

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA NEI DIABETICI: LO STUDIO ASCEND

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Premesse

È noto come il diabete mellito (DM) sia un importante fattore di rischio per malattia cardio-vascolare (CV). Diversi studi hanno dimostrato come, nei pazienti diabetici, l'assunzione di aspirina in prevenzione secondaria riduca l'incidenza di eventi CV. Non è altrettanto chiaro se vi sia un beneficio anche in prevenzione primaria. In letteratura sono presenti diversi studi che hanno cercato di rispondere a tale quesito. La metanalisi pubblicata nel 2009 dall'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (95.000 pazienti diabetici e non, 6 studi di prevenzione primaria) aveva mostrato una riduzione del 12% di eventi CV maggiori nei pazienti in terapia con aspirina rispetto ai controlli. Tuttavia, veniva segnalato un incremento del 50% di rischio di sanguinamenti maggiori. All'interno degli studi valutati nella metanalisi, solo il 4% dei pazienti era affetto da DM. Quattro ulteriori studi sull'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria (due dei quali includevano specificatamente pazienti con DM), non hanno dimostrato un chiaro beneficio in pazienti affetti da DM. In aggiunta, alcune metanalisi retrospettive di studi randomizzati hanno però riportato una riduzione del 15-20% di tumori o morte per tumore (30-40% per tumori gastrointestinali) in pazienti in terapia con aspirina.

Lo studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)

Questo studio è stato disegnato proprio con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con aspirina a basso dosaggio in pazienti affetti da DM senza pregressi eventi CV.

Sono stati randomizzati circa **15.000 pazienti diabetici** (7740 pazienti in terapia con aspirina e 7740 con *placebo*), di età > 40 anni, **in prevenzione CV primaria** e che non presentassero una chiara indicazione o contro-indicazione alla terapia con aspirina. I pazienti sono stati ulteriormente randomizzati a 1 g/die di omega-3 o *placebo*. Il tempo medio di **follow-up** è stato di **7.4 anni**.

Outcome primario di efficacia: composito di infarto miocardico non fatale, *ictus* non fatale, attacco ischemico transitorio o morte da qualsiasi causa vascolare, esclusa emorragia intra-cranica confermata.

Outcome primario di sicurezza: composito di emorragia intra-cranica, evento emorragico oculare potenzialmente letale alla vista, emorragia gastro-intestinale o qualsiasi sanguinamento grave.

Outcome secondario: incidenza di tumori gastro-intestinali e composito di qualsiasi evento vascolare maggiore o procedura di rivascolarizzazione.

Risultati. Durante il periodo di osservazione, nei pazienti **in terapia con aspirina** rispetto al gruppo *placebo* si è documentato:

- **outcome primario significativamente inferiore** (658 vs 743, rapporto di rischio 0.83, IC95% 0.79-0.97, p = 0.01), soprattutto nei primi 5 anni;
- assenza di sostanziale beneficio nella riduzione di morti per causa CV;
- **aumento significativo dell'incidenza di sanguinamenti maggiori** (4.1% vs 3.2%, RR 1.29, IC95% 1.09-1.52, p = 0.003), soprattutto a livello del tratto gastro-intestinale (41.3%), oculare (21.1%) e intra-cranico (17.2%). Tuttavia è risultata sovrapponibile l'incidenza di sanguinamenti fatali e di *ictus* emorragico. L'incidenza di sanguinamenti maggiori incrementa all'aumentare del rischio CV complessivo del paziente. Non sono stati segnalati invece effetti della terapia con aspirina sugli eventi micro-vascolari;
- assenza di differenza significativa per quanto riguarda l'incidenza di tumori del tratto gastro-intestinale (2% in entrambi i gruppi) o di neoplasie in generale (11.6% vs 11.5%).

In questo studio è stato dimostrato come l'utilizzo dell'aspirina determina una **riduzione del 12% di eventi CV**, con tuttavia un **aumento del 29% del rischio di sanguinamenti maggiori**. La riduzione dell'incidenza di eventi CV maggiori è risultata comparabile a quanto riportato nella metanalisi dell'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* del 2009, che comprendeva prevalentemente pazienti non diabetici.



Conclusioni

I dati riportati in letteratura sull'utilità della terapia con aspirina a basse dosi in prevenzione primaria nella popolazione generale, e soprattutto nei soggetti diabetici, sono contrastanti. Questo studio ha dimostrato come i benefici ottenuti dalla riduzione di eventi CV maggiori siano stati ampiamente contro-bilanciati dall'aumento del rischio di emorragie maggiori (soprattutto gastro-intestinali). Alla luce di questo dato, gli autori concludono che, in pazienti diabetici senza storia pregressa di eventi CV, la terapia con aspirina a basso dosaggio non è indicata poiché i rischi superano i benefici. Inoltre, secondo quanto valutato in questo studio, che considera un *follow-up* di 7 anni, non sembrano esserci al momento evidenze di un possibile effetto protettivo dell'aspirina sull'incidenza di tumori del tratto gastro-intestinale. Tuttavia, per confermare tale dato, risultano necessari ulteriori studi di durata superiore.

La terapia con aspirina a basse dosi risulta, quindi, fondamentale nella riduzione dell'incidenza di eventi CV in pazienti in prevenzione secondaria; in prevenzione primaria, invece, si associa ad aumento dell'incidenza di emorragie severe che contro-bilancia gli effetti positivi sul rischio CV.

Bibliografia

1. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2018, 379: 1529-39](#).