

ASpirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): quando gli obiettivi primari di un trial oltrepassano il limite del meccanismo di azione di un farmaco

Nonostante sia passato un anno ormai dalla sua pubblicazione, l'eco dello studio ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) nel dibattito scientifico sul rapporto rischio-beneficio della prevenzione primaria con aspirina non si è arrestata e continua ad animare la comunità medico-scientifica.

Protocollo ASPREE

Nella parte alta della figura sottostante: descrizione dell'obiettivo primario e delle misure relative all'endpoint primario come da protocollo originale.

Nella parte bassa della figura sottostante: effetto di aspirina versus placebo su morte da qualsiasi causa, demenza o disabilità fisica persistente.

Modificata da: https://aspree.org/usa/wp-content/uploads/sites/3/2014/04/ASPREE-Protocol-Version-9_-Nov2014_FINAL.pdf.

DISEGNO DELLO STUDIO, OBIETTIVO PRIMARIO E MECCANISMO DI AZIONE DI UN FARMACO

In ASPREE sono stati reclutati circa 19.000 soggetti di almeno 70 anni (65 per le minoranze etniche afro e ispanico-americane) che fossero senza malattie cardiovascolari sintomatiche o stenosi carotidea $\geq 50\%$ anche asintomatica (per la quale evidentemente si usa aspirina in pratica clinica), senza controindicazioni all'aspirina

né fattori di rischio emorragico. Questi pazienti sono stati randomizzati ad aspirina o placebo e seguiti per quasi 5 anni. Quindi si potrebbe pensare che si tratti di uno studio di prevenzione primaria in una popolazione potenzialmente ad aumentato rischio cardiovascolare per il criterio di età, i cui obiettivi sono disegnati per valutare da una parte la protezione da eventi cardiovascolari aterotrombotici maggiori (infarto e ictus non fatali e morte cardiovascolare) e dall'altra il rischio emorragico, esattamente come accade in tutti i trial sui farmaci antiplastrinici (non solo aspirina) che hanno sempre avuto come obiettivo principale il bilancio tra trombosi evitate versus emorragie causate. E invece l'obiettivo primario dello studio ASPREE era "il prolungamento di una vita senza disabilità" (*disability-free life*) (figura). Detto così sembrerebbe quasi uno studio disegnato da Harry Potter alla ricerca della pietra filosofale e dell'elisir di lunga vita. Invece è un trial dei nostri giorni. Quindi l'obiettivo primario (*primary objective*) di ASPREE va oltre i 'semplici' eventi aterotrombotici macrovascolari e neanche li include. Infatti, l'obiettivo primario è composto da morte per qualsiasi causa (anche non vascolare), demenza e/o disabilità fisica persistente (figura). Nel protocollo l'endpoint primario "demenza e disabilità fisica permanente" è descritto come qualsiasi forma di demenza vascolare e non vascolare, Alzheimer, depressione, problemi di memoria, autonomia nelle funzioni giornaliere (andare a fare la spesa, andare in bagno, pianificare la giornata, vestirsi, mangiare), valutati mediante questionari standard piuttosto che con indagini strumentali che possono attestare un'eziologia aterotrombotica. Ma l'aspirina non preveniva 'soltanto' l'infarto, l'ictus e la morte improvvisa da cause vascolari? Qual è la connessione tra aspirina e andare a fare la spesa o essere anziani e depressi, vivere a lungo, ricordare o dimenticare, mangiare?

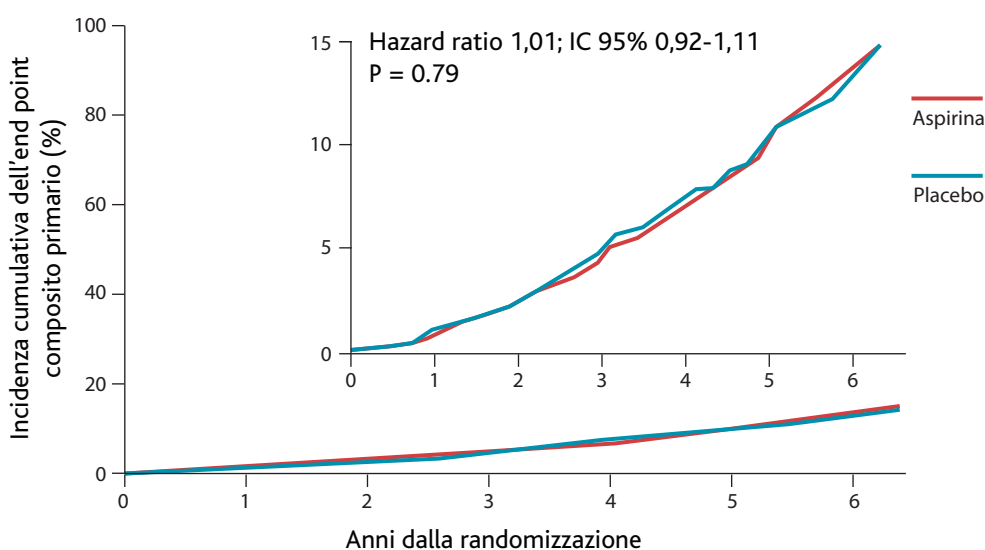
Mentre l'obiettivo principale di ASPREE comprendeva quindi patologie non aterotrombotiche, e quindi al di là del meccanismo di azione dell'aspirina (ovvero bloccare l'aggregazione piastrinica), invece gli obiettivi di sicurezza erano le emorragie maggiori, e quindi erano coerenti con il meccanismo di azione di un farmaco anti-emostatico.

La popolazione reclutata era particolarmente 'sana' poiché di 19.114 pazienti, solo l'11% aveva il diabete, solo il 4% era fumatore, e i pazienti ad alto rischio con 3 o 4 fattori tra ipertensione, diabete, dislipidemia e/o nefropatia cronica erano solo un quinto della popolazione totale (20%) e solo l'11% era già in trattamento con aspirina.

L'aspirina non ha avuto alcun effetto significati-

Obiettivo primario
L'obiettivo primario è determinare se l'aspirina a basso dosaggio **prolunga la vita, la vita libera da demenza, o la vita libera da disabilità fisica** significativa e persistente in anziani sani.

Endpoint primario
L'endpoint primario è **morte per qualsiasi causa o demenza incidente o disabilità fisica persistente**. La demenza verrà diagnosticata in base ai criteri DSM-IV. Una significativa disabilità fisica sarà definita **sulla base della auto-valutazione del paziente** come la persistenza per almeno 6 mesi di "molta difficoltà" o "incapacità di compiere in modo indipendente" una delle 6 attività riportate nell'**indice ADLs (basic Activities of Daily Living) secondo Katz**.



vo sulla 'vita senza disabilità' (figura), ma come poteva essere altrimenti? Neanche nel miglior fumetto Marvel una *wonder drug* al meglio della sua performance avrebbe potuto tenere testa a tanti nemici diversi: patologie degenerative neurologiche non vascolari e vascolari, deterioramento cognitivo legato all'età, perdita di memoria, depressione, andare a fare la spesa, socializzare, vestirsi.

Coerentemente con il suo meccanismo di azione antiaggregante, l'aspirina ha aumentato le emorragie maggiori del 38% (da 0,62% a 0,86% per anno in valore assoluto), e in modo simile ad altri studi in prevenzione primaria che hanno confrontato aspirina a placebo.

Lo studio ASPREE non aveva obiettivi primari vascolari coerenti con il meccanismo di azione dell'aspirina

OBIETTIVI SECONDARI

Gli eventi aterotrombotici maggiori di infarto e ictus fatali e non fatali e morte da malattia coronarica sono elencati solo come obiettivi secondari, neanche da soli, ma associati in un composito con 'ospedalizzazione da insufficienza cardiaca'. Ma è mai stato dimostrato che l'aspirina riduce o migliora i sintomi da insufficienza cardiaca? Coerentemente, l'aspirina non ha avuto alcun effetto sull'ospedalizzazione da insufficienza cardiaca neanche in ASPREE.

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari maggiori aterotrombotici, nel braccio placebo l'incidenza è stata dello 0,88% per anno: questi soggetti anziani erano quindi una popolazione sana a basso rischio cardiovascolare (<1% per anno). Sempre analizzando il gruppo placebo, l'incidenza di emorragie maggiori è stata di 0,62% per anno. Quindi ecco il primo dato interessante di ASPREE: il rischio emorragico di base in soggetti anziani 'sani' è relativamente elevato e solo di circa un terzo inferiore (0,26%) a quello trombotico. In soggetti a basso rischio cardiovascolare di età inferiore ai 75 anni inclusi in una metanalisi di prevenzione primaria, nel braccio placebo il rischio emorragico è invece tra 5 e 10 volte inferiore a quello trombotico. Questo dato conferma l'età come fattore di rischio emorragico oltre che trombotico.

Nel braccio aspirina l'incidenza di eventi vascolari maggiori (infarto, ictus, morte cardiovascolare) per anno era di 0,78% versus 0,88% nel braccio placebo, corrispondente ad una riduzione relativa dell'11%, tuttavia non significativa (HR 0,89; IC 95% 0,77-1,03). Interessante notare che questa riduzione relativa è coerente con il 12% di riduzione relativa di eventi vascolari maggiori di aspirina versus placebo nella metanalisi di 95.000 individui a basso rischio (p = 0,0001). Inoltre è noto che qualsiasi trial clinico non è

mai dimensionato per dimostrare un obiettivo secondario, per il quale non ha potere statistico. Quindi la riduzione non significativa di eventi cardiovascolari potrebbe riflettere la mancanza di potere statistico: ASPREE ha reclutato 19.114 soggetti su una previsione del 4% per anno di eventi descritti nell'endpoint primario. Quindi rispetto agli eventi cardiovascolari maggiori (0,88% per anno) lo studio era sottodimensionato di almeno 4 volte per esplorare un eventuale beneficio antitrombotico.

CONCLUSIONI

L'aspirina in soggetti anziani 'sani' – non sorprendentemente – non allunga la vita, né protegge da qualsiasi disabilità o demenza legata all'invecchiamento. Aumenta le emorragie coerentemente con il suo meccanismo di azione e con i dati di tutti gli altri studi di prevenzione primaria versus placebo. Il beneficio assoluto in una popolazione anziana sana a basso rischio con <1% per anno di eventi vascolari è quindi controbilanciato da un aumento di eventi emorragici, essendo anche aumentato il livello assoluto di rischio emorragico in una popolazione di anziani sani. Pertanto il messaggio è sempre ancora lo stesso: in soggetti sani, con basso profilo di rischio cardiovascolare (senza diabete, senza fattori di rischio cardiovascolare multipli coesistenti, con pressione arteriosa ben controllata) il bilancio rischio/beneficio non è a favore di una prevenzione primaria. Questo cambia le indicazioni correnti approvate dall'Aifa e i criteri di prescrivibilità? No. Infatti le indicazioni approvate riguardano la "prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni >20%)", ovvero >2% per anno; quindi non riflettono i soggetti anziani sani di ASPREE con <1% di eventi cardiovascolari per anno.

Bianca Rocca

Istituto di Farmacologia

Università Cattolica, Facoltà Medicina e Chirurgia, Roma

BIBLIOGRAFIA

- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 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(9678): 1849-60.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1509-18.
- McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1499-508.