

Indicazioni dell'ASA per la prevenzione cardiovascolare primaria

L'uso di ASA a basse dosi come strategia di prevenzione delle recidive cardiovascolari è fuori discussione. Le evidenze in prevenzione primaria sono meno definite, ma alcune linee guida suggeriscono il suo utilizzo anche in prevenzione primaria in presenza di un rischio CV >10%. Un approccio in linea con quanto indicato da AIFA

Giovambattista Desideri

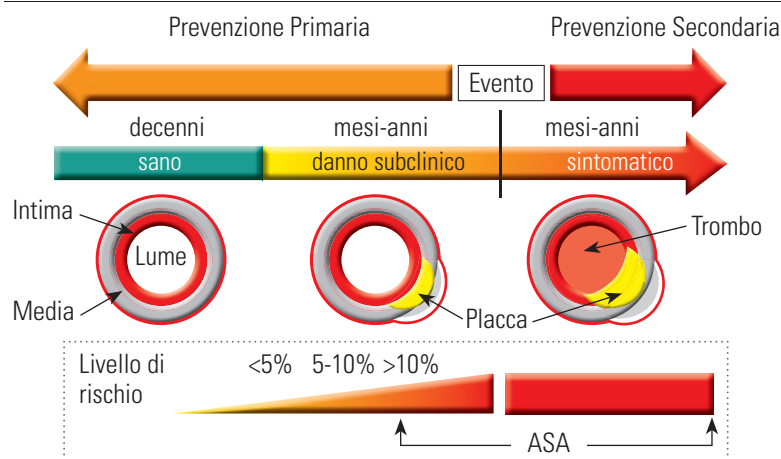
Direttore UO Geriatria
Scuola di Specializzazione in Geriatria
Università degli Studi di L'Aquila

A oltre cento anni dalla sua scoperta l'acido acetilsalicilico (ASA) è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare (CV). Tutte le linee guida internazionali ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento. L'assunzione di ASA a basse dosi, infatti, riduce mediamente di un quinto gli eventi CV (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e morte per cause vascolari) nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio. In termini assoluti si tratta di una riduzione dell'incidenza annuale di eventi non fatali pari a circa 10-20 per 1.000 pazienti con una riduzione più contenuta, ma comunque significativa, della mortalità per cause vascolari. In questi pazienti il beneficio

netto derivante dall'assunzione di ASA in termini di protezione cardiovascolare viene solo minimamente inficiato dall'aumento del rischio emorragico, soprattutto rappresentato dai sanguinamenti gastrointestinali, in quanto quest'ultimo è nettamente inferiore, in media dalle 20 alle 50 volte, rispetto alla riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari. Un'ulteriore conferma del vantaggio protettivo dell'ASA a basse dosi in prevenzione secondaria deriva dalla dimostrazione di un aumento di circa il 40% del rischio relativo di sviluppare un infarto miocardico o un ictus ischemico in caso di discontinuazione dell'assunzione di aspirina. Quando si tratta di impostare una strategia di prevenzione delle recidive cardiovascolari l'uso dell'ASA è, quindi, fuori discussione. Le evidenze sull'uso dell'ASA in prevenzione primaria sono, invece, meno definite come ben si deduce dalla non completa concordanza delle linee guida internazionali che ora raccomandano e ora sconsigliano l'uso di ASA in chi non ha mai avuto un evento CV. Ma quando il dubbio amletico se usarlo o meno ci assale... il ragionamento clinico e fisiopatologico ci viene in soccorso.

Figura 1

Approccio fisiopatologico all'uso di ASA a basse dosi in relazione al profilo di rischio del paziente



Il (falso) dilemma della prevenzione primaria

Per gli esperti di logica una falsa dicotomia è un tipo di fallacia (o errore nascosto nel ragionamento) che consiste nel presentare due soluzio-

ni a un problema come se fossero le uniche possibili, fra cui scegliere alternativamente, quando in realtà ce ne sono altre, violando in tal modo le regole di un confronto argomentativo corretto. Decidere se usare o meno l'ASA sulla scorta del fatto che un paziente abbia o non abbia avuto precedenti eventi cardiovascolari sembra configurarsi esattamente come una falsa dicotomia, perché ci costringe a pensare solo "bianco o nero" escludendo ulteriori possibilità. Invero le acquisizioni scientifiche in tema di aterosclerosi ci hanno insegnato che il *continuum* fisiopatologico che va dall'esposizione ai fattori rischio, allo sviluppo di danno d'organo e successivamente di eventi cardio- e cerebrovascolari è lento e graduale ed è, per l'appunto, un "*continuum*". La comparsa di un evento segna indubbiamente un momento importante nella storia clinica del paziente, ma non può essere considerato lo spartiacque tra una situazione di assoluta normalità (il bianco della falsa dicotomia) e una condizione di franca patologia (il nero). In altri termini, nella vasta ed eterogenea popolazione di soggetti che non hanno mai avuto eventi ce ne saranno alcuni in cui l'albero vascolare è in buone condizioni e le probabilità di sviluppare eventi sono basse ed altri in cui il processo aterosclerotico è ormai prossimo a trovare una sua estrinsecazione clinica (figura 1).

Orbene, nei diversi studi che hanno testato l'efficacia di ASA in prevenzione primaria (per un totale di circa 100 mila individui seguiti per un follow-up medio di circa 6 anni) sono stati arruolati soggetti che evidentemente si trovavano in fasi molto diverse del *continuum* cardiovascolare, come testimoniato dal fatto che l'incidenza degli eventi nel braccio

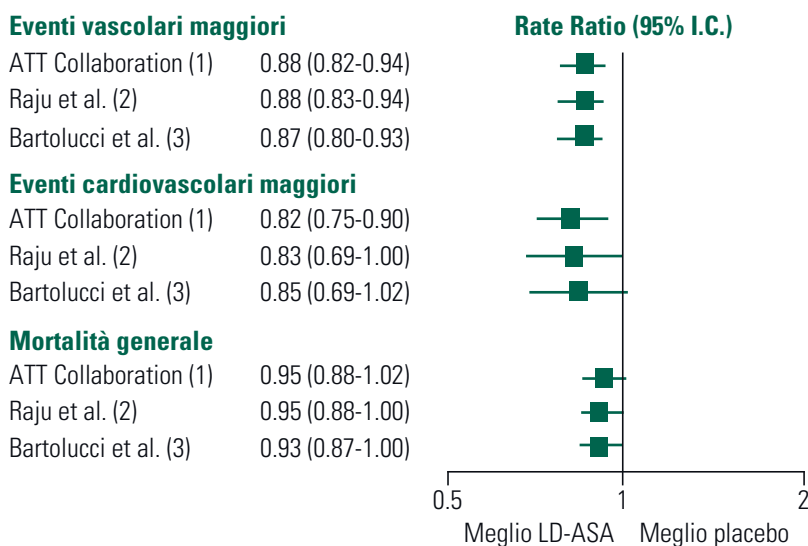
placebo variava nei diversi studi dal 0.5% al 2.4%. Parafrasando la fallacia della falsa dicotomia potremmo quindi dire che i soggetti arruolati nei diversi studi di prevenzione primaria non erano tutti "bianchi" ma presentavano diverse tonalità di grigio, le più intense delle quali potevano evidentemente trarre dall'assunzione di ASA un beneficio che sopravanzava il rischio emorragico. La fondatezza del ragionamento trova conferma nell'evidenza di una maggiore protezione cardiovascolare dovuta all'ASA in quei soggetti che presentavano un più elevato profilo di rischio cardiovascolare quali quelli arruolati nello studio Hypertension Optimal Treatment - HOT e nel Physician Health Study - PHS. È interessante notare come anche all'interno di uno stesso studio fosse evidente una diversa entità del beneficio legato all'assunzione di ASA in relazione al diverso profilo di rischio dei singoli pazienti. Nello studio HOT, per esempio, il vantaggio era mag-

giore in quei soggetti che, per il fatto di presentare una moderata compromissione della funzione renale, avevano un rischio CV più elevato mentre nel PHS i benefici derivanti dall'assunzione di ASA aumentavano al crescere dei livelli circolanti di proteina C reattiva ed erano più evidenti nei soggetti più anziani. Le metanalisi degli studi di prevenzione primaria, sia pur con tutti i limiti che possono derivare dall'analizzare insieme studi estremamente eterogenei in termini di popolazioni studiate, outcome e regimi farmacologici proposti, indicano comunque una riduzione significativa degli eventi vascolari maggiori e degli eventi coronarici maggiori (figura 2).

Le due metanalisi più recenti, che hanno incluso anche i dati derivanti dagli studi nel paziente diabetico, hanno anche dimostrato una riduzione di circa il 6% della mortalità per tutte le cause (figura 2). È evidente che la portata di questo beneficio, comunque inferiore rispetto

Figura 2

Metanalisi dei trial sull'uso di ASA in prevenzione primaria¹⁻³



a quella osservata in prevenzione secondaria, va commisurata al rischio di eventi emorragici, principalmente a livello gastroenterico. A questo riguardo appare non inutile riflettere sul fatto che le evidenze derivanti dagli studi di prevenzione primaria non dimostrano un aumento del rischio emorragico nei pazienti trattati con ASA rispetto a quelli assegnati a placebo. Invero, il paziente del "real world" spesso differisce non poco da quello dei trial clinici con un rischio emorragico che può essere variamente aumentato per l'età avanzata o per la presenza di comorbidità, soprattutto gastrointestinali, e di polifarmacoterapie. È fondamentale, quindi, che il medico, nel pieno rispetto del "mandato ippocratico", contemperisca di volta in volta i benefici e i rischi potenziali per evitare che un eccesso di prudenza finisca per portare ad assumere una condotta ingiustificatamente rinunciataria.

► Un approccio pratico

Considerando che il vantaggio protettivo di ASA aumenta con il livello di rischio più di quanto non aumenti il rischio emorragico (figura 3) appaiono condivisibili le raccomandazioni dell'American College of Chest Physician, dell'American Diabetes Association e della United States Service Task Force che suggeriscono l'uso di ASA anche in prevenzione primaria in presenza di un rischio CV >10%. Anche le recentissime raccomandazioni della European Society of Hypertension/European Society of Cardiology per la gestione dell'ipertensione arteriosa raccomandano l'uso di ASA a basse dosi nel paziente iperteso ad aumentato rischio cardiovascolare. Questo tipo di approccio, peraltro, è in linea con quanto indicato dall'AIFA che ha confermato l'indicazione all'uso di ASA, alla dose di 100 mg/die, nel paziente a rischio elevato indipendentemente

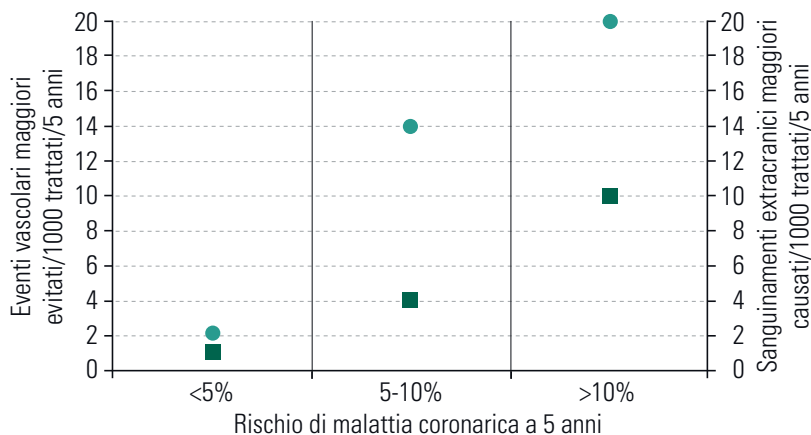
dal fatto che abbia avuto o meno un evento CV. Alla luce di queste considerazioni appare evidente che limitare l'uso di ASA ai soli casi di prevenzione secondaria avrebbe come conseguenza inevitabile il fatto di privare dei possibili benefici dell'antiaggregazione con ASA una quota non trascurabile di pazienti a elevato rischio CV per i quali i vantaggi di ASA certamente supererebbero i potenziali effetti indesiderati. Negli ultimi anni sono stati pubblicati su riviste autorevoli dati favorevoli all'uso di ASA a bassa dose nel prevenire anche altre patologie di grande rilevanza e diffusione. Queste evidenze, già recepite dalle linee guida americane CHEST e citate dalla linee guida ESH/ESC, confermano una grande attenzione per la ricerca su un farmaco che non finisce ancora di stupire.

Figura 3

Effetto assoluto predetto a 5 anni dell'assunzione di ASA nell'evitare eventi avversi*

*Eventi vascolari maggiori e nel causare sanguinamenti maggiori extracranici in tre differenti categorie di rischio a 5 anni di malattia coronarica

● Eventi vascolari evitati ■ Sanguinamenti extracranici maggiori causati



I dati sono stati calcolati dalla metanalisi della Antitrombotic Trialist Collaboration su 6 trial di prevenzione primaria⁹

Bibliografia

1. Baigent C et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
2. Raju N et al. *Am J Med* 2011; 124: 621-9.
3. Bartolucci AA et al. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1796-1801.
4. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S11-63.
6. Perk J et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
7. Becker RC et al. *Chest* 2008; 133: 776-814.
8. Mancia G et al. *T J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
9. Patrono C. *Eur Heart J* (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eht058 (epub ahead of print)
10. American College of Chest Physicians. *Therapy and Prevention of Thrombosis* (9th Ed). *Chest* 2012; 141: 7S-47.

www.qr-link.it/video/1313



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento