

Aggiornamenti Scientifici FADOI

ASA in prevenzione primaria: il dibattito è sempre acceso

Fin dalla prima commercializzazione, avvenuta nel 1899, l'acido acetilsalicilico (ASA) è stato impiegato come anti-piretico e anti-dolorifico. Nella seconda metà del XX secolo, in seguito alla scoperta della sua azione anti-trombotica, questa molecola è divenuta un presidio terapeutico di assoluto rilievo nel trattamento delle patologie cardio-vascolari (CV) ed è oggi considerata un farmaco di prima scelta nella prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica (1). Il beneficio di ASA nel *setting* della prevenzione CV secondaria è stato dimostrato chiaramente (2), tuttavia le indicazioni per l'impiego di questo trattamento nella prevenzione primaria continuano a essere argomento di dibattito (2). Per questo riteniamo doveroso dedicare un approfondimento sul tema, che si proponga di fare chiarezza nella mole di informazioni disponibili (2).

Panoramica sugli studi con ASA in prevenzione primaria

I *trial* clinici randomizzati (RCT) condotti su ASA hanno coinvolto negli anni un numero molto elevato di pazienti (2). L'ampia mole di dati disponibile dimostra il grande interesse nei confronti di questo farmaco, che è senza dubbio tra i più documentati (3).

Nonostante la quantità di informazioni, a oggi l'indicazione all'uso di ASA in soggetti senza precedenti clinici di malattia CV è ancora poco chiara (2). In questa popolazione ASA produce una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo infarto miocardico, ma contemporaneamente aumenta il rischio di sanguinamento gastro-intestinale e cerebrale. Per questo motivo, linee guida e opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso rapporto rischio-beneficio (2).

Tabella 1
Caratteristiche degli studi con ASA in prevenzione cardio-vascolare primaria (2)

Studio	Anno	N	Maschi (%)	Età media	Dose ASA	Follow-up (anni)	Endpoint primario
BDT (4)	1988	5139	100	63.6	500 o 300 mg/die	6.0	IM, ictus o morte CV
PHS (5)	1989	22071	100	53.8	325 mg a gg.aa.	5.02	IM, ictus o morte CV
HOT (6)	1998	18790	53	61.5	75 mg/die	3.8	Eventi CV maggiori
TPT (7)	1998	5085	100	57.5	75 mg/die	6.4	Eventi coronarici maggiori
PPP (8)	2001	4495	42	64.4	100 mg/die	3.6	IM, ictus o morte CV
WHS (9)	2005	39876	0	54.6	100 mg/die a gg.aa.	10.1	IM, ictus o morte CV
POPADAD (10)	2008	1276	44	60.3	100 mg/die	6.7	IM, ictus, morte CV o amputazione
JPAD (11)	2008	2539	55	64.5	81 o 100 mg/die	4.37	Qualsiasi evento atero-trombotico
AAA (12)	2010	3350	28	61.6	100 mg/die	8.2	Evento coronarico fatale o no, ictus o rivascularizzazione

CV: cardiovascolare; gg.aa.: giorni alterni; IM: infarto miocardico

^aLa durata del *follow-up* rappresenta la durata mediana per POPADAD e JPAD, la durata media per gli altri studi.

AAA: Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; **BDT:** British Doctors' Trial; **HOT:** Hypertension Optimal Treatment; **JPAD:** Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; **PHS:** Physicians' Health Study; **POPADAD:** Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes; **PPP:** Primary Prevention Project; **TPT:** Thrombosis Prevention Trial; **WHS:** Women's Health Study

Aggiornamenti Scientifici FADOI

È necessario sottolineare, tuttavia, che gran parte della discordanza nelle conclusioni degli studi dipende fondamentalmente dall'eterogeneità delle popolazioni selezionate, soprattutto per ciò che riguarda il profilo di rischio CV di base dei pazienti arruolati. Questo aspetto si può apprezzare chiaramente considerando i principali RCT condotti su ASA (tabella 1).

Già considerando i risultati degli studi trial BDT e PHS (4,5), che per primi avevano posto il dubbio circa le capacità di ASA di prevenire eventi CV in soggetti che non ne avevano mai avuti, si poteva presumere che l'effetto anti-trombotico di questo farmaco avrebbe espresso una maggiore efficacia clinica in soggetti con un rischio CV più elevato. Questa ipotesi è stata confermata ulteriormente dagli studi HOT (6), TPT (7) e PPP (8). Lo studio PPP, condotto in Italia da oltre 300 Medici di Medicina Generale (MMG) su una popolazione molto più vicina a quella che s'incontra nella realtà della pratica clinica, aveva incluso soggetti di entrambi i sessi con uno o più fattori di rischio noti, quali età avanzata, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, obesità e familiarità (3).

Questa eterogeneità delle popolazioni selezionate si può apprezzare anche negli studi più recenti: POPADAD (10), JPAD (11) e AAA (12) hanno arruolato soggetti che, sebbene asintomatici, erano a rischio maggiore per la presenza di altri fattori favorevoli alla malattia CV; nel WHS (9) sono state invece incluse donne a rischio piuttosto basso; mentre i soggetti coinvolti nel TPT (7) presentavano un rischio adeguatamente alto da giustificare un approccio preventivo con un anti-aggregante piastrinico.

Complessivamente, le evidenze derivate dagli studi di prevenzione primaria con ASA (4-8) indicano una **riduzione relativa degli eventi CV maggiori** (mortalità, infarto, *ictus*) **del 15% circa in 4-6 anni di trattamento**. A fronte di questo vantaggio, il **rischio di sanguinamento gastrico** risulta **aumentato**, seppur di **poco**. Fatta eccezione per lo studio dei medici americani (4), non si è registrato un aumento del rischio di emorragie cerebrali (3).

Nel complesso, quindi, questi risultati aprono la prospettiva di un impiego di ASA nei soggetti che non hanno ancora avuto eventi o patologie CV, sebbene sia necessaria un'attenta valutazione del profilo rischio-beneficio del trattamento, che preveda anche una stratificazione dei soggetti sulla base del livello di rischio CV (3).

ASA e prevenzione primaria in sotto-popolazioni particolari

È noto che nel **paziente anziano** l'aumento del rischio trombotico si correla con l'aumento dell'incidenza, con l'avanzare dell'età, di condizioni predisponenti come sovrappeso o obesità, ipertensione, iperlipidemie e riduzione del colesterolo-HDL. Con l'invecchiamento si verificano, inoltre, cambiamenti del bilancio emostatico in senso pro-trombotico, che contribuiscono ad aumentare il rischio emorragico derivante dal trattamento (13).

Una recente metanalisi (14) ha voluto valutare l'efficacia di ASA nella prevenzione primaria in soggetti anziani, una popolazione sotto-rappresentata in letteratura e per la quale non esistono al momento raccomandazioni in merito all'impiego di ASA per la prevenzione primaria degli eventi CV. Il lavoro di Sarbacker e colleghi ha confermato l'utilità di questo approccio nella popolazione con età più avanzata, sebbene sia necessario condurre ulteriori indagini per meglio bilanciare il profilo rischio-beneficio di questo trattamento.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Per quanto riguarda i **pazienti diabetici**, è documentato un aumento del rischio di complicazioni vascolari maggiori, tra cui infarto del miocardio e *ictus*, fino a un valore da 2 a 4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici. Questo si verifica a causa di un'iper-reattività piastrinica che stimola la formazione di trombi, causa una micro-embolizzazione a livello dei capillari e il rilascio di sostanze vaso-costrittive, ossidative e mitogene, che accelerano la progressione delle lesioni vascolari (2). Con queste premesse è indiscutibile l'importanza della prevenzione primaria nel paziente diabetico e la necessità di trattare in modo aggressivo i fattori di rischio CV (2).

L'analisi dei 6 studi (4-8) in cui i pazienti con diabete erano sotto-gruppi tracciabili (1-22%), non ha fornito risultati definitivi sugli effetti di ASA in prevenzione primaria nei pazienti diabetici. Ma anche i 3 RCT (10,11,15) condotti specificamente in pazienti affetti da diabete mellito non sono riusciti a dirimere la questione. In particolare, l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (15) ha arruolato più di 5.000 pazienti per 5 anni e ha messo in evidenza una riduzione statisticamente significativa del rischio di infarto miocardico. Dati controversi sono emersi invece dallo studio POPADAD (10), che non ha rilevato benefici dall'impiego di ASA in questo setting e, in parte, dal *trial* JPAD (11), che ha mostrato risultati positivi in termini di diminuzione della mortalità CV, ma non ha raggiunto una riduzione significativa degli eventi aterosclerotici totali (*endpoint* principale), probabilmente perché lo studio si poneva l'obiettivo, forse troppo ambizioso, di ottenere una riduzione del rischio del 30%.

Per quanto concerne la **sicurezza** della terapia cronica con ASA a basse dosi, i dati derivanti dall'esperienza italiana sono parzialmente incoraggianti. Lo studio di De Berardis e colleghi (16) ha dimostrato, infatti, che, seppure in assoluto sia stata associata a un eccesso di sanguinamenti gastro-intestinali o emorragie cerebrali, la terapia con ASA non comportava alcuna differenza significativa nel rischio di sanguinamento nel sotto-gruppo di pazienti diabetici rispetto ai controlli. A conferma di ciò arrivano anche i risultati del JPAD2 *cohort study* (17), in cui è stato valutato l'impiego di ASA a basso dosaggio nel lungo termine in pazienti con diabete tipo 2 seguiti per un totale di 8.5 anni di *follow-up* dopo la conclusione del *trial* JPAD. Quest'analisi, appena pubblicata, ha concluso che in questo arco di tempo la terapia cronica con ASA non ha influenzato la funzionalità renale dei soggetti coinvolti.

Nel corso degli ultimi 10 anni è stata proposta l'ipotesi di un effetto terapeutico non CV di ASA anche sulla **prevenzione della mortalità per neoplasie**. Questo concetto, derivato dapprima da casistiche di pazienti affetti da cancro del colon-retto, è stato successivamente confermato per altre neoplasie, in particolare per gli adeno-carcinomi (2).

ASA, prevenzione primaria e linee guida

Le linee guida del 2012 della *European Society of Cardiology* (ESC) (18) hanno confermato la validità di ASA in prevenzione CV secondaria ma non hanno raccomandato questo trattamento come forma di prevenzione primaria (grado IIIB), salvo poi modificare orientamento l'anno successivo, nelle linee guida stilate insieme alla *European Society of Hypertension* e alla *European Association for the Study of Diabetes*, nelle quali sono stati presi in forte considerazione i benefici oncologici dimostrati da ASA a bassa dose, riportati in numerose metanalisi (19,20).

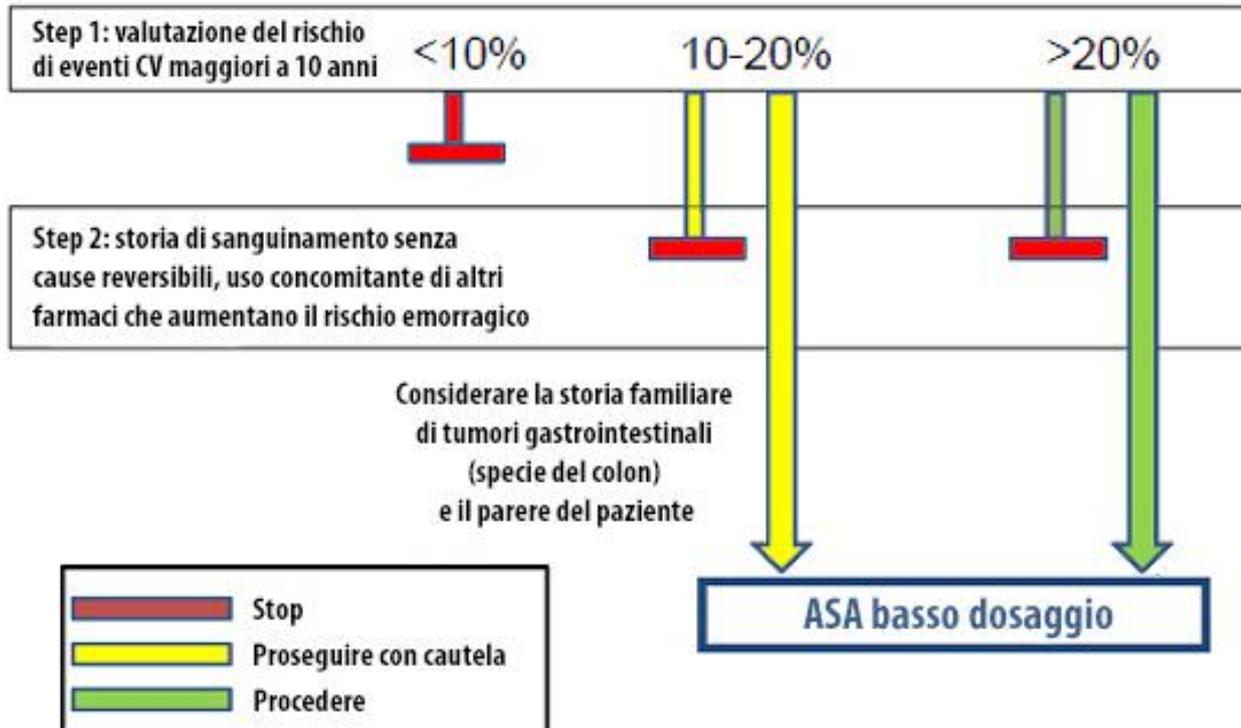
Aggiornamenti Scientifici FADOI

Le linee guida dell'*American Diabetes Association* (21), invece, raccomandano ASA in prevenzione primaria a partire dal rischio del 10% a 10 anni, identificabile in diabetici con età > 50 anni negli uomini e > 60 anni nelle donne, in presenza di almeno un fattore di rischio aggiuntivo (familiarità per malattia CV, ipertensione, fumo, dislipidemia).

Diversa la posizione dei cardiologi nordamericani. Nelle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (22), tenuto conto del bilanciamento tra rischio d'infarto miocardico, riduzione della mortalità da tumori e aumento delle emorragie gastro-enteriche, si raccomanda l'assunzione di ASA al dosaggio di 75-100 mg/die a tutti i soggetti > 50 anni, senza patologie CV sintomatiche (raccomandazione di grado IIB), a prescindere dalla presenza di diabete.

Conclusioni

Recentemente, rappresentanti delle principali società scientifiche italiane coinvolte nella prevenzione CV hanno redatto un documento di consenso inter-societario, facendo propria la proposta del *Working Group on Thrombosis* dell'ESC (23), con lo scopo principale di dare raccomandazioni pratiche per l'impiego di ASA in questo contesto in Italia (figura).



Algoritmo del consenso inter-societario per la prescrizione di ASA a basse dosi in prevenzione primaria (2)

Aggiornamenti Scientifici FADOI

In attesa dei risultati di diversi studi in corso, questo documento supporta nel paziente a rischio intermedio un approccio pragmatico che tenga in considerazione anche l'ereditarietà riguardo alla patologia oncologica gastro-intestinale (soprattutto del colon), e propone l'impiego di **ASA a basse dosi in prevenzione primaria nei pazienti ad alto rischio CV** (≥ 2 eventi maggiori come morte, infarto o *ictus* previsti per 100 soggetti-anno) e **senza rischio aumentato di sanguinamento** (2).

Posizione analoga è quella delle linee guida governative americane del *Preventive Services Task Force* (USPSTF), che, assommando i benefici CV e oncologici, raccomanda ASA a basso dosaggio nella prevenzione primaria dei soggetti tra i 50 e i 59 anni a rischio CV $\geq 10\%$ a 10 anni che non abbiano un incrementato rischio di sanguinamenti, sottolineando come in questi pazienti la terapia preventiva debba superare i 10 anni. La raccomandazione è giustificata, in quanto ASA previene sia gli eventi CV e cerebro-vascolari sia i tumori (in particolare il cancro del colon-retto che è tra i più diffusi).

Per quanto riguarda i soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni allo stesso livello di rischio, il beneficio clinico netto viene considerato inferiore, quindi è il MMG che deve decidere in base al possibile bilancio rischio-beneficio del singolo paziente; oltre i 70 anni invece le evidenze scientifiche utili per valutare tale profilo sono troppo limitate (tabella 2) (24).

Tabella 2
Raccomandazioni della USPSTF (24)

Popolazione	Raccomandazione	Grado
Adulti < 50 anni	Le evidenze attuali non sono sufficienti per valutare il bilancio rischio-beneficio dell'impiego di ASA per la prevenzione della malattia CV e del cancro colo-rettale.	I
Adulti di 50-59 anni	È raccomandato l'impiego di ASA a basso dosaggio per la prevenzione primaria della malattia CV e del cancro colo-rettale se il rischio CV a 10 anni è $\geq 10\%$, nei soggetti con aspettativa di vita di almeno 10 anni, in assenza di aumentato rischio di sanguinamento, disponibili ad assumere ASA quotidianamente per almeno 10 anni.	B
Adulti di 60-69 anni	La decisione di impiegare ASA per la prevenzione primaria della malattia CV e del cancro colo-rettale a rischio CV a 10 anni $\geq 10\%$ deve essere presa su base individuale. Possono beneficiare i soggetti senza aumentato rischio di sanguinamento, con aspettativa di vita di almeno 10 anni, disponibili ad assumere ASA quotidianamente per almeno 10 anni. I pazienti che danno maggior peso ai potenziali benefici rispetto ai possibili rischi, dovrebbero impiegare ASA a basso dosaggio.	C
Adulti ≥ 70 anni	Le evidenze attuali non sono sufficienti per valutare il bilancio rischio-beneficio dell'impiego di ASA per la prevenzione della malattia CV e del cancro colo-rettale.	I

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Bibliografia

1. Michelini S, et al. L'acido acetilsalicilico in cardiologia: gli inizi della seconda era dell'aspirina. *G Med Mil* [2014, 164: 37-50](#).
2. Volpe M, et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* [2014, 15: 442-51](#).
3. Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari. Bollettino d'informazione sui farmaci. Gen-Feb 2000, n 1 [11-18](#) e n 2 [3-11](#).
4. Peto R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* [1988, 296: 313-6](#).
5. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* [1989, 321: 129-35](#).
6. Hansson L, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* [1998, 351: 1755-62](#).
7. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* [1998, 351: 233-41](#).
8. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* [2001, 357: 89-95](#).
9. Ridker PM, 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](#).
10. Belch J, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* [2008, 337: a1840](#).
11. Ogawa H, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* [2008, 300: 2134-41](#).
12. Fowkes FG, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* [2010, 303: 841-8](#).
13. Cerbone AM, et al. *Giorn Gerontol* 2000, 48: 419-33.
14. Sarbacker GB, et al. Aspirin Use for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Consult Pharm* [2016, 31: 24-32](#).
15. Kassoff A, et al. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* [1992, 268: 1292-300](#).
16. De Berardis G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* [2012, 307: 2286-94](#).
17. Okada S, et al. Is long-term low-dose aspirin therapy associated with renal dysfunction in patients with type 2 diabetes? JPAD2 Cohort Study. *PLoS One* [2016, 11: e0147635](#).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

18. Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* [2012, 33: 1635-701](#).
19. Mancia G, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* [2013, 31: 1925-38](#).
20. Ryden L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [2013, 34: 3035-87](#).
21. ADA Guidelines. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* [2013, 36: S11-S66](#).
22. Vandvik PO, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [2012, 141 \(2 Suppl\): e637S-68S](#).
23. Halvorsen S, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* [2014, 64: 319-27](#).
24. Draft recommendation statement: aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer. U.S. Preventive Services Task Force. [September 2015](#).