ASA in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nei diabetici

Data 31 luglio 2009
Categoria cardiovascolare

L'uso di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria in pazienti con diabete di tipo 2, senza documentata patologia cardiovascolare, non dimostra un'efficacia significativa nella profilassi di eventi cardiovascolari.

Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia con aspirina è una valida strategia nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari. Le linee guida (American Diabetes Association) raccomandano l'uso di aspirina per la prevenzione primaria e secondaria in soggetti con fattori di rischio per patologie coronariche; in particolare, i pazienti diabetici sono considerati buoni candidati alla terapia con aspirina. I dati clinici a disposizione sull'uso di aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici sono, tuttavia, ancora limitati.
Lo studio clinico JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes), qui presentato, ha valutato l'efficacia della terapia con aspirina a basse dosi (81 o 100 mg/die) nella prevenzione primaria di eventi aterosclerotici in pazienti con diabete di tipo 2, senza documentata patologia cardiovascolare.

Si tratta di uno studio controllato prospettico, randomizzato, in aperto con la misurazione dell'end point in cieco. I pazienti sono stati arruolati tra Dicembre 2002 e Maggio 2005 e randomizzati ad aspirina 81-100 mg/die o al braccio che non assumeva il farmaco; il follow-up è stato proseguito fino ad Aprile 2008. I criteri di inclusione sono stati: 1) diagnosi di diabete di tipo 2; 2) età compresa tra 30 e 85 anni; 3) capacità di fornire il consenso informato. I criteri di esclusione erano: 1) elettrocardiogramma con segni di depressione su base ischemica del tratto ST, sopraslivellamento del tratto ST, onda Q patologica; 2) anamnesi positiva per patologia coronarica confermata dalla coronarografia; 3) anamnesi positiva per patologie cerebrovascolari; 4) anamnesi positiva per patologie aterosclerotiche in terapia medica; 5) fibrillazione atriale; 6) gravidanza; 7) terapia antiaggregante o antitrombotica; 8) anamnesi positiva per ulcera gastrica o duodenale; 9) disfunzione epatica o renale grave; 10) allergia all'aspirina.

L'end point primario, definito come ogni evento aterosclerotico, era di tipo composito (morte improvvisa; morte per cause coronariche, cerebrovascolari e aortiche; infarto miocardico non fatale; angina instabile; stroke non fatale di tipo emorragico o ischemico; attacco ischemico transitorio; arteriopatia non fatale aortica e periferica). Gli end point secondari erano rappresentati dai singoli end point primari e dalla combinazione degli end point primari e della mortalità per qualsiasi causa. Per il calcolo della numerosità del campione, è stata stimata l'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari nei pazienti diabetici giapponesi, risultata di 52 eventi ogni 1000 pazienti per anno e quindi il calcolo del numero di pazienti da reclutare nello studio per evidenziare il 30% del rischio relativo di riduzione di ogni evento aterosclerotico in seguito all'assunzione di aspirina, nei due anni di arruolamento ed i tre anni di follow up, ha portato a quantificare in 2450 il numero dei pazienti da reclutare.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi omogenei (n=1262 gruppo aspirina vs n=1277 gruppo di controllo); al termine dello studio sono stati rilevati complessivamente 154 eventi aterosclerotici, definiti come uno qualsiasi degli eventi considerati nell'end point primario. L'incidenza dell'end point primario non mostrava differenze statisticamente significative nel gruppo trattato con aspirina (68 eventi, 5.4%) rispetto al gruppo di controllo (86 eventi, 6.7%) (HR, 0.80; 95% CI 0,58-1,10, p=0.16). L'end point combinato di eventi coronarici fatali e cerebrovascolari fatali è stato osservato in 1 paziente del gruppo trattato con aspirina (stroke) ed in 10 pazienti del gruppo di controllo (5 casi di infarto miocardico fatale e 5 di stroke fatale) (HR, 0.10; 95% CI 0,001-0,79; p=0.0037). Non sono state rilevate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda gli altri end point secondari.

L'analisi per sottogruppi ha rivelato che tra i pazienti >65 anni, il trattamento con aspirina determinava una riduzione statisticamente significativa degli eventi aterosclerotici rispetto al controllo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'analisi degli altri sottogruppi (uomini e donne; presenza o no di ipertensione; fumatori o ex-fumatori e non fumatori; normolipidemici o dislipidemici).

Gli eventi avversi rilevati sono stati soprattutto episodi emorragici, con 12 eventi seri di sanguinamenti gastrointestinali nel gruppo trattato con aspirina e 4 nel gruppo di controllo ed emorragie retiniche in 8 pazienti trattati con aspirina e in 4 pazienti del gruppo di controllo. Inoltre, 13 pazienti trattati con aspirina hanno manifestato sanguinamenti di minore entità.

L'uso di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria in pazienti con diabete di tipo 2, senza documentata patologia cardiovascolare, non dimostra un'efficacia significativa nella profilassi di eventi aterosclerotici (coronarici, cerebrovascolari e vascolari periferici). Tuttavia, l'incidenza di eventi fatali coronarici e cerebrovascolari, definita come end point secondario, è stata significativamente ridotta nel gruppo di pazienti trattati con aspirina.
Inoltre, nel sottogruppo di pazienti >65 anni, il trattamento con aspirina ha ridotto del 32% il rischio relativo di ogni evento aterosclerotico. Questi benefici sulla mortalità erano accompagnati da un lieve aumento di eventi avversi gravi (sanguinamento gastrointestinale), senza tuttavia eventi emorragici fatali o emorragie

cerebrali.

Commento

Il limite principale dello studio, rilevato sia dagli autori stessi che dall'editoriale di accompagnamento, risiede nel fatto che l'incidenza degli eventi attesi descritti come end point primario (cioè ogni evento cardiovascolare) è stata di molto inferiore a quanto atteso: la stima calcolata a priori era, infatti, di 52 eventi per 1000 pazienti giapponesi diabetici, mentre gli eventi registrati nello studio clinico sono stati 13.6 ogni 1000 pazienti nel gruppo trattato con aspirina e 17 nel gruppo di controllo. Questo suggerisce che la popolazione studiata presentava un rischio cardiovascolare basale molto basso e quindi i risultati non sono estensibili alla popolazione generale. Inoltre, nell'ambito dell'editoriale, viene rilevato che l'epidemiologia delle patologie cardiovascolari nella popolazione giapponese è diversa rispetto a quella delle popolazioni occidentali, con una maggiore incidenza di stroke emorragici, ma minore di patologie coronariche. Vengono riportati anche i risultati di una metanalisi di studi clinici sull'uso di aspirina in prevenzione primaria, nella quale è stato osservato che l'aspirina riduce il rischio di infarto miocardico, ma non quello di stroke ischemico nell'uomo, mentre nella donna l'aspirina riduce prevalentemente il rischio di quest'ultimo, senza effetti sull'incidenza di infarto miocardico (JAMA 295: 306-313, 2006). Lo studio JPAD invece non indica alcuna differenza significativa analizzando i risultati in base al sesso di appartenenza tra il gruppo trattato con aspirina ed il controllo. Nel contesto dell'editoriale, viene sottolineato, infine, come l'osservazione dell'effetto protettivo dell'aspirina nei pazienti >65 anni può essere interessante, anche se la maggior incidenza di sanguinamenti gastrointestinali nel gruppo trattato solleva dubbi sul reale rapporto rischio/beneficio, alla luce anche del noto aumento di rischio di sanguinamento grave presente nei soggetti >70 anni in trattamento con aspirina (N Engl J Med 2005; 35: 2373).

Questi risultati devono essere interpretati nel contesto della bassa incidenza di eventi aterosclerotici in Giappone e suggeriscono la necessità di altri studi clinici per valutare l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2.

Conflitto di interesse

Diversi autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Dottoressa Daniela Sigala

Riferimenti bibliografici

Ogawa H et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 2134-41.

Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. JAMA 2008; 300: 2180-81.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]