

■ PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

ASA in prevenzione primaria CV: verso un nuovo paradigma?

Se da un lato non ci sono dubbi riguardo al chiaro beneficio clinico di ASA a bassa dose nella prevenzione a lungo termine del paziente con pregresso evento cardiovascolare maggiore o malattia aterosclerotica conclamata, al punto che la percentuale di pazienti trattati rappresenta un indice di assistenza sanitaria, dall'altro lato l'utilità in prevenzione primaria è argomento dibattuto.

La confusione causata dall'eterogeneità degli studi ha fatto sì che qualche certezza generata dai primi grandi trial (HOT, PPP, ecc) venisse messa in discussione in altri trial più recenti meno favorevoli ma mai negativi.

Spesso il livello di rischio delle popolazioni studiate si è rivelato troppo basso per vedere risultati evidenti.

Il nodo cruciale non sta, di fatto, nell'efficacia della terapia, soprattutto se si considera la riduzione del rischio di primo infarto miocardico, ma del rapporto tra il beneficio cardiovascolare e il rischio di sanguinamento a cui si espone il paziente. Pertanto la domanda più corretta sta nel definire a chi il trattamento giova per davvero (figura 1).

Una considerazione ci viene in aiuto: le evidenze della letteratura scientifica indicano in ogni caso che, mentre il rischio emorragico legato al trattamento con ASA sostanzialmente non si

modifica al variare del profilo di rischio cardiovascolare, l'efficacia preventiva del farmaco cresce all'aumentare del rischio medesimo: all'aumentare del rischio cardiovascolare l'equilibrio efficacia preventiva/rischio di effetti indesiderati (emorragie) si sposta dunque progressivamente a favore dell'efficacia preventiva. In linea con questo pensiero le indicazioni delle linee guida che per anni hanno raccomandato ASA a partire dai pazienti a rischio cardiovascolare moderato-alto¹.

Una conferma arriva dal grande studio, denominato Primary Prevention Project, realizzato in Italia dai medici di medicina generale coordinati dall'Istituto Mario

Negri Sud, che ha studiato una popolazione anziana con multifattorialità di rischio. Lo studio, sospeso prematuramente per ragioni etiche, ha visto una riduzione del 44% altamente significativa della mortalità cardiovascolare².

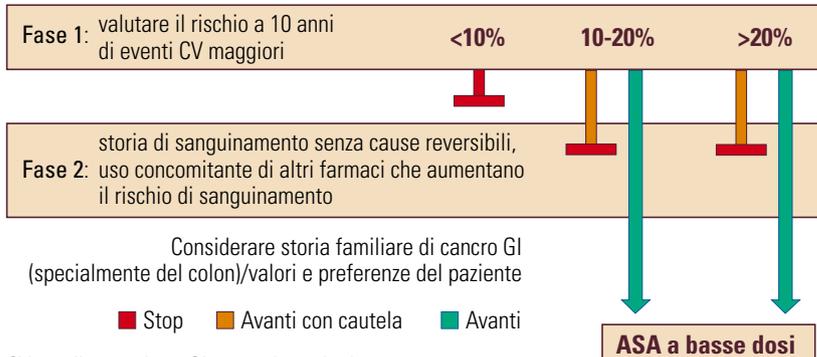
Dopo ben 9 trial in prevenzione primaria (oltre 100.000 pazienti) si è registrata una riduzione significativa dell'infarto miocardico del 17% e dell'endpoint composito (infarto e ictus non fatali e morte cardiovascolare) del 13% con un prezzo da pagare in aumento dei sanguinamenti soprattutto del tratto gastrico. Inoltre, si è registrata una riduzione interessante della mortalità per tutte le cause, del 6%, non del tutto giustificata dall'impatto cardiovascolare in una popolazione globalmente con un rischio medio non elevato³.

► Una possibile chiave di lettura

Da anni si raccoglievano dati interessanti che indicavano un effetto preventivo di ASA nei confronti delle neoplasie,

Figura 1

ASA a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare primaria



CV: cardiovascolare; GI: gastrointestinale

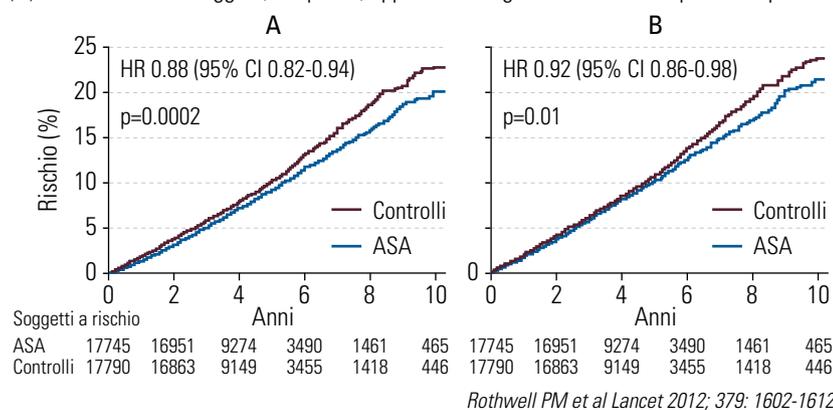
Halvorsen S et al. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 319-27

Figura 2

Beneficio clinico netto di ASA in prevenzione primaria

Sei studi clinici, dosi da 75 a 100 mg/die

(A) eventi vascolari maggiori, neoplasie, oppure emorragia extracranica fatale
(B) eventi vascolari maggiori, neoplasie, oppure emorragia extracranica di qualsiasi tipo



soprattutto del cancro coloretale. La ricerca è nata dalla vecchia osservazione di Kune et al⁴ - che in uno studio di prevenzione oncologica denominato Melbourne Colorectal Cancer Study ha rilevato una riduzione di quasi il 50% dei tumori del colon-retto nei pazienti che facevano uso di ASA versus coloro che non la usavano.

Negli ultimi anni c'è stato un fiorire di nuovi dati che hanno dimostrato, soprattutto nel paziente cardiovascolare, un solido impatto di ASA a bassa dose nel ridurre incidenza e mortalità da diversi tipi di neoplasie ed un effetto rilevante sulla progressione delle metastasi. Soprattutto le metanalisi del ricercatore inglese Peter Rothwell hanno permesso di disegnare un nuovo scenario, nel quale, soprattutto nel paziente in prevenzione primaria, sia opportuno valutare il beneficio clinico netto alla luce del bilanciamento di due effetti

favorevoli (cardiovascolare e oncologico) e i sanguinamenti (figura 2).

Anche la collaborazione tra Thun e Jakobs dell'American Cancer Society con il padre dell'ASA cardiovascolare Prof. Patrono ha portato alle stesse conclusioni, ipotizzando che, anche sommando un effetto preventivo oncologico,

molto inferiore a quello registrato nei trial, al beneficio cardiovascolare, la popolazione eligibile con chiaro vantaggio al trattamento con ASA potrebbe essere molto più ampia di quella attuale⁸.

Anche le più recenti Linee Guida internazionali dell'American College of Chest Physicians 2012, e delle società ESH-ESC hanno cominciato a tener conto del doppio beneficio cardio-oncologico^{9,10}.

A luglio 2014 le nuove raccomandazioni su ASA in prevenzione primaria dell'ESC Cardiology Working Group on Thrombosis, riprese dal consenso intersocietario italiano (SIC, ANMCO, SIPREC e altre) pur dichiaratamente molto prudenti, hanno proposto l'adesione ad un algoritmo decisionale in cui, nel paziente a rischio intermedio, si valuti la familiarità per tumore del tratto gastrico con particolare attenzione al cancro coloretale^{11,12}.

Un cenno merita anche la società dei medici di famiglia (SIMG) che, alla luce della necessità di continuare la ricerca e divulgazione sui benefici extravascolari di ASA, ha proclamato il 2014 quale anno della prevenzione cardio-oncologica.

Bibliografia

- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404
- 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. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001;357: 89-95
- Raju N1, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.018. Epub 2011 May 17
- Kune GA, et al. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; 48: 4399-404
- Rothwell PM, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 28; 379: 1602-12
- Rothwell PM, et al. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13: 518-27
- Rothwell PM1, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591-601
- Thun MJ, et al. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 259-67
- Guyatt GH, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): 7S-47S
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357
- 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
- Volpe M, et al. Italian intersocietario consensus document on aspirin therapy in primary cardiovascular prevention. *G Ital Cardiol* 2014; 15: 442-51