# Aspirina in prevenzione cardiovascolare: funziona meglio a bassa dose

**Data** 06 gennaio 2010
**Categoria** cardiovascolare

Dosi di aspirina >=100 mg/die non si associano ad un chiaro beneficio e possono essere causa di danno, mentre le dosi di 75 e 81 mg/die sembrerebbero garantire il miglior rapporto beneficio/rischio nei pazienti con patologia cardiovascolare nota o con fattori di rischio che necessitano di trattamento con aspirina.

L'aspirina è ampiamente utilizzata nella prevenzione di eventi trombotici, ma le dosi impiegate nella pratica clinica o raccomandate dalle linee guida non si basano sui risultati di trial disegnati per identificare la dose più efficace o più sicura, ma sulla scorta di precedenti storici e di studi in cui dosi specifiche di aspirina erano stabilite dal protocollo. Questa pratica ha portato ad un ampio range di dosi (75-325 mg/die) raccomandate dalla FDA per la gestione delle malattiecardiovascolari.
Anche se sono necessari 30 mg/die di aspirina per inibire completamente la produzione piastrinica di trombossano, dosi 10 volte maggiori sono utilizzate di routine nella prevenzione a lungo termine delle malattie cardiovascolari.

La lunga tradizione dell'aspirina ha favorito la sottostima dei rischi, senza considerare che più di 1/3 di americani adulti la assume quotidianamente e che, quindi, anche un'incidenza molto piccola di complicanze emorragiche mette a rischio un numero considerevole di pazienti.
Una valutazione prospettica dei pazienti trattati con aspirina ed affetti da malattia coronarica ha identificato un'incidenza di emorragie del tratto gastroenterico superiore dell'1,5% per anno. Poiché l'inibizione della prostaciclina gastrica è dose-dipendente e non massimale fino a dosi di circa 1300 mg/die, la riduzione della dose necessaria per inibire la produzione piastrinica di trombossano potrebbe offrire un maggior beneficio con il più basso rischio possibile.

In diversi studi osservazionali, dosi più basse di aspirina (<162 mg/die) sono state associate ad una minore incidenza di eventi trombotici e, tendenzialmente, ad un minor numero di eventi emorragici. Questo trend favorevole in efficacia e sicurezza è stato confermato dallo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events; Circulation 2003; 108: 1682-87) in cui l'associazione clopidogrel + aspirina veniva confrontata versus placebo + aspirina.

Basandosi su questi risultati, lo studio CHARISMA (N Engl J Med 2006;354:1706-17) ha previsto dosi giornaliere di aspirina da 75 a 162 mg.
È stata recentemente pubblicata un'analisi post hoc di questo trial per evidenziare la correlazione tra la dose giornaliera di aspirina e gli outcome trombotici ed emorragici.

Il CHARISMA è un RCT multicentrico in doppio cieco, placebo-controllato, che ha valutato il trattamento a lungo termine con clopidogrel (75 mg/die) verso placebo in pazienti =45 anni con malattia aterosclerotica accertata o asintomatici ma ad alto rischio. Tutti i pazienti ricevevano anche aspirina a basse dosi (75-162 mg/die). Sono stati esclusi i pazienti con una indicazione stabilita per la terapia con clopidogrel, come recente sindrome coronarica acuta o inserimento di uno stent.
Il follow-up era stato fissato a 1, 3 e 6 mesi e dopo ogni 6 mesi fino alla conclusione dello studio. La dose di aspirina effettivamente assunta veniva confermata ad ogni valutazione.

L'end point primario di efficacia era la prima insorgenza di infarto miocardico, stroke o decesso cardiovascolare.
L'end point primario di sicurezza era un'emorragia severa o pericolosa per la vita del paziente secondo i criteri GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries): emorragia intracranica o responsabile di una considerevole compromissione emodinamica tale da necessitare di trattamento.
Un end point secondario di sicurezza era l'incidenza combinata di emorragia severa o pericolosa o moderata (necessità di trasfusione in assenza di compromissione emodinamica), sempre secondo i criteri GUSTO-I.
I pazienti ritenuti ad alto rischio di emorragia non sono stati arruolati. La dose di aspirina non è stata randomizzata ma scelta a discrezione del medico curante.

I pazienti (n=15.595) sono stati suddivisi prospetticamente in 3 gruppi in base alla dose di aspirina al basale: <100 mg/die (quasi sempre 75 o 81 mg/die; n=7180), 100 mg/die (n=4961) e >100 mg/die (150 o 162 mg/die; n=3454). I pazienti con malattia cardiovascolare nota erano più rappresentati nel gruppo trattato con >100 mg/die.
Sono stati valutati efficacia e sicurezza relative delle diverse dosi di aspirina tra tutti i pazienti e gli end point di efficacia e sicurezza tra il gruppo trattato (clopidogrel) ed il gruppo placebo, sempre in riferimento alla dose di aspirina.
Alla visita finale, il 95% dei pazienti che aveva iniziato lo studio assumendo meno di 100 mg/die di aspirina stava ancora assumendo quella dose rispetto all'88% dei trattati con 100 mg/die al basale (il 9% era passato a dosi inferiori ed il 2% a dosi maggiori). Solo il 68% dei pazienti trattati con più di 100 mg/die al basale stava assumendo la stessa dose al termine del follow-up (il 26% era passato a dosi <100 mg/die).

L'incidenza dell'end point primario combinato alla fine del follow-up (in media 28 mesi) non differiva in base alla dose di aspirina. L'aumento della dose giornaliera sembrava associarsi ad un incremento dell'incidenza dell'end point primario, ma questa tendenza non è stata confermata dopo l'aggiustamento per le caratteristiche basali (<100 mg, 9,4%; 100 mg, 8,9%; >100 mg, 9,2%; p=0,99 per il trend).

Dopo la randomizzazione a placebo, non è stata osservata una correlazione tra dose di aspirina e incidenza dell'end point primario. Tra i pazienti randomizzati a clopidogrel, all'aumento della dose di aspirina corrispondeva un incremento dell'incidenza dell'outcome primario di efficacia (p=0,029 per il trend). Tra i pazienti trattati con clopidogrel, quelli che ricevevano dosi >100 mg/die di aspirina hanno avuto, rispetto a quelli che assumevano <100 mg/die, un'incidenza significativamente maggiore dell'end point composito primario (14,5% vs 7,4%; p=0,016), decesso per cause cardiovascolari (5,2% vs 3,4%; p =0,043) e stroke (3,6% vs 2,4%; p=0,022), ma non di infarto del miocardio (7.4% vs 3,2%; p=0,79).

In un modello multivariato che non ha incluso un termine di interazione per il trattamento assegnato, non sono state evidenziate associazioni tra dose di aspirina e l'end point primario di efficacia (HR aggiustato 0,95 per la dose giornaliera di 100 mg e 1,00 per le dosi >100 mg, confrontate con le dosi <100 mg). Lo stesso risultato è stato ottenuto quando sono stati considerati termini di interazione tra dose e randomizzazione (HR aggiustato per il gruppo placebo, 1,06 per 100 mg/die e 0,86 per >100 mg/die; HR aggiustato per il gruppo clopidogrel, 0,82 per 100 mg/die e 1,16 per >100 mg/die).

L'incidenza di emorragie gravi o pericolose per la vita tendeva ad aumentare con la dose giornaliera di aspirina più alta (p=0.20). Tra i pazienti randomizzati a placebo, non è stata evidenziata alcuna associazione tra dose di aspirina ed incidenza di emorragie gravi o pericolose, rilevata invece nei pazienti randomizzati a clopidogrel con le dosi >100 mg/die rispetto a <100 mg/die (2,6% vs 1,7%; p=0,040).

In un modello multivariato che non ha incluso un termine di interazione per il trattamento assegnato, non sono state evidenziate associazioni tra dose giornaliera di aspirina ed end point primario di sicurezza (HR aggiustato 0,85 per la dose di 100 mg/die e 1,05 per quella >100 mg/die, entrambe rispetto alla dose <100 mg/die).
Quando sono stati considerati termini di interazione tra dose e randomizzazione, l'HR aggiustato per l'end point di sicurezza tra i soggetti che ricevevano placebo era 0,71 (0,42-1,18) per l'aspirina 100 mg/die e 0,80 (0,48-1,33) per dosi >100 mg/die (rispetto a <100 mg/die). Dosi più alte di aspirina sembravano causare danni maggiori nei pazienti randomizzati a clopidogrel (HR aggiustato 0,99 per 100 mg e 1,30 per >100 mg). Per l'incidenza combinata di emorragia grave o moderata, le categorie di aspirina non differivano significativamente per tutta la popolazione (4,1% per <100 mg/die, 3,4% per 100 mg/die e 4,0% per >100 mg/die) o per i singoli gruppi di trattamento.
L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato benefici per le dosi più alte di aspirina, anzi in un ampio sottogruppo costituito da cardiopatici sintomatici o diabetici, le dosi più alte di aspirina sono state associate ad un significativo peggioramento degli outcome, anche se la significatività viene meno dopo aggiustamento.

I risultati di questa analisi post hoc suggeriscono che dosi di aspirina >=100 mg/die non si associano ad un chiaro beneficio e possono essere causa di danno, mentre le dosi di 75 e 81 mg/die sembrerebbero garantire il miglior rapporto beneficio/rischio nei pazienti con patologia cardiovascolare nota o con fattori di rischio che necessitano di trattamento con aspirina.

**Commento**

Questi risultati confermano quelli ottenuti da precedenti analisi post hoc di ampi RCT, come gli studi BRAVO (Blockade of the glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion; Circulation 2003; 108: 399-406), CURE, GUSTO-IIb (Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries; Diabetes 2007;56:3014-9) e PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy; J Am Coll Cardiol 2004;43:972-8).
Le differenze tra queste analisi e quella dello studio CHARISMA consistono nel fatto che, in quest'ultimo, la dose giornaliera massima di aspirina era stata fissata a 162 mg contro i 325 mg dei precedenti trial e nella maggiore durata del follow-up. Pur con un range di dosi più ristretto, la dose più bassa tendeva ad essere quella più efficace nonché la più sicura.
Nonostante ciò, la dose ottimale per il trattamento a lungo termine con aspirina nella prevenzione primaria e secondaria rimane controversa. Considerando che nello studio CHARISMA il trattamento con l'aspirina non è stato randomizzato ed i fattori di rischio al basale tra le coorti a dosi differenti erano evidentemente sbilanciati, è possibile che i medici abbiamo preferito le dosi più alte per i pazienti a maggior rischio, dando così contezza del significativo incremento del rischio di eventi trombotici ed emorragici prima che i risultati venissero aggiustati per le differenze al basale.
Possibili spiegazioni (che necessitano di ulteriori chiarimenti) per l'associazione tra le dosi più alte di aspirina e l'aumento degli eventi trombotici potrebbero essere l'inibizione dose-dipendente delle prostacicline vascolari, che hanno attività vasodilatatrice ed antiaggregante o la correlazione tra emorragie e trombosi. In alternativa, alte dosi di aspirina potrebbero essere meno tollerate e quindi ridurre la compliance dei pazienti.

Questa analisi ha alcune importanti limitazioni, quali l'assegnazione non randomizzata o in cieco dell'aspirina e l'analisi effettuata secondo l'uso al basale dell'aspirina. Sebbene la dose di aspirina rimanga relativamente costante durante il follow-up per le dosi più basse, questo non è vero per le dosi più alte che spesso sono state ridotte per motive di tossicità o di compliance, limitando contestualmente la capacità di identificare le differenze tra dosi più alte e quelle più basse.

Infine, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento allo studio, questa analisi si basa su un confronto post hoc, non randomizzato e soggetto a bias (per indicazione e per selezione della dose di aspirina) e quindi necessita di ulteriori

conferme. Ulteriori informazioni potrebbero derivare dal CURRENT- OASIS 7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events and Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions; Am Heart J 2008;156:1080-8.e1), il primo trial su vasta scala di confronto diretto delle dosi di aspirina, i cui risultati sono attesi per la fine di quest'anno (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions . Accessed at on 17 February 2009).

**Conflitto di interesse**

Lo studio CHARISMA è stato sponsorizzato da ditte farmaceutiche, ma per questa analisi gli autori non hanno ricevuto alcun finanziamento né lo sponsor ha influito sul disegno dell'analisi stessa.

**Dottoressa Maria Antonietta Catania**

**Riferimentibibliografici**

Steinhubl SR et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: The association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. Ann Intern Med 2009; 150: 379-86.

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

Mehta SR. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2009; 150: 414-6.