

# ASA IN PREVENZIONE PRIMARIA NELLE DONNE. CRITICAL APPRAISAL

Prescrivere

ALESSANDRO BATTAGLIA\*, LIA BATTAGLIA\*, STEFANO BERARDI, FAUSTO BODINI,  
ANNA LONGOBARDI, ISABELLA FRACASSO\*, GIUDITTA MOTTA\*, GIULIO RIGON\*,  
MADDALENA SARTI\*, ALBERTO VAONA\*

Associazione EQM (Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale);

\* Medici di Medicina Generale, SIMG, Verona

## DESCRIZIONE DELLA RICERCA

Si tratta di un *randomized controlled trial* (RCT) con disegno fattoriale 2 x 2 dove gli interventi sono rappresentati dalla somministrazione a giorni alterni di una dose di aspirina pari a 100 mg e/o di vitamina E (600 UI) vs. placebo.

		Vitamina E	
		Si	No
Asa	Si	Asa + Vit. E	Asa
	No	Vit. E	placebo

L'articolo si riferisce al confronto aspirina vs. placebo. Il protocollo dello studio è stato pubblicato su *Journal of Myocardial Ischemia* nel 1992; la somministrazione dei trattamenti e la rilevazione degli *outcome* sono state eseguite in cieco.

L'*outcome* primario è un *end-point* composito (mortalità cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale). Gli *outcome* secondari sono: stroke fatale o non fatale, ischemico o emorragico; infarto miocardico fatale o non fatale; morte cardiovascolare; attacco ischemico transitorio (TIA); rivascolarizzazione coronarica; mortalità generale.

Lo studio ha una potenza statistica dell'86% per rilevare differenze tra i due bracci del 25% nella frequenza dell'*outcome* primario.

La durata media del follow-up è di 10,1 anni.

I dati sono stati in primo luogo analizzati secondo un'analisi *Intention To Treat* ossia confrontando la frequenza degli *end-point* registrata nei pazienti randomizzati al braccio di intervento con quella registrata nei pazienti randomizzati al braccio di controllo. In un modello *Intention To Treat* il calcolo della frequenza di un evento entro ciascun braccio considera anche *end-point* registrati in pazienti in qualche modo *non compliant* al trattamento assegnato a quel braccio dalla randomizzazione. Gli Autori hanno analizzato i dati anche attraverso una *Sensitivity Analysis*. In una *Sensitivity Analysis* la frequenza degli *end-point* viene ricalcolata dopo l'esclusione o l'inclusione di sottogruppi particolari di pazienti allo scopo di verificare – entro l'ambito di *scenari estremi* – la *robustezza* delle conclusioni precedentemente formulate. Nel modello di *Sensitivity Analysis* qui adottato venivano esclusi dal calcolo della frequenza dei singoli *end-point* gli eventi registrati nei pazienti *non compliant* (quelli cioè che durante la conduzione della ricerca non avevano assunto il farmaco alla dose complessiva assegnata).

L'Associazione EQM (Evidenza, Qualità e Metodo in Medicina Generale) è stata costituita allo scopo di produrre servizi per una Medicina di qualità "EBM-based" tarata sulle esigenze operative del setting delle Cure Primarie ed è aperta a chiunque voglia impegnarsi attivamente in tal senso. Per informazioni: [evidenzaqualitametodo@yahoo.it](mailto:evidenzaqualitametodo@yahoo.it)

Questo articolo propone una valutazione critica di un'importante ricerca di recente pubblicata sul *New England Journal of Medicine*, giudicata dagli Autori estremamente interessante sia per l'importanza e l'attualità dell'argomento (prevenzione primaria cardiovascolare nei soggetti di sesso femminile), sia per gli interessanti spunti di discussione offerti ad un'analisi basata sui principi della *Evidence Based Medicine*.

L'articolo analizza l'impianto generale dello studio di Ridker, la sua validità metodologica e infine la trasferibilità dei suoi risultati alla pratica quotidiana.

Nel prossimo numero di questa Rivista, pubblicheremo un 'Glossario EBM' a cui fare riferimento per eventuali approfondimenti su alcuni dei punti discussi in questo articolo.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. *A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med 2005;352:1293-304.

Quello che gli Autori definiscono *Sensitivity analysis* obbedisce quindi in realtà al principio generale di una *Per Protocol Analysis*. In una *Per Protocol Analysis* il confronto tra i due bracci prevede infatti di calcolare la frequenza degli *end-point* in ciascun braccio considerando solo i pazienti che dopo la randomizzazione hanno assunto il trattamento in modo conforme al protocollo.

Gli Autori hanno anche condotto una corposa *Subgroup Analysis* relativamente a 4 *outcome* (*outcome* composito primario, stroke, stroke ischemico, infarto miocardico) in 31 sottogruppi di pazienti categorizzati secondo età, abitudine al fumo, indice di massa corporea (BMI), menopausa e assunzione di *hormone replacement therapy* (HRT), presenza di ipertensione arteriosa, livelli di pressione arteriosa (PA), presenza di dislipidemia, diabete, familiarità, rischio cardiovascolare a 10 anni espresso dal punteggio di Framingham, numero di fattori di rischio, per un totale di 124 confronti.

In base all'analisi *Intention To Treat* non è emersa significatività statistica per la differenza riscontrata tra i due bracci nell'incidenza dell'*outcome* primario (RR 0,91 p = 0,13). È emersa invece significatività statistica per le differenze riscontrate tra i due bracci per i seguenti *outcome* secondari: stroke (RR 0,83 p 0,04); stroke ischemico (RR 0,76 p 0,009); stroke non fatale (RR 0,81 p 0,02), TIA (RR 0,78 p 0,01). Per tutti gli altri *outcome* secondari non è emersa significatività statistica per le differenze tra i due bracci.

L'analisi *Per Protocol* limitata ai pazienti compliant (*Sensitivity analysis* citata dagli Autori) ha rilevato significatività statistica anche per la riduzione dell'incidenza dell'*outcome* primario (RRR 0,13), confermando i risultati già rilevati per lo stroke (RRR 0,26) e per lo stroke ischemico (RRR 0,33).

Il confronto tra i due bracci entro i 31 sottogruppi esaminati dagli Autori ha dimostrato un effetto paradossalmente dannoso dell'aspirina nel sottogruppo dei fumatori, in cui il rischio di eventi cardiovascolari si è dimostrato del 30% più alto rispetto ai controlli (RR 1,30 IC 95% 1,03-1,64) e il rischio di infarto miocardico addirittura del 50% (RR 1,50 IC95% 1,06-2,13). Nella stessa analisi per sottogruppi, l'aspirina ha dimostrato vantaggi con piena significatività statistica in 22 degli altri 122 confronti (18%), cioè in quasi 1 confronto su 5 (Tabella III del lavoro originale).

Nella stessa analisi per sottogruppi, l'aspirina ha dimostrato vantaggi (sono inclusi anche i risultati con valori di P *borderline*): nelle donne appartenenti alla fascia di età più elevata; nelle donne non fumatrici o ex fumatrici; nelle donne nella fascia più bassa di BMI; nelle donne classificate come ipertese; nelle donne con valori di PA > 140/90; nelle donne in condizioni di menopausa non definita; nelle donne in

menopausa che non assumono ormoni; nelle donne con anamnesi familiare negativa per CHD (*coronary heart disease*); nelle donne con iperlipidemia; nelle donne (nb: in prevalenza: qualche risultato è contrastante) nella fascia più bassa di rischio per malattia cardiovascolare. La categorizzazione per diabete ha fornito risultati contrastanti (Tabella III del lavoro originale).

### Conclusioni degli autori

Nella casistica esaminata dallo studio la somministrazione di ASA 100 mg a giorni alterni ha abbassato il rischio di stroke senza esercitare influenza sul rischio di infarto miocardico o di morte cardiovascolare. In un sottogruppo di donne con età ≥ 65 anni l'ASA è risultato efficace nel prevenire l'*outcome* primario, lo stroke ischemico e l'infarto miocardico.

### ANALISI DELLA VALIDITÀ METODOLOGICA DELLA RICERCA

L'articolo non cita i particolari dell'*allocation* (generazione dei numeri random, implementazione, mascheramento). La mancata adozione da parte del *New England Journal of Medicine* del formato CONSORT non consente al lettore di formulare un giudizio conclusivo sulla qualità della randomizzazione, che rappresenta l'elemento di giudizio più importante della validità interna (= validità metodologica) di un RCT. Tuttavia l'analisi delle caratteristiche basali dei pazienti (Tabella I del lavoro originale) dimostra in ogni caso un buon bilanciamento tra i due gruppi, a testimonianza di una buona qualità della procedura di *allocation concealment* utilizzata.

La durata del follow-up (10,1 anni) è adeguata alla possibilità di rilevare l'*outcome* e la qualità del follow-up è stata notevole (è stato completato per il 97,2% dei dati relativi alla morbilità e per il 99,4% dei dati relativi alla mortalità).

Gli *outcome*, tutti "maggiori" ossia ben correlati allo stato di salute, sono stati rilevati con accuratezza (la rilevazione è stata eseguita con questionari somministrati ogni 12 mesi; se veniva notificato un *end-point* la diagnosi veniva confermata in cieco da una commissione costituita *ad hoc* attraverso l'esame di cartelle cliniche o di altra documentazione sanitaria; sono stati registrati come *end-point* solo eventi caratterizzati da diagnosi certe).

Gli Autori non riportano le percentuali di violazioni del protocollo ma affermano di aver analizzato i dati secondo il principio *Intention To Treat*.

La modalità di presentazione dei dati non consente tuttavia di valutare la correttezza della *Intention To Treat*.

Occorre in effetti notare che il *New England Journal of Medicine* è una delle poche autorevoli testate a non aver adottato gli standard CONSORT, che dal 1996

raccomandano l'utilizzo nelle pubblicazioni degli articoli di un formato che permetta al lettore di controllare la congruità delle analisi descritte nel testo.

In un'Analisi per *Protocol* (da loro definita *Sensitivity Analysis*) gli Autori hanno poi ricalcolato i risultati di efficacia dopo aver escluso i pazienti non *compliant*, dove la *non compliance* è definita dall'assunzione di meno di 2/3 del trattamento assegnato.

L'analisi per sottogruppi (Tabella III del lavoro originale) ha riguardato 31 sottocategorie di pazienti, entro ciascuna delle quali i due bracci sono stati messi a confronto per 4 *outcome* diversi. In tutto quindi sono stati eseguiti 124 confronti. Per 24 di questi confronti (19,3%) i risultati erano accompagnati da livelli di significatività espressi da valori di  $p < 0,05$ . Per 100 (80,6%) i risultati erano caratterizzati da valori di  $p \geq 0,05$ .

La numerosità del campione era stata tarata (con errore alfa 0,05?) su una potenza dell'86% nel rilevare per l'*outcome* primario un RRR pari al 25%.

Le conclusioni degli Autori sono pesantemente condizionate da analisi di *end-point* secondari (stroke, infarto miocardico) e dall'analisi per sottogruppi, con tutti i rischi connessi con questo tipo di approccio.

Per esempio se si attribuisse un'importanza clinica alla RRR del 5% riscontrata per i decessi cardiovascolari (*end-point* secondario), la numerosità necessaria per una significatività statistica avrebbe dovuto essere 11.380,76 soggetti per braccio.

Inoltre in presenza di un numero così elevato di sottogruppi molti risultati riportati nella Tabella III dell'articolo originale possono essere dovuti solo all'effetto del caso. In più i confronti aspirina-placebo con risultati "non significativi" (79% dei sottogruppi con risultati "statisticamente non significativi") possono essere soggetti ad errore beta per inadeguata potenza statistica.

È inoltre da notare che gli Autori hanno valorizzato solo 1 tra i risultati "significativi" di questa analisi per sottogruppi: l'efficacia del trattamento nelle donne più anziane.

Hanno invece attribuito all'effetto del caso un risultato a sostegno di una potenziale pericolosità del trattamento (l'aumentata paradossale incidenza dell'*outcome* primario nelle donne fumatrici) ignorando risultati "significativi" o *borderline* riscontrati in altri sottogruppi quando difficilmente spiegabili da un ragionamento clinico. Anche l'attestazione secondo cui la menopausa, il profilo di rischio cardiovascolare globale, l'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva non avrebbero esercitato influenza sull'effetto dell'ASA, non è suffragata dai risultati esposti per queste categorie della Tabella III del lavoro originale, tre dei quali avevano significatività statistica e uno dei quali una significatività *borderline*.

## ANALISI DELLA TRASFERIBILITÀ DEI RISULTATI DELLA RICERCA

Del 1.700.000 donne (tutte operatrici sanitarie) contattate per lettera, hanno risposto all'invito 453.787 ossia il 26% delle donne contattate.

Un quarto della popolazione quindi era motivato a partecipare alla ricerca, tre quarti no.

Obbedivano ai criteri di arruolamento donne di età  $\geq 45$  anni e in buone condizioni generali. Erano escluse dal protocollo donne che avevano già subito eventi cardiovascolari, donne che intolleranti ai FANS e che non facevano uso frequente di FANS, donne già in terapia con cortisonici, anticoagulanti o vitamina E.

Obbedivano a questi criteri di arruolamento 65.169 donne (ossia il 14% delle *responders*): si può supporre quindi che la popolazione originale fosse composta per oltre l'80% da femmine in condizioni di salute meno ottimali e/o di età  $< 45$  anni (gli autori non forniscono informazioni in merito).

Prima della randomizzazione le donne così selezionate ("eleggibili") sono state ulteriormente sottoposte ad una fase di *Run-In* (durante la quale hanno assunto placebo) rivolta a saggiare la loro *compliance*. Si sono dimostrate *compliant* alla fase di *Run-In* e hanno dato il consenso finale allo studio 39.876 donne (= "elette") ossia il 61% delle donne "eleggibili".

La popolazione sottoposta a randomizzazione ossia le donne "elette" (braccio di intervento = 19.934 soggetti; braccio di controllo = 19.942 soggetti) è quindi formata da pazienti

- informate sulle procedure di medicina preventiva (*health professionals*);
- di mezza età (età media 54,6 anni);
- motivate (le donne elette sono state selezionate entro una sottopopolazione rappresentata da un quarto delle donne contattate per la ricerca, con ogni probabilità quelle più motivate);
- in buone condizioni di salute e contrassegnate da una scarsa prevalenza di fattori di rischio vascolare (vedi → criteri di inclusione; vedi → caratteristiche basali dei pazienti nella Tabella I del lavoro originale alla voce punteggio di Framingham: l'84,5% era caratterizzato da un rischio vascolare  $< 10\%$  in dieci anni);
- particolarmente *compliant* (sono quelle che hanno risposto all'iniziativa e non escluse nella fase di *Run-In*).

Il campione selezionato dallo studio è quindi sicuramente poco rappresentativo della popolazione generale di donne da cui è stato estratto.

La *compliance* al trattamento in dieci anni di osservazione non viene riportata (riportano solo le perdite al follow-up).

Il rischio basale (dei controlli), molto utile per confrontare le caratteristiche dei pazienti esaminati dal trial con quelli di pazienti appartenenti a popolazioni diverse è riassunto nella Tabella I.

**TABELLA I**  
**Rischio dei controlli (10 anni di follow-up)**

•	Outcome primario 2,6
•	Stroke 1,3
•	Infarto 0,97
•	Morte per malattia cardiovascolare 0,6
•	Attacco ischemico transitorio 1,2
•	Rivascolarizzazioni 1,7
•	Mortalità generale 3,2
•	Emorragie digestive 3,8
•	Ulcera 2,1
•	Ematuria 14,4
•	Easy bruising 42,6
•	Epistassi 16,7

## LE NOSTRE CONCLUSIONI

Le conclusioni di questo *critical appraisal* si basano unicamente sull'analisi dei dati ricavati dal trial e non considerano quindi il lavoro di "metanalisi" che conclude l'articolo originale, dove vengono presi in considerazione per confronto risultati di altre ricerche.

1) Non esistono motivi per suggerire la somministrazione di ASA alla posologia di 100 mg a giorni alterni in prevenzione primaria in donne di mezza età caratterizzate da bassi livelli di rischio cardiovascolare (quelle con rischio < 10% rappresentavano l'84,5% dell'intera casistica), in quanto la popolazione studiata non ha goduto di alcun vantaggio in termini di riduzione della frequenza dell'*outcome* primario

(quello su cui era stata tarata la potenza statistica dello studio).

- 2) Resta da verificare l'efficacia di dosi di ASA più elevate di quelle utilizzate nello studio.
- 3) Non esistono informazioni sufficienti a garanzia dell'opportunità di instaurare la stessa profilassi in donne caratterizzate da un rischio maggiore. A debole sostegno di questa indicazione esiste solo un dato estraibile dall'analisi per sottogruppi e riguardante l'incidenza dell'*outcome* secondario "stroke" (RR= 0,54 p = 0,04), senza significatività statistica per l'*outcome* primario. Inoltre il dato non presenta coerenza con un altro risultato ricavato dalla stessa analisi per sottogruppi (Tabella III del lavoro originale). Infatti il gruppo di donne caratterizzate dalla coesistenza di 3 o più FFRR non ha ricevuto alcun vantaggio né in termini di riduzione della incidenza dell'*outcome* primario, né in termini di riduzione dell'incidenza di altri *outcome*.
- 4) Gli autori hanno enfatizzato eccessivamente i risultati che si riferiscono all'analisi di *outcome* secondari e all'analisi per sottogruppi.

L'eccessivo ricorso alle analisi per sottogruppi e alle analisi di *outcome* secondari (su cui non è stata tarata la potenza statistica dello studio) può aver portato – problema comune a tutte queste condizioni – a conclusioni non corrette; quindi i risultati di queste analisi accessorie dovrebbero principalmente essere considerati ipotesi di lavoro per studi successivi. In particolare molti dati ricavati dagli autori potrebbero suggerire l'opportunità di nuove sperimentazioni rivolte a saggiare l'utilizzo dell'ASA in prevenzione primaria in donne;

- a rischio per malattia cardiovascolare più elevato di quelle considerate dallo studio;
- più rappresentative della popolazione generale;
- stratificate per fasce di età e con strati di dimensioni adeguate.

### **Per chi desiderasse approfondire questi argomenti**

Nel prossimo numero di questa Rivista verrà pubblicato un glossario metodologico che illustrerà in modo analitico tutti i termini EBM utilizzati nell'articolo