovascolare basso (<1%/anno), l'aspirina in prevenzione primaria non aggiunge un chiaro beneficio, coerentemente con studi e metanalisi precedenti.

ARRIVE ha invece evidenziato il limite dei cosiddetti 'risk calculator', ossia delle tabelle di rischio sviluppate decenni fa e applicate in un contesto corrente, in cui fortunatamente l'ipertensione e l'ipercolesterolemia sono meglio controllate e prevenute.

ARRIVE quindi lascia con il dubbio di partenza: dobbiamo trattare con aspirina in prevenzione primaria pazienti a rischio moderato, ovvero >1%/anno? Perché ARRIVE non fa altro che confermare che solo in soggetti a basso rischio, con ipertensione e colesterolemia controllata, prescrivere aspirina è controindicato, come già evidenziato dall'ATT Collaboration ormai 10 anni fa.

Indipendentemente dalle considerazioni di cui sopra, questo trial ci costringe inoltre a un'importante riflessione per tutta la comunità dei medici di medicina generale e dei pazienti: ARRIVE è stato uno studio condotto in tutto il mondo, inclusa l'Italia, su soggetti non ospedalizzati, per una durata di tempo relativamente lunga per un trial, ovvero 6 anni. Tuttavia il trial è stato gravato da un altissimo tasso di 'abbandoni' dei partecipanti lungo il percorso per motivi essenzialmente non medici, tanto alto da impattare quasi sicuramente sul risultato. Ne scaturisce un messaggio importante per le comunità di medici e per i pazienti: partecipare a

studi clinici è importante per tutti, e i medici di medicina generale hanno un grande ruolo in questo, anche se gli studi cui partecipano i 'loro' pazienti sono direttamente gestiti da altri colleghi o centri di ricerca. In ogni trial clinico è prevista una lettera al medico curante del paziente arruolato. Questa lettera non è un dettaglio burocratico, ma un reale intento di informare e coinvolgere i medici di medicina generale cui i pazienti spesso affidano la loro quotidianità. Quindi il successo di qualsiasi trial clinico in un contesto di somministrazione di nuovi farmaci per periodi più o meno lunghi passa anche attraverso la responsabilizzazione delle categorie dei pazienti e il contributo costruttivo dei medici di medicina generale, in un panorama in cui le risorse diventano sempre più preziose e rare.

Bianca Rocca

*Professore Associato di Farmacologia, Università Cattolica, Roma
Fellow of the European Society of Cardiology*

Ringraziamenti

Si ringraziano i professori Alessandro Mugelli e Carlo Patrono per la revisione critica del testo e i preziosi suggerimenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1760-1776.
2. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. 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: 1036-1046.
3. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.