

Aspirina in prevenzione primaria: la fine della saga?

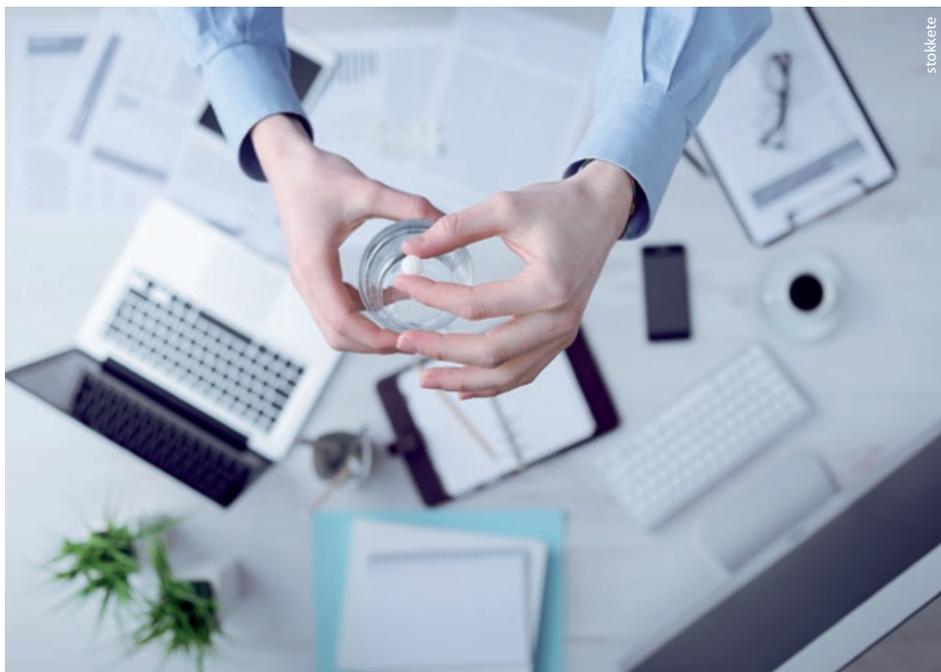
Antonio Sacchetta¹

L'utilizzo di Acido AcetilSalicilico (ASA) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) nei soggetti in prevenzione secondaria è sostenuto da un consenso universale e la solidità di queste evidenze è alla base della sua raccomandazione da parte di tutte le linee guida: addirittura, nelle indagini epidemiologiche, la percentuale di soggetti trattati con ASA in prevenzione secondaria rappresenta un indice del livello di assistenza. Negli anni si sono delineati crescenti spazi di utilizzo in alcune categorie di soggetti anche in prevenzione primaria. A partire dal *Physicians' Health Study* del 1989, in cui la riduzione del rischio del primo infarto miocardico era addirittura del 44%, abbiamo assistito infatti alla pubblicazione di imponenti meta-analisi sulla relativa efficacia dell'ASA in prevenzione primaria, ma anche a revisioni critiche, come quella dei ricercatori della St George's University of London, che hanno valutato gli studi controllati e randomizzati con almeno 1.000 partecipanti che mettesero in relazione gli *endpoint* vascolari e non vascolari con i sanguinamenti e ne hanno selezionati 9 per un totale di più di 100.000 soggetti reclutati e seguiti per un F.U. me-

dio di 6 anni. Le conclusioni: l'aspirina riduce gli eventi CV totali del 10% (OR 0,90, 95% CI, 0,85-0,96; con un NNT=120); tale risultato si esplica grazie principalmente ad una riduzione di IM non fatale (OR, 0,80, 95% CI, 0,67-0,96; con un NNT di 162). Il trattamento in prevenzione primaria non riduceva però la morte CV (OR 0,99, IC 95% 0,85-1,15) o la mortalità per tumore (OR, 0,93, 95% CI, 0,84-1,03). Vi è stato inoltre un aumentato rischio di eventi emorragici non banali (OR, 1,31, 95% CI, 1,14-1,50; con un numero necessario per procurare l'evento emorragico = 73). Sulla scorta di tali dati gli AA concludono che l'efficacia dell'utilizzo dell'aspirina per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari non è garantita e che le decisioni di trattamento devono essere considerate caso per caso¹.

A questo punto ci si è chiesti a quali categorie di "sani" è prudente somministrare l'ASA e quindi stratificare i soggetti secondo il rischio CV. La scheda tecnica ministeriale in effetti dà indicazione all'utilizzo di ASA in pazienti privi di patologia CV al dosaggio di 100 mg/die, per "Prevenzione degli eventi CV in soggetti a rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20%) in base alle carte del ri-

¹ U.O. Medicina Interna, Ospedale San Camillo, Treviso
antonio.sacchetta@gmail.com



stokkete

schio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità": <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>. Nelle principali carte del rischio CV (*Framingham*, *SCORE System*, Progetto Cuore) è stata sacrificata la precisione di calcolo, che avrebbe comportato l'inserimento di molte variabili anamnestiche e cliniche, a vantaggio di una facile ed estesa applicabilità su larghe fasce di popolazione. Per questo motivo nella carta del rischio del Progetto Cuore, frutto dell'osservazione della popolazione italiana, sono stati considerati solo sesso, età stratificata per decili, pressione sistolica, colesterolemia totale, abitudine al fumo, presenza o meno di diabete mellito. Utilizzando l'algoritmo on line per la valutazione individuale del rischio, il profilo è più dettagliato poiché dà la possibilità di inserire anche l'età, la colesterolemia HDL e l'eventuale presenza di ipertensione in trattamento. Nella valutazione clinica glo-

bale si devono però considerare anche altri dati che possono a volte modificare, aggravandola, la proiezione reale del rischio CV assoluto del soggetto, soprattutto per il rischio "moderato". Infatti la presenza di un singolo fattore di rischio marcatamente elevato (Colesterolemia > 320 mg/dl, PAS > 180 mmHg) proietta il rischio CV come "alto".

Anche le linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) 2012 non sono conclusive: "Fintanto che i benefici dell'aspirina siano definiti più precisamente, la possibilità di un beneficio per la prevenzione vascolare non sembra giustificare i rischi potenziali" e l'evidenza della raccomandazione è di Grado 2B.

La prevalenza del rischio CV nella popolazione diabetica è notevolmente maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (a causa di una maggiore "concentrazione" di fattori di rischio) e quindi

l'indicazione ad ASA nei diabetici è più frequente. Inoltre è stata ipotizzata una certa resistenza all'ASA, verosimilmente legata all'aumentato *turnover* piastrinico in questi soggetti, in base alla quale secondo alcuni autori il dosaggio della terapia antiaggregante dovrebbe essere superiore a quello comunemente utilizzato nelle persone non diabetiche. Le carte del Rischio Cuore ISS considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza tener conto di fattori come durata della malattia e grado di compenso metabolico, determinanti nella reale stratificazione del rischio CV nella popolazione diabetica. Gli attuali criteri elencati negli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, quindi concludono "I pazienti con DM sono certamente a maggior rischio CV, ma al momento la sola presenza di diabete non pare essere sufficiente a conferire all'aspirina un chiaro beneficio in prevenzione primaria".

Per stratificare meglio il rischio si è studiato anche il ruolo di biomarcatori di aterosclerosi subclinica, tra cui il calcio coronarico (CAC): 4229 partecipanti al *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) con un CAC score ≥ 100 ebbero un rapporto rischio/beneficio favorevole all'utilizzo dell'ASA, mentre un valore di zero conferiva un danno netto².

L'ostacolo maggiore per l'uso preventivo di ASA è rappresentato dal rischio di emorragie. Per la prevenzione di un ictus o di un infarto, è evidente quale diverso peso abbia un'emorragia cerebrale rispetto a un sanguinamento gastroenterico non fatale. Per quanto riguarda gli ictus emorragici la stima è di 8-10 eventi ogni 100.000 pazienti/anno, ed il periodo a maggior rischio di sanguinamento è quello iniziale (primi 3 mesi). Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono efficaci per prevenire le emor-

ragie del tratto gastroenterico superiore, ma il loro uso non deve essere indiscriminato e, per quanto riguarda la rimborsabilità, il riferimento rimane la nota 1 AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-1>).

Sono stati appena pubblicati tre poderosi studi, uno³ di pazienti diabetici (*ASCEND-A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) uno⁴ su anziani sani (*ASPREE-Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), ed uno⁵ su soggetti a rischio CV moderato (*ARRIVE-Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*), rivelando l'interesse all'argomento, con molti commenti dalla comunità cardiologica internazionale sui risultati, che paiono mettere una parola fine sull'uso indiscriminato dell'ASA in prevenzione primaria. Ma nel dipanarsi di questa lunga storia essi ci ricordano di valutare l'aderenza al trattamento, le comorbidità della singola persona e il suo rischio emorragico, oltre che la mortalità totale e la presenza di neoplasia: forse la storia richiede un'altra puntata...

Bibliografia

- 1) SESHASAI SR, WIJESURIYA S, SIVAKUMARAN R, ET AL. *Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2012; 172: 209-16.
- 2) MIEDEMA MD, DUPREZ DA, MISIALEK JR, ET AL. *Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014; 7: 453-60.
- 3) THE ASCEND STUDY COLLABORATIVE GROUP. *Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus*. N Engl J Med 2018; 379: 1529-39.
- 4) MCNEIL JJ, NELSON MR, WOODS RL, ET AL. *Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly*. N Engl J Med 2018; 379: 1519-28.
- 5) GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R, ET AL. *Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2018; 392: 1036-46.