

DAL TRATTAMENTO DEL RAFFREDDORE ALLA PREVENZIONE DELL'INFARTO ED INFINE DEL CANCRO: L'ASPIRINA

C. Borghi, C. Pazzi

**Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna,
Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi.**

L'acido acetilsalicilico (comunemente noto come Aspirina) rappresenta uno dei principi attivi più utilizzati nella storia della medicina. Documentazioni storiche dell'utilizzo del salice nella terapia delle sindromi dolorose o come tonico risalgono fino all'Antico Egitto (1534 a. C.). L'identificazione del principio attivo avvenne invece nel 1828, da parte di Joseph Buchner, professore di farmacologia dell'Università di Monaco. Da allora l'acido acetilsalicilico, più noto come Aspirina, rappresenta anche nell'era moderna uno dei farmaci più studiati ed utilizzati ¹.

Il meccanismo d'azione è ormai ben noto e si basa sull'acetilazione di un residuo di serina critico (molto vicino al sito catalitico) dell'enzima Cicloossigenasi (COX), con conseguente inibizione irreversibile dell'azione catalitica e blocco del metabolismo dell'Acido Arachidonico. Sono pertanto inibite le sintesi di prostaglandine e trombossano A₂, che esercitano una funzione di controllo sul tono vascolare, emostasi e bilancio idro-salino. In termini di meccanismo d'azione l'Aspirina inibisce in maniera dose-dipendente entrambe le isoforme principali di ciclo-ossigenasi definite COX-1 e COX-2 e ciò è responsabile della molteplicità degli effetti nella pratica clinica. L'inattivazione della prima isoforma dell'enzima (COX-1), espressa fisiologicamente da molte cellule tra cui piastrine e cellule gastriche, determina inoltre una riduzione dell'aggregazione piastrinica (evidente come allungamento del tempo di sanguinamento) e dei meccanismi di difesa della mucosa gastrica ² mentre l'inibizione della seconda isoforma della Cicloossigenasi (COX-2), espressa dalle cellule infiammatorie durante la flogosi, ha prevalente azione antiinfiammatoria ed antidolorifica, con una minima capacità di interferire con i meccanismi di protezione gastrica. Questo farmaco è stato utilizzato per molto tempo come antiinfiammatorio, antidolorifico e come antipiretico. Dagli anni '70 l'attenzione della comunità scientifica si è concentrata sugli effetti d'inibizione

dell'aggregazione piastrinica ed i conseguenti vantaggi in termini di prevenzione cardiovascolare.

Prevenzione cardiovascolare

Esistono numerose evidenze in letteratura, che confermano l'efficacia dell'utilizzo dell'Aspirina in prevenzione cardiovascolare secondaria, ovvero in pazienti ad alto rischio di malattia coronarica. Nei pazienti con infarto miocardico acuto, storia di pregresso infarto miocardico, storia di stroke o attacchi ischemici transitori, sintomi di angina stabile o instabile, arteriopatia periferica documentata, fibrillazione atriale o malattie valvolari, la somministrazione di Aspirina a lungo termine determina una riduzione globale dell'incidenza di infarto miocardico non fatale, di stroke non fatale e di morte per cause cardiovascolari di circa il 25% (riduzione di circa un terzo dell'incidenza di infarto miocardico non fatale, riduzione di un quarto dell'incidenza di stroke non fatale e riduzione di circa un sesto di morte per cause cardiovascolari). Tutti i trials e le metanalisi fino ad ora condotti concludono che in queste categorie di pazienti il beneficio in termini di protezione cardiovascolare è maggiore rispetto al rischio di sviluppare sanguinamenti intra- ed extra-cranici, correlati all'utilizzo di Aspirina ³⁻⁶.

Numerosi studi hanno paragonato l'efficacia di diversi regimi terapeutici: l'evidenza comune è a favore dei regimi a basso dosaggio (Aspirina 75-150 mg/die), che si sono dimostrati maggiormente efficaci in termini di prevenzione e riduzione della mortalità a lungo termine ed in termini di riduzione di effetti avversi correlati alla somministrazione del farmaco.

Riguardo all'efficacia di dosaggi inferiori, invece, i risultati sono meno affidabili ^{4,6}. Per questi motivi, le attuali linee guida europee raccomandano nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare la somministrazione di Aspirina 75-150 mg/die a lungo termine con una classe di raccomandazione I e livello di evidenza A. La dose iniziale di Aspirina dovrebbe inoltre essere aumentata durante la fase acuta di stroke ischemici od infarti miocardici (almeno 150 mg/die) ⁷.

Nell'entusiasmo riguardo a questi dati incoraggianti, alcuni Autori hanno proposto la somministrazione routinaria di Aspirina a basse dosi anche in prevenzione primaria, ovvero nella popolazione generale al di sopra di una certa età soglia (47-55 anni a seconda dello studio considerato), nell'intento di ridurre con una terapia semplice e poco costosa la mortalità generale ⁸⁻¹⁰. Gli effetti della somministrazione di Aspirina in prevenzione primaria sono stati valutati in una metanalisi comprendente 6 trials randomizzati per un totale di 95.000 pazienti. Si è considerato come "end-point primario", "l'end-point combinato" eventi cardiovascolari maggiori, comprendente infarto miocardico, stroke e morte per cause cardiovascolari. Secondo i risultati di questo studio, la somministrazione di Aspirina a lungo termine determina una riduzione proporzionale del 12% nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Tale riduzione è dovuta principalmente ad una riduzione di circa un quinto dell'incidenza di infarti non fatali. La riduzione sull'incidenza di stroke non ha, infatti, raggiunto significatività statistica e la mortalità cardiovascolare non differisce in modo significativo. L'utilizzo di Aspirina determina invece un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore e sanguinamento extracra-

nico ⁵. Tali risultati sono stati ulteriormente confermati da una successiva meta-analisi, che ha analizzato, oltre ai 6 trials precedenti, altri 3 di più recente pubblicazione. I risultati si sono dimostrati del tutto sovrapponibili ai precedenti ¹¹.

Pertanto, se per la prevenzione secondaria l'utilizzo di Aspirina a lungo termine è sicuramente vantaggioso, il rapporto rischio/beneficio per quanto riguarda la prevenzione primaria è di più difficile valutazione. A fronte di un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore, infatti, si associa solo una lieve riduzione di eventi cardiovascolari maggiori. I dati attualmente disponibili non sembrano, pertanto, giustificare l'utilizzo routinario di Aspirina nei pazienti senza segni di malattia cardiovascolare documentata. Tale orientamento è stato recepito dalle attuali linee guida che, infatti, non raccomandano la profilassi con Aspirina nei pazienti a basso rischio ⁷.

Sono stati condotti alcuni tentativi di identificazione, all'interno della popolazione generale, dei pazienti con la maggiore probabilità di beneficiare del trattamento con Aspirina a lungo termine. Uno studio, per esempio, ha analizzato i risultati di un trial randomizzato Aspirina verso placebo, disegnato per la prevenzione della trombosi venosa, concludendo che i migliori risultati in termini di prevenzione di eventi ischemici coronarici erano stati ottenuti nei pazienti che all'ingresso nello studio avevano una pressione arteriosa sistolica ben controllata. Gli uomini ipertesi risultavano essere, invece, ad aumentato rischio emorragico. Tali risultati, però, non sono stati successivamente confermati. In tutte le meta-analisi finora condotte, infatti, i risultati si sono sempre dimostrati indipendenti rispetto al rischio cardiovascolare di base, alla terapia effettuata, all'età ed al sesso ^{5,11}. Una stratificazione del rischio nella popolazione generale e quindi l'identificazione di pazienti a rischio intermedio, che pur non avendo una malattia cardiovascolare accertata potrebbero beneficiare di un trattamento antiaggregante a lungo termine, non è attualmente possibile. Tale fenomeno è ben rappresentato nella tabella (tratta da: Patrono C. et al.) ², che mostra il bilancio del rapporto rischio/beneficio del trattamento con Aspirina a lungo termine in diverse categorie di pazienti (i dati riguardo ai benefici sono stati ricavati dall'analisi dei trials randomizzati considerati dalla ref. 5) (tab. I).

In particolare, i dati disponibili suggeriscono un'adeguatezza per l'uso di Aspirina in tutti i soggetti che presentano un rischio di eventi cardiovascolari superiore a 1.5% per anno, il che significa 15% a 10 anni, che corrisponde, nelle classificazioni proposte da diverse linee guida che trattano il rischio pri-

Tabella I - Rapporto rischio/beneficio della profilassi antiaggregante con Aspirina in differenti diagnosi cliniche.

<i>Diagnosi clinica</i>	<i>Benefici</i>	<i>Rischi</i>	<i>Rapporto</i>
	<i>Numero di pazienti in cui viene evitato 1 evento per 1000/anno</i>	<i>Numero di pazienti in cui è causato 1 evento per 1000/anno</i>	
Uomini e donne a basso rischio	1-2	1-2	1
Ipertensione essenziale	1-2	1-2	1
Angina Stabile	10	1-2	5-10
Pregresso Ictus o TIA	10	1-2	5-10
Pregresso infarto miocardico	15	1-2	7.5-15
Angina instabile	50	1-2	25-50

mario (es. linee guida ESH-ESC), alla popolazione con un rischio di livello moderato ed oltre.

Prevenzione oncologica

Esistono diverse evidenze in letteratura che l'utilizzo cronico di Aspirina o inibitori della COX2 riduca l'incidenza di adenomi e del cancro del colon-retto (CRC) nella popolazione generale. I primi dati derivavano da studi epidemiologici. Una metanalisi che ha analizzato 19 studi caso-controllo ha dimostrato una riduzione del rischio di cancro del colon-retto solo quando le analisi erano stratificate per la durata del trattamento; gli studi che non mostravano un'evidente riduzione del rischio, infatti, non avevano dati attendibili riguardo alla dose ed alla durata della terapia. Si è dimostrata efficace, con una riduzione del rischio di CRC del 50-70%, l'assunzione di Aspirina o inibitori della COX2 per almeno 10 anni¹³.

Altre prove di efficacia derivano dall'analisi di alcuni trials randomizzati Aspirina verso placebo, che erano stati originariamente condotti per la valutazione degli effetti in termini di prevenzione cardiovascolare. Risultati significativi in termini di mortalità per CRC sono stati raggiunti, però, solo quando erano disponibili dati di follow-up molto lunghi (almeno 10 anni) ed il trattamento era prolungato (almeno 2-5 anni). Questo suggerisce che gli effetti in termini di riduzione evidente del rischio si realizzano con un ritardo di alcuni anni rispetto al momento del trattamento farmacologico¹³⁻¹⁶.

Recentemente sono state pubblicate due metanalisi che hanno dimostrato che il trattamento con Aspirina riduce il rischio non solo di CRC, ma anche di altri tumori gastrointestinali e di neoplasie di altre sedi. I benefici si sono dimostrati evidenti dopo almeno 5 anni di follow-up. I dati riguardo la prognosi a lungo termine (20 anni), hanno dimostrato la persistenza dell'effetto protettivo nella popolazione trattata con Aspirina rispetto alla popolazione controllo. Tale effetto sembra essere dovuto principalmente ad una riduzione dell'incidenza di adenocarcinomi. Il trattamento con Aspirina si è dimostrato efficace anche nel ridurre il rischio di metastasi da adenocarcinoma sia alla diagnosi sia durante il follow-up^{17,18}. Tali dati sono concordi con alcune evidenze sperimentali, secondo le quali l'enzima COX2 è iperespresso nelle lesioni precancerose della mammella, del polmone e nei polipi adenomatosi del colon. Inoltre, molte lesioni progredirebbero a forme cancerose attraverso molti meccanismi endocellulari coinvolgenti la COX2.

I principali limiti degli studi precedentemente descritti consistono principalmente nel fatto che si tratta di analisi a posteriori di dati provenienti da trials disegnati per valutare l'efficacia del trattamento in termini di eventi cardiovascolari maggiori. I risultati osservati potrebbero, pertanto, derivare da bias. Per esempio, i pazienti che assumono Aspirina in modo continuativo per lungo tempo, potrebbero essere pazienti più complianti rispetto agli altri e quindi sottoporsi a controlli medici più frequenti; inoltre, la riduzione della mortalità per CRC potrebbe essere dovuta al fatto che l'assunzione di Aspirina, determinando una maggiore facilità di sanguinamento delle lesioni neoplastiche, potrebbe favorire una diagnosi precoce, con conseguente trattamento di lesioni che in assenza di terapia sarebbero state evidenti solo ad uno stadio più avanzato.

L'unico trial randomizzato fino ad ora pubblicato che ha analizzato come

“end-point primario” lo sviluppo di CRC è lo studio CAPP2. Sono stati arruolati 861 pazienti, affetti da Sindrome di Lynch (cancro del colon ereditario non poliposico). Questo studio ha dimostrato una riduzione di quasi il 50% della mortalità per CRC e per tutti gli altri tumori correlati alla Sindrome di Lynch solo nei pazienti trattati con Aspirina per almeno 2 anni e dopo un follow-up prolungato (almeno 20 anni). Si deve precisare che è stata raggiunta una significatività statistica solo considerando i dati di follow-up a 20 anni, raccolti dopo la fine del trial. I risultati a 5 anni, infatti, mostravano solo una tendenza statistica, senza raggiungere significatività¹⁹. Al fine di ottenere dati certi, è stato messo a punto un ulteriore trial randomizzato (CAPP3), la cui durata del follow-up sarà maggiore.

Pertanto, per la mancanza in letteratura di dati certi, provenienti da trials randomizzati, la chemioprevenzione del CRC non è ancora tra le indicazioni per il trattamento a lungo termine con Acido Acetilsalicilico. Inoltre, anche se tale trattamento fosse effettivamente efficace (come i dati attuali sembrano indicare), il rapporto rischio/beneficio potrebbe non essere a favore dell'utilizzo dell'Aspirina nella prevenzione primaria del CRC. Come già ampiamente esposto nei paragrafi precedenti, l'utilizzo dell'Aspirina a lungo termine nella popolazione generale determina un aumento netto del rischio di emorragia intracranica ed emorragia gastrointestinale maggiore. Inoltre, si deve considerare che esiste già un efficace screening per il CRC relativamente scevro da effetti collaterali ed a basso costo, al quale la popolazione generale è già sottoposta. Diverso è il caso dei pazienti ad elevato rischio di sviluppo di CRC, come i soggetti affetti da Sindrome di Lynch o Poliposi Adenomatosa familiare. In questo setting clinico, la chemioprevenzione potrebbe in effetti comportare un considerevole vantaggio in termini prognostici. Tuttavia occorrono ulteriori studi riguardo all'efficacia del trattamento, riguardo alla dose minima efficace ed alla durata della terapia necessarie per ottenere un adeguato effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del CRC.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Fuster V, Sweeny JM*. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011 Feb 22; 123:768-78
- 2) *Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F*. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011 Dec; 32:2922-32
- 3) *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy*. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists Collaboration. *BMJ* 1994 Jan 8; 308:81-106
- 4) *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 Jan 12; 324:71-86
- 5) *Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Pa-*

- trono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009 May 30; 373:1849-60
- 6) *Berger JS, Brown DL, Becker RC.* Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008 Jan; 121:43-9
 - 7) *Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F.* Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth 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). *Atherosclerosis* 2012 Jul; 223(1):1-68
 - 8) *Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J.* Aspirin for everyone older than 50? *For BMJ* 2005 Jun 18; 330:1440-1
 - 9) *Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Fernando DJ, Idris I.* Age threshold for vascular prophylaxis by aspirin in patients without diabetes. *Heart* 2008 Nov; 94:1429-32
 - 10) *Wald NJ, Law MR.* A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003 Jun 28; 326:1419
 - 11) *Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011 Jul; 162:115-24.e2
 - 12) *Meade TW, Brennan PJ.* Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000 Jul 1; 321:13-7
 - 13) *Flossmann E, Rothwell PM.* British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007 May 12; 369:1603-13
 - 14) *Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW.* Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 20; 376:1741-50
 - 15) *Chan AT, Arber N, Burn J, Chia WK, Elwood P, Hull MA, Logan RF, Rothwell PM, Schr K, Baron JA.* Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res* 2012 Feb; 5:164-78
 - 16) *Chan AT.* Aspirin and chemoprevention of cancer: reaching beyond the colon. *Gastroenterology* 2012 Oct; 143:1110-2
 - 17) *Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011 Jan 1; 377:31-41
 - 18) *Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z.* Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012 Apr 28; 379:1591-601
 - 19) *Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans G, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop M, Ho JW, Hodgson S, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen H, Gerdes AM, Barker G, Crawford G, Elliott F, Pylv ainen K, Wijnen J, Fodde R, Lynch H, Bishop DT, Burn J; on behalf of the CAPP2 Investigators.* Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Dec; 13:1242-49