

Ruolo preventivo dell'ASA alla luce delle nuove evidenze

L'assunzione regolare di ASA a basso dosaggio è un caposaldo della prevenzione cardiovascolare e/o cerebrovascolare secondaria, ma un suo uso più esteso anche in prevenzione primaria dovrà essere rivalutato alla luce delle nuove evidenze

Claudio Ferri

*Cattedra e Scuola di Medicina Interna
Università degli Studi dell'Aquila
UOC di Medicina Interna e Nefrologia
Ospedale San Salvatore*

Curiosamente, Aspirina è forse l'unico farmaco, senz'altro il più noto, a essere definito usualmente con il nome commerciale e non con quello della molecola, cioè acido acetilsalicilico (ASA). Ciò è dovuto all'immensa fortuna che Aspirina ha avuto, quando usata a basso dosaggio, in prevenzione secondaria cardiovascolare e/o cerebrovascolare^{1,2}.

In prevenzione primaria, invece, le linee guida europee co-firmate dall'ESC indicano che, poiché la riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari indotta da ASA "costa" un modesto aumento dei sanguinamenti intracranici, l'uso del farmaco non è raccomandato². Tale posizione è stata molto commentata, non tenendo essa in conto la presenza - nel contesto della prevenzione primaria - di una moltitudine di pazienti che, in ragione della presenza di altre malattie e/o fattori di rischio cardiovascolare, sono caratterizzati da un rischio cardiovascolare da intermedio ad elevato. In accordo con ciò, secondo altre linee guida europee l'uso di ASA può essere considerato anche in prevenzione primaria, nel paziente diabetico a elevato rischio cardiovascolare³. Similmente, le linee guida pratiche della Società di Endocrinologia e lo statement redatto congiuntamente da ADA/AHA/ACCF sono entrambe in favore dell'uso di ASA

nel paziente diabetico, quando il rischio cardiovascolare a 10 anni ecceda il 10%^{4,5}.

Le linee guida ESH/ESC sull'ipertensione arteriosa indicano come ASA a basso dosaggio possa essere preso in considerazione in condizioni tra loro assai diverse:

- nella donna ad alto rischio pre-eclamptico, se a basso rischio emorragico a livello gastrointestinale, a partire dalla dodicesima settimana;
- in tutti i pazienti ipertesi con riduzione della funzione renale e/o ad elevato rischio cardiovascolare, una volta raggiunto il buon controllo pressorio⁶.

La disparità tra le posizioni di diverse e prestigiose società scientifiche di fronte alla correttezza dell'uso di ASA in prevenzione primaria è tale che, ad oggi, sono in corso ben quattro diversi trial - l'Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE), l'Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE), Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) e Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D) - tutti miranti a valutare il beneficio netto derivante dall'uso di ASA a basso dosaggio nella prevenzione primaria operata in gruppi di pazienti assai diversi tra loro, ma sempre caratterizzati da un rischio cardiovascolare di tipo sostanzialmente intermedio⁷⁻¹⁰.

► Prevenzione primaria oncologica

Oltre a quanto sopra, in prevenzione primaria è stata dimostrata con chiarezza la capacità dell'uso quotidiano di ASA a basso dosaggio di prevenire i tumori maligni del colon-retto, alcuni altri tipi di neoplasie solide (gastrica, esofagea, biliare, mammaria, melanoma), e la metastatizzazione a distanza¹¹⁻¹⁴. Grazie a tale capacità, la metanalisi di 51 trial clinici ha consentito di dimostrare come il farmaco eserciti un significativo beneficio netto anche in prevenzione primaria, sopravanzando la riduzione della mortalità per cancro il modesto aumento delle emorragie intracraniche¹¹. Il beneficio di ASA in prevenzione primaria è stato confermato anche da una metanalisi effettuata su studi di coorte¹².

Di notevole interesse clinico, la valutazione metanalitica ha consentito di rilevare come gli eventi emorragici extracranici tendano a ridursi significativamente ($p=0.003$) con il tempo, passando da un aumento del rischio ($OR=1.95$) a una sua riduzione per un periodo di assunzione regolare di ASA ≥ 5 anni ($OR=0.63$)¹¹.

L'evidenza derivante da studi e metanalisi relative alla capacità dell'uso regolare di ASA a basso dosaggio di ridurre il rischio di manifestare diverse neoplasie maligne suggerisce con una certa forza la correttezza della sua prescrizione in prevenzione primaria. Anzi, la stessa evidenza indica come il rischio cardiovascolare non possa essere il solo strumento atto a guidare il clinico nella sua prescrizione. Infatti, la stessa evidenza quanto meno supporta l'attuale necessità di rivisitare completamente le posizioni sin qui espresse, tutte limitate a "pesare" il rapporto rischio/beneficio in termini sostanzialmente cardiovascolari.

zionalmente cardiovascolari.

A supporto ulteriore di questo assunto, il recente studio multicentrico, randomizzato e condotto in doppio cieco, Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (the Warfarin and Aspirin [WARFASA])¹⁵ ha dimostrato in pazienti con un primo episodio di tromboembolismo venoso non provocato, già idoneamente trattati con warfarin, come lo switch da questa terapia ad ASA (100 mg/die) oppure a placebo esiti nel corso di un periodo di studio pari come mediana a 24.6 mesi in una chiara riduzione dell'outcome primario (ricidiva del tromboembolismo venoso) nel braccio attivo vs placebo (ASA = 28/205 pazienti, placebo = 43/197 pazienti; 6.6% versus 11.2% per anno; hazard ratio=0.58 a favore di ASA; intervallo di confidenza al 95% 0.36-0.93, $p=0.02$).

Gli eventi emorragici e, in generale, la tollerabilità sono risultati sostanzialmente identici nei due bracci di trattamento, supportando quindi fortemente l'uso di ASA successivamente a un appropriato trattamento anticoagulante orale in pazienti reduci da un primo episodio di tromboembolismo venoso. Di particolare rilievo, nello studio WARFASA la prevenzione delle recidive era operata da ASA proprio nei pazienti con tromboembolismo venoso cosiddetto non provocato, quelli cioè in cui il rischio di recidive è notoriamente più elevato¹⁶ rispetto a quelli con causa evidente.

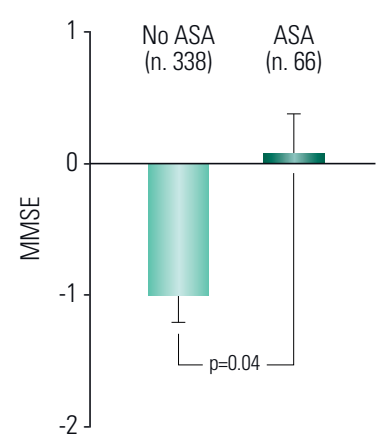
► Tromboembolismo venoso e declino cognitivo

Quanto sopra riportato - ancora una volta non relativo al versante arterioso sistemico - rappresenta un ulteriore tassello nel mosaico che

sembra dover sospingere a una più esaustiva, meno cardiocentrica, riconsiderazione del ruolo di ASA in prevenzione primaria. A conferma di ciò, un recente studio svedese basato sul Prospective Population Study of Women e su H70 Birth Cohort Study ha dimostrato come il declino cognitivo, valutato mediante il Mini Mental State Examination (MMSE), fosse significativamente ridotto in 681 donne con una età compresa tra 70 e 92 anni nel corso di 5 anni di uso regolare di ASA a basso dosaggio versus il non uso (figura 1)¹⁷. Di particolare rilievo clinico, prevedibilmente nello studio di Kern et al¹⁷ il Framingham score in condizioni basali era mediamente più elevato nelle donne trattate con ASA versus le non trattate (23.7 ± 6.4 versus 22.2 ± 6.5 , trattate versus non trattate, rispettivamente; $p=0.019$). Nelle 601 donne (pari a ben il 95.4% del campione) che manifestavano un rischio cardiovascolare $>10\%$ il declino del punteggio conseguito a

Figura 1

Deterioramento delle funzioni cognitive in donne seguite dal 2000 al 2005¹⁷



MMSE era ancor più evidentemente rallentato da ASA (-0.33 ± 3.3 nelle trattate versus -0.95 ± 2.9 nelle non trattate; $p=0.028$). Ciò dimostra ulteriormente come ASA, a lato della capacità di prevenire gli eventi cardiovascolari in prevenzione sia primaria che secondaria, possa esercitare diversi altri benefici, anche di tipo cognitivo.

In linea con tale ipotesi, in una popolazione costituita da 4.413 pazienti riportati nel South London Stroke Register la terapia antitrombotica ha ridotto il rischio di manifestare una riduzione delle funzioni cognitive successivamente ad uno stroke non dovuto a fibrillazione atriale sia quando con-

siderata isolatamente (rischio relativo uso versus non uso = 0.8, intervallo di confidenza al 95% 0.68-1.01), sia quando valutata nel contesto di una strategia terapeutica composita, fatta anche da antipertensivi e statine (rischio relativo uso versus non uso = 0.55, intervallo di confidenza al 95% 0.40-0.77)¹⁸.

► Conclusioni

In sintesi, pertanto, il beneficio che può derivare dall'uso regolare di ASA a basso dosaggio sembra spaziare dalla tradizionale prevenzione cardiovascolare, a quella delle neoplasie, a quella delle recidive

di eventi tromboembolici a partenza venosa e, ultimo, ma non certo per ultimo, del declino cognitivo.

L'assunzione regolare di ASA a basso dosaggio è quindi un caposaldo della prevenzione cardiovascolare secondaria¹⁹, ma il suo uso più esteso e secondo le stesse modalità anche in prevenzione primaria dovrà essere rivalutato alla luce delle diverse evidenze che abbiamo sopra sintetizzato.

Dopo due secoli, ne consegue, Aspirina non smette di sollecitare la curiosità del clinico con sempre nuovi dati, che ne suggeriscono un uso senz'altro costantemente attento ed appropriato, ma forse anche più ampio.

Bibliografia

- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. 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.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.
- Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3671-89.
- Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the ADA, a scientific statement of the AHA and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation *Circulation* 2010; 121: 2694-2701.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925-38.
- Bayer HealthCare. ARRIVE. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events [online]. Available at: <http://www.arrive-study.com/EN/study.cfm>. (accesso 15 ottobre 2013).
- Nelson M, Reid C, Beilin L et al; Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) study group. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20: 897-903.
- University of Oxford. ASCEND. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (www.ctsu.ox.ac.uk/ascend).
- De Berardis G, Sacco M, Evangelista , et al; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8: 21.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG 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; 379: 1602-12.
- Ye X, Fu J, Yang Y et al. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e57578.
- Algra A M, Rothwell P M. 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.
- Gamba CA, Swetter SM, Stefanick ML et al. Aspirin is associated with lower melanoma risk among postmenopausal Caucasian women: the Women's Health Initiative. *Cancer* 2013; 119: 1562-9.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al, for the WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-67.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Kern S, Skoog I, Ostling S et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women. *BMJ Open* 2012; 2: 5.
- Douiri A, McKevitt C, Emmett ES et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation* 2013; 128: 1341-8.
- Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013 Jun 14. *Epub ahead of print*.