

ASPIRINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA: A CHI VA CONSIGLIATA?

M. Lettino

**UTIC-Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.**

Non ci sono dubbi circa i benefici dell'aspirina nella prevenzione secondaria di pazienti che hanno già accusato un primo evento cardio-cerebrovascolare. Già nel 2002 i ricercatori dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, dopo aver esaminato 287 studi che coinvolgevano 135.000 pazienti, concludevano che una bassa dose di acido acetil-salicilico (ASA) (75-100 mg) era indicata nella prevenzione a lungo termine di eventi ischemici in pazienti con pregresso infarto miocardico, angina instabile, ictus, TIA o malattia vascolare periferica, con un beneficio nettamente superiore al rischio emorragico legato all'assunzione del farmaco¹.

Ben più complessa è la problematica della potenziale indicazione e del rapporto rischio-beneficio quando ci si sposta nel mondo della prevenzione primaria. In questo ambito, infatti, il rischio potenziale di eventi ischemici è molto più basso di quello di una popolazione che ha già presentato una qualsivoglia forma clinica di aterotrombosi, mentre il potenziale emorragico dell'aspirina si mantiene grossolanamente lo stesso di quello che è riportato in prevenzione secondaria. Infine la popolazione di pazienti arruolata nei trial clinici di prevenzione primaria è piuttosto eterogenea, avendo incluso soggetti sani e soggetti ad alto profilo di rischio cardiovascolare per comorbidità quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia.

Gli studi di prevenzione primaria

I primi trial di prevenzione primaria con aspirina sono stati pubblicati a partire dalla fine degli anni '80. I due trial storici effettuati nella popolazione dei medici di sesso maschile, rispettivamente britannici e americani, non prevedevano un profilo di rischio aumentato per patologia cardio-cerebrovascolare tra i criteri di inclusione e utilizzavano ancora dosi quotidiane di aspirina

piuttosto alte. Il British Doctors' Trial² ha arruolato 5.139 medici in apparente buona salute di età compresa fra 50 e 78 anni. Lo studio prevedeva la randomizzazione all'assunzione quotidiana di 500 mg di aspirina versus la non assunzione di alcun farmaco/placebo di controllo. Al termine di un follow-up medio di 5.6 anni non si evidenziava un reale beneficio da parte dell'aspirina nella prevenzione di un primo episodio di infarto miocardico acuto. Erano invece molto più entusiasmanti i risultati del Physicians' Health Study (PHS)³, che ha arruolato oltre 22.000 medici americani apparentemente sani, di età compresa fra 40 e 84 anni, randomizzandoli all'assunzione di aspirina 325 mg a dì alterni versus placebo. Il trial infatti è stato interrotto dopo 5 anni di follow-up per l'evidenza di una marcata riduzione del rischio di infarto miocardico nei soggetti che ricevevano l'aspirina, ritenuta altamente significativa dal punto di vista statistico.

Durante gli anni '90 sono stati effettuati alcuni grossi studi nei quali venivano inclusi soggetti con ipertensione arteriosa o con fattori di rischio cardiovascolare noti e l'arruolamento si estendeva anche al sesso femminile. Ancora esclusivamente maschile è stato il Thrombosis Prevention Trial⁴ che ha arruolato 5.499 uomini di età compresa tra 45 e 69 anni ad alto profilo di rischio per malattie cardiovascolari, randomizzandoli a warfarin a modesta intensità di anticoagulazione (INR medio = 1.47), aspirina, l'associazione di warfarin + aspirina o placebo. I risultati dello studio, dopo un follow up medio di 6.7 anni, hanno documentato una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto fatale e non fatale) sia nel braccio "warfarin" che in quello "aspirina", con una riduzione prevalente degli eventi fatali nel primo e degli eventi non fatali nel secondo. Una riduzione ancora più rilevante degli eventi si è verificata nei soggetti che ricevevano sia ASA che warfarin, al prezzo però di un incremento significativo dei sanguinamenti e degli ictus emorragici fatali.

Nel trial HOT (Hypertension Optimal Treatment)⁵ sono stati arruolati quasi 19.000 pazienti con ipertensione arteriosa diastolica, con una equilibrata rappresentanza di uomini e donne, di età compresa fra 50 e 80 anni. I pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di aspirina 75 mg/die versus placebo (oltre che all'assunzione di un antipertensivo con diverse modalità di incremento della posologia) ed è stata documentata una riduzione del 36% del rischio relativo di un primo infarto in coloro che ricevevano ASA così come la riduzione del 15% del rischio relativo di ogni importante evento vascolare, entrambi statisticamente significativi.

Infine, nel trial PPP (Primary Prevention Project) sono stati arruolati 4.495 soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare maggiore, suddivisi fra 1.912 uomini e 2.583 donne. I soggetti sono stati randomizzati all'assunzione di aspirina versus placebo (oltre che all'assunzione di vitamina E versus placebo) ed è stata evidenziata una riduzione significativa del rischio relativo globale di eventi cardiovascolari in coloro che assumevano aspirina, con un impatto di quest'ultima assai favorevole sulla prevenzione della morte cardiovascolare⁶.

Si concludeva nel 2005 un importante trial clinico riservato alla popolazione femminile, che ha arruolato 39.876 donne di età superiore ai 45 anni, randomizzate all'assunzione di una dose molto bassa di aspirina (100 mg/dì alterni) versus placebo e seguite per un follow-up medio di 10 anni⁷. L'end-

point composito primario dello studio erano gli eventi cardiovascolari maggiori, come l'infarto miocardico acuto, lo stroke non fatale o la morte cardiovascolare e l'incidenza dello stesso non è stata dissimile fra il braccio delle pazienti trattate con ASA e quello di coloro che hanno ricevuto il placebo, benché un certo vantaggio a favore del trattamento attivo fosse identificabile nelle donne di età superiore ai 65 anni. Considerando le componenti individuali dell'endpoint, è stata documentata una riduzione statisticamente significativa dell'ictus non fatale, sempre nelle partecipanti allo studio che assumevano aspirina, dovuta principalmente alla riduzione dell'ictus ischemico; non si sono rilevate differenze tra i due gruppi nell'incidenza di infarto fatale o non fatale e della morte cardiovascolare. Le complicanze emorragiche maggiori sono state infine più frequenti nelle pazienti trattate con aspirina e si sono manifestate prevalentemente a carico del tratto gastro-intestinale.

Nella tabella I sono riportate le caratteristiche principali di tali studi.

Le metanalisi

I risultati non sempre concordanti dei trial hanno sollecitato negli ultimi anni l'elaborazione di alcune metanalisi, benché gli studi non siano stati omogenei tra loro per casistica, posologia dell'aspirina e valutazione degli endpoint.

Nel 2003, Eidelman et al hanno esaminato i dati dei primi 5 trial citati, per un totale di 55.580 pazienti, sottolineando che in una popolazione preva-

Tabella I - Studi clinici di prevenzione primaria.

<i>Studio clinico</i>	<i>Dose di aspirina</i>	<i>Soggetti arruolati (n)</i>	<i>Follow up (anni)</i>	<i>Endpoint primario</i>
British Doctors' Trial (1988)	500 mg/d	Medici inglesi apparentemente sani (5.139)	6	IMA, ictus o altri eventi CV maggiori
Physicians' Health Study (1988)	325 mg/di alt	Medici americani apparentemente sani (22.071)	5	Mortalità cardiovascolare
Thrombosis Prev. Trial (1998)	75 mg/d	Uomini a rischio di eventi cardiovascolari (5.085)	≥5	CHD
HOT Study (1998)	75 mg/d	Soggetti con ipertensione diastolica di ambo i sessi (18.790)	4	CHD
Primary Prevention Project (2001)	100 mg/d	Soggetti di ambo i sessi con almeno un FR CV maggiore (4.495)	3.6	Eventi CV maggiori
Women Health Study	100 mg/di alt	Donne apparent. sane (39.876)	10	Infarto fatale e non fatale

CHD=eventi coronarici maggiori (IMA fatale e non fatale, morte cardiovascolare); FR=fattore di rischio; CV= cardiovascolare/i.

lentemente maschile (le donne costituivano solo il 20% della casistica) l'aspirina era associata ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di un primo infarto e del rischio globale di ogni evento vascolare, senza un effetto individuale apprezzabile sulla riduzione dell'ictus non fatale o della morte per cause vascolari. Gli autori sottolineavano anche che il numero delle complicanze emorragiche non era irrilevante, suggerendo l'opportunità di somministrare il farmaco solo a quei pazienti il cui rischio di un primo evento coronarico a 10 anni fosse almeno del 10%, e indicando con questo valore limite la soglia al di sotto della quale il rapporto rischio/beneficio dell'aspirina in prevenzione primaria poteva dirsi accettabile⁸.

Nel 2006 sono comparse due ulteriori metanalisi, elaborate dopo la pubblicazione dei risultati dello Women Health Study; in una di esse è stata considerata la popolazione complessiva dei 6 studi di prevenzione primaria mentre nell'altra i risultati dei vari studi sono stati scomposti per genere e analizzati separatamente per uomini e donne. Entrambe le metanalisi hanno confermato il beneficio di aspirina a basse dosi nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo. Analizzando i risultati in base al sesso si è rilevata una prevalente riduzione dell'incidenza di ictus nelle donne e di infarto miocardico negli uomini. In tutti i casi il trattamento con aspirina ha comportato un maggior numero di eventi emorragici rispetto al placebo (OR 1.68-1.72, secondo la metanalisi considerata) senza in questo caso differenza di numeri tra il sesso maschile e quello femminile^{9,10}.

Nel 2009 i ricercatori dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration hanno riesaminato tutti gli eventi cardiovascolari maggiori (3.554 tra infarto miocardico, stroke o morte vascolare) e tutti i sanguinamenti maggiori dei 6 trial di prevenzione primaria. Utilizzando un'analisi secondo la modalità "intention to treat" hanno rivalutato i dati individuali dei 95.000 pazienti arruolati nei trial e considerato il primo evento verificatosi durante il periodo di trattamento e follow up. Hanno concluso che l'assunzione di aspirina in prevenzione primaria comporta una riduzione del 12% del rischio relativo di eventi ischemici rispetto al placebo (0.51% versus 0.57% per anno, $p=0.0001$), attribuibile prevalentemente alla riduzione dell'infarto miocardico non fatale se si considera la popolazione complessiva costituita da uomini e donne; nella stessa popolazione complessiva non si evidenzia un vero beneficio dell'aspirina sull'endpoint isolato di ictus. Tra soggetti trattati con aspirina e soggetti trattati con placebo non vi sono infine differenze di mortalità cardiovascolare (0.19% versus 0.19% per anno, $p=0.7$). L'assunzione di aspirina comporta sempre un incremento statisticamente significativo dei sanguinamenti gastro-intestinali ed extracranici (0.10% versus 0.07% nel braccio placebo per anno, $p<0.0001$), e i fattori di rischio correlati con una prognosi "ischemica" più sfavorevole sono risultati gli stessi associati ad una maggiore probabilità di complicanze emorragiche. Gli Autori pertanto concludono che il margine tra il beneficio della terapia preventiva ed il potenziale danno legato alle complicanze emorragiche è modesto, e sicuramente nettamente inferiore a quello rilevabile negli studi di prevenzione secondaria. Trattandosi peraltro di popolazioni prevalentemente reclutate in epoca pre-statine, gli stessi Autori si chiedono anche se l'impiego più estensivo di queste ultime nei soggetti a rischio per eventi cardiovascolari non potrebbe annullare quasi del tutto il vantaggio dell'aspirina, lasciandole solo lo svantaggio delle emorragie¹¹.

Il paziente diabetico

I pazienti affetti da diabete mellito hanno un rischio di eventi cardio-cerebrovascolari che può essere da 2 a 5 volte superiore a quello dei soggetti non diabetici di pari età e sesso. Nei diabetici di età superiore ai 65 anni una coronaropatia è responsabile del 68% dei decessi e l'ictus ne motiva un ulteriore 16%. È noto infine che i diabetici abbiano un'esaltata trombofilia caratterizzata anche da un'aumentata aggregabilità piastrinica e da un'estesa disfunzione endoteliale¹².

Pochi trial clinici hanno esplorato prospetticamente il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria in una popolazione tutta costituita da soggetti diabetici. Tra i più recenti, lo studio POPADAP ha valutato gli effetti dell'aspirina e/o della terapia antiossidante versus placebo in soggetti diabetici con arteriopatia periferica asintomatica, identificata dalla presenza di un indice ABI < 0.99. L'aspirina è stata somministrata alla dose di 100 mg al dì, con la valutazione dell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico e amputazione di arto per ischemia acuta. Al termine del follow-up non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento, sia per l'endpoint primario che per i numerosi endpoint secondari, con una percentuale, peraltro molto elevata, di sospensione spontanea dell'aspirina, pari al 14% dei pazienti ad un anno e al 50% a 5 anni¹³.

Sono stati un po' più favorevoli i risultati dello studio JPAD, che ha esaminato i potenziali benefici di una bassa dose di aspirina versus placebo in una popolazione di 2.539 pazienti giapponesi con diabete di tipo 2 senza storia di malattia cardio-cerebrovascolare. Lo studio è stato condotto in aperto, con un follow up medio di 4.4 anni e un endpoint composito primario di cardiopatia ischemica acuta, di ictus fatale o non fatale, e di arteriopatia periferica sintomatica. L'aspirina non è risultata superiore al placebo relativamente all'endpoint primario, ma si è associata ad un numero nettamente inferiore di eventi cardio-cerebrovascolari fatali, con un beneficio rispetto al placebo ancora maggiore nei soggetti di età superiore ai 65 anni¹⁴ (tabella II).

Tabella II - Studi clinici di prevenzione primaria condotti in una popolazione di soggetti diabetici.

<i>Studio clinico</i>	<i>Dose di aspirina</i>	<i>Soggetti arruolati (n)</i>	<i>Follow up (anni)</i>	<i>Endpoint primario</i>
POPADAP (2008)	100 mg/d	Diabetici con malattia periferica asintomatica (1276)	6.7	CHD, fatale o non fatale, ictus fatale o non fatale e amputazione di un arto, CHD fatale o ictus
JPAD (2008)	81-100 mg/d	Diabetici di tipo 2 (2539)	4.4	CHD fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, PAD

CHD= eventi coronarici maggiori; PAD= arteriopatia periferica.

Le indicazioni da linee guida

Le linee guida europee sulla prevenzione cardiovascolare pubblicate nel 2007 hanno confermato l'indicazione assoluta all'aspirina in prevenzione secondaria, limitando l'impiego delle basse dosi (75-160 mg) in prevenzione primaria ai pazienti ad alto profilo di rischio (incidenza del 10% di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni), che abbiano comunque raggiunto, se ipertesi, un buon controllo della pressione arteriosa sistemica. Considerati i minori benefici nei pazienti diabetici, rispetto alla popolazione generale, a parità di complicanze emorragiche, le stesse linee guida raccomandano in questo caso l'aspirina solo nei soggetti con patologia vascolare nota (coronarica, cerebrale o periferica) e quindi sostanzialmente solo in prevenzione secondaria¹⁵. Le linee guida europee sottolineano anche l'opportunità che ogni trattamento preventivo venga gestito nel contesto di un armonico rapporto medico-paziente, laddove il medico è invitato ad una grande attenzione nei confronti di chi potrebbe qualificarsi per la prescrizione di un farmaco come l'aspirina, con discussione delle preoccupazioni generate dal trattamento, delle evidenze che la sostengono e del rapporto rischio-beneficio, e non senza aver comunque tentato di correggere il rischio cardiovascolare totale attraverso le modificazioni dello stile di vita e l'utilizzo di altre terapie.

Più recentemente, sulla scorta dei risultati ottenuti nei trial clinici di prevenzione primaria che hanno arruolato solo pazienti diabetici e di quelli che hanno contemplato un sottogruppo di diabetici all'interno della popolazione generale del trial, è stato redatto un documento di consenso da parte della Società Americana di Diabetologia (ADA), dell'American Heart Association (AHA), e della Fondazione dell'American College of Cardiology. La commissione di esperti espressa dalle tre società scientifiche ha concluso che una bassa dose di aspirina (75-162 mg al dì) possa essere ragionevole nei pazienti diabetici senza precedenti cardio-cerebrovascolari, ma ad aumentato rischio di eventi ischemici maggiori, purché abbiano un basso profilo di rischio emorragico. La valutazione di quest'ultimo andrebbe basata sulla presenza o assenza di una storia pregressa di sanguinamento gastro-intestinale o di ulcera peptica attiva o sull'uso concomitante di farmaci ad elevato potenziale emorragiparo, come gli anticoagulanti orali o gli antinfiammatori non steroidei. La stessa commissione ha definito infine ad alto rischio di eventi ischemici soggetti di sesso maschile di età superiore ai 50 anni o donne di età superiore ai 60 anni che abbiano almeno una delle seguenti condizioni associate: fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, storia familiare di cardiopatia ischemica acuta in età giovanile o albuminuria (classe IIa, livello di evidenza B)¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86
- 2) *Peto R, Gray R, Collins R et al*. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296:313-316

- 3) *The Steering Committee for the Physicians' Health Study Research group*. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135
- 4) *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 ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-241
- 5) *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.* for the HOT Study Group. 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
- 6) *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
- 7) *Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al.* A randomised trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-304
- 8) *Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM et al.* An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:2006-10
- 9) *Bartolucci AA, Howard G.* Meta-analysis of data from six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 98:746-750
- 10) *Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 2006; 295:306-13
- 11) *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60
- 12) *Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM.* Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:138-44
- 13) *Bach J, Mac Cuish A, Campbell I et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAP) trial: a factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840
- 14) *Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T 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
- 15) *Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al.* Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007; 14 (suppl 2):E1-E40
- 16) *Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *JACC* 2010; 55:2878-86