

## Prevenzione cardiovascolare primaria con ASA

*L'impiego di aspirina a bassa dose nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari è sostenuta da una gran mole di evidenze e nuovi studi forniranno ulteriore sostegno al ruolo di questo trattamento. Tra questi lo studio ARRIVE, condotto sia nel setting della medicina di famiglia sia in quello degli specialisti*

**L**e patologie cardiovascolari non conoscono confini geografici, differenze di sesso o di classe socio-economica. Nel mondo intero cardiopatia e ictus sono le principali cause di decesso e anche di disabilità, con costi sanitari e sociali difficili da calcolare. La modificazione dei fattori di rischio e la prevenzione farmacologica rappresentano attualmente l'arma di difesa più importante per cercare di arginare il dilagare delle cardiovasculopatie. In un'ottica di prevenzione farmacologica primaria delle malattie cardiovascolari (attuabile in soggetti a rischio per prevenire un primo evento, sia esso infarto miocardico o ictus), il farmaco più estesamente studiato è senza dubbio l'acido acetilsalicilico (ASA) e da tutti gli studi è concordemente emerso il beneficio di questo trattamento nel ridurre significativamente l'insorgenza di un primo evento in pazienti considerati a rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare.

Lo scorso anno è stata pubblicata su *American Journal of Cardiology* (2006; 98: 746-50) una metanalisi di sei studi di cardioprevenzione primaria con ASA condotti nell'arco di quasi vent'anni: il British Doctors' Trial (*BMJ* 1988), il Physicians' Health Study (*N Engl J Med* 1989), il Thrombosis Prevention Trial (*Lancet* 1998), l'Hypertension Optimal Treatment Study (*Lancet* 1998), il Primary Prevention Project (*Lancet* 2001) e il Women's Health Study (*N Engl J Med* 2005). I sei trial hanno incluso globalmente 92.873 soggetti (47.293 ASA, 45.580 controlli) caratterizzati da una varietà di criteri di inclusione, fra cui anche un elevato rischio cardiovascolare al basale nel caso di tre studi.

I dati, considerati nel loro complesso, forniscono una importante evidenza a sostegno del ruolo dell'ASA nel prevenire i primi eventi cardiovascolari in un'ampia gamma di popolazioni a rischio nell'arco dell'intero continuum cardiovascolare. La metanalisi ha dimostrato una riduzione del 15% degli eventi cardiovascolari totali fatali e non fatali ( $p < 0.001$ ), una riduzione del 23% degli eventi coronarici fatali e non fatali ( $p < 0.001$ ) e una riduzione del 25% dell'infarto miocardico non fatale ( $p < 0.001$ ); in aggiunta si è osservata una tendenza marcata verso la riduzione della mortalità dovuta a tutte le cause (RRR=6.5%,  $p=0.071$ ). In virtù di queste evidenze, l'ASA a basse dosi ha ottenuto l'approvazione per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari in 36 Paesi, mentre l'impiego in preven-

zione secondaria è autorizzato in tutto il mondo e sostenuto da tutte le attuali linee guida per la pratica clinica.

### ■ Trial clinici in corso

Attualmente sono in corso diversi trial di prevenzione primaria di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete, con aterosclerosi asintomatica o pazienti anziani, che prevedono l'utilizzo di aspirina a bassa dose:

- ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabete): 10.000 pazienti trattati per cinque anni;
- POPADAD (Prevention Of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease): 1.200 pazienti trattati per otto anni;
- J-PAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes): 2.500 pazienti;

### Aspirina 100 mg: una terapia preventiva altamente costo-efficace

Numerose analisi hanno valutato la prevenzione primaria con ASA a bassa dose anche sotto l'aspetto farmacoeconomico.

Un recente studio che ha preso in esame quattro paesi europei (Italia, Germania, Spagna, Regno Unito) ha concluso che la prevenzione cardiovascolare primaria con ASA a bassa dose è costo-efficace in tutti gli individui che presentano un rischio cardiovascolare annuo superiore allo 0.6% in Germania, Spagna, Regno Unito e un rischio annuo superiore all'1% in Italia (*Pharmacoeconomics* 2006; 24: 155-69).

Un'altra recente analisi di costo-utilità ha riscontrato che rispetto all'assenza totale di trattamento, l'assunzione di ASA risulta meno costosa e più efficace per prevenire gli eventi cardiovascolari in uomini il cui rischio di cardiopatia coronarica a 10 anni sia pari o superiore a 7.5% (*Ann Intern Med* 2006; 144: 326-36).

Uno studio promosso negli USA dai Centers for Diseases Control conclude che se il 90% dei soggetti americani adulti a rischio assumessero quotidianamente ASA a bassa dose si potrebbero salvare ogni anno 45mila vite in più di quelle attualmente risparmiate con una compliance al trattamento inferiore al 50% (*Am J Prev Med* 2006; 31: 52-61). Altre analisi hanno documentato che, in prevenzione primaria, il trattamento con ASA a bassa dose è economicamente più vantaggioso rispetto ad altri antiaggreganti (clopidogrel) e alle statine (*Br Med J* 2003; 327: 1264. *N Engl J Med* 2003; 348: 560).

**Tabella 1****Criteri principali di inclusione ed esclusione dello studio ARRIVE****Criteri di inclusione fondamentali**

- Età  $\geq 50$  anni per gli uomini con due o più fattori di rischio
- Età  $\geq 60$  anni per le donne con tre o più fattori di rischio
- Presenza di fattori di due o più dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: elevati livelli di colesterolo totale e/o basso colesterolo HDL, tabagismo, ipertensione arteriosa, anamnesi familiare di cardiopatia

**Criteri di esclusione fondamentali**

- Anamnesi precedente di infarto miocardico, ictus o altra patologia cardiaca significativa
- Terapia antiplastrinica in corso
- Diabete di tipo I o II in terapia
- Fattori di rischio aggiuntivi che espongono il paziente ad un rischio CV maggiore del livello moderato
- Ogni condizione medica significativa che potrebbe influire sulla capacità del paziente di portare a termine lo studio
- Un rischio aumentato noto di emorragia, compresa l'ulcera gastrica o duodenale, cause genito-urinarie o altri disturbi di sanguinamento

■ JPPP (Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in Elderly Patients with One or More Risk Factors of Vascular Events): 10.000 pazienti trattati per 4-5 anni;

■ AAAT (Aspirin Asymptomatic Atherosclerosis Trial): 3.000 pazienti trattati per otto anni;

■ ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly): 20.000 pazienti trattati fino a cinque anni;

■ SILENCE (Silent Infarction Longitudinal Evaluation on New Cardiovascular Events): 350 pazienti trattati per quattro anni.

A questi si va ad aggiungere il nuovo studio ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) che mira ad ampliare le evidenze esistenti circa i benefici dell'ASA 100 mg nella prevenzione del primo evento cardiaco e dello stroke.

**Razionale dello studio ARRIVE**

ARRIVE è il primo trial sugli effetti dell'aspirina in termini di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari in una popolazione, a rischio moderato, mai colpita da un evento cardiovascolare, che amplierà la base delle evidenze, già solide, a supporto dell'impiego di ASA nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari iniziali.

ARRIVE è uno studio multinazionale (coinvolge cinque Paesi: Italia, Germania, Spagna, Regno Unito, Stati Uniti), in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che prevede di arruolare complessivamente circa 12.000 pazienti (6.000 assegnati al trattamento con aspirina 100 mg e 6.000 a placebo), per il 70% uomini e per il 30% donne.

I partecipanti saranno seguiti fino all'osservazione di un numero adeguato di eventi cardiovascolari da sottoporre ad analisi (almeno 1.488 eventi in 5 anni); il follow-up stimato è appunto di circa cinque anni. L'endpoint primario dello studio è la valutazione del tempo intercorso fino al manifestarsi del primo infarto miocardico non fatale, del primo ictus non fatale e del decesso per evento cardiovascolare (compresi infarto miocardico e ictus fatali) per l'endpoint composito. La fase di arruolamento è già iniziata e il termine previsto per il completamento dello studio è il 2013.

Per stabilire i criteri di inclusione è stato utilizzato un metodo innovativo, che modella il rischio generale dell'endpoint primario composito (rischio di cardiopatia coronarica, più rischio di infarto, più rischio di decesso per evento cardiovascolare). La metodologia di calcolo del rischio coniuga elementi di quattro

scale di valutazione già esistenti, fra cui il rischio di Framingham e PROCAM per la cardiopatia coronarica, il Framingham Stroke per l'ictus e lo SCORE per il decesso da evento cardiovascolare. Il metodo stima il rischio prendendo in considerazione le differenze esistenti tra i Paesi a basso rischio e ad alto rischio, e agevola una selezione mirata della popolazione dello studio in base alla corrispondenza con la definizione di rischio moderato: 20-30% di rischio di sviluppo di un evento cardiovascolari nell'arco di 10 anni, o 10-20% di rischio di sviluppo di un evento coronarico nello stesso arco di tempo.

I criteri di inclusione e di esclusione fondamentali allo studio sono elencati in *tabella 1*.

**Ruolo dei medici di famiglia**

Lo studio ARRIVE è condotto anche nel setting della medicina generale e saranno coinvolti globalmente circa 400 Mmg-ricercatori.

Il medico di famiglia è il primo interlocutore del paziente portatore di fattori di rischio quali ipertensione, obesità, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta e mai colpito da eventi cardiovascolari, quindi è il medico più adatto a sensibilizzare il paziente ad un più corretto stile di vita e all'adesione alle terapie, impostando trattamenti anche a lungo termine in attiva collaborazione con altri specialisti.

Non dimentichiamo che il nostro Paese è all'avanguardia in Europa nella prevenzione cardiovascolare, le terapie disponibili sono rimborsate e permettono di garantire un'adeguata prevenzione cardiovascolare a tutti i pazienti, indipendentemente dalla loro fascia di reddito.

I medici di medicina generale partecipano a questo studio come veri protagonisti allo sviluppo dello studio stesso e hanno una notevole responsabilità, in quanto da ARRIVE ci si aspettano importanti indicazioni sulle future strategie di prevenzione cardiovascolare con ASA alla dose di 100 mg/die.