



ASPIRINA
IN PREVENZIONE PRIMARIA:
un nuovo obiettivo
dopo 120 anni?

Position Paper della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare





Coordinamento Editoriale:



Via Roma, 10 - 16121 Genova
Tel. 010 553591 - Fax 010 5535970
e-mail: genova@aristea.com
www.aristea.com





Consiglio Direttivo SIPREC

Bruno TRIMARCO	<i>Napoli</i>	Presidente
Massimo VOLPE	<i>Roma</i>	Past President
Gaetano CREPALDI	<i>Padova</i>	Presidente Onorario

Angelo AVOGARO	<i>Padova</i>
Stefano DOMENICUCCI	<i>Genova</i>
Claudio FERRI	<i>L'Aquila</i>
Evelina FLACHI	<i>Milano</i>
Giorgio GALANTI	<i>Firenze</i>
Ornella GUARDAMAGNA	<i>Torino</i>
Enzo MANZATO	<i>Padova</i>
Giorgio MONTI	<i>Voghera</i>
Pietro Amedeo MODESTI	<i>Firenze</i>
Damiano RIZZONI	<i>Brescia</i>
Vincenzo SANTAGADA	<i>Napoli</i>
Roberto VOLPE	<i>Roma</i>







ASPIRINA

IN PREVENZIONE PRIMARIA: un nuovo obiettivo dopo 120 anni?

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Massimo Volpe¹

AUTORI

Raffaele De Caterina²

Carlo Patrono³

Luigi Palmieri⁴

Augusto Zaninelli⁵

Bruno Trimarco⁷

CO- AUTORI

Giovanna Gallo⁶

Allegra Battistoni⁶

1) Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma, IRCCS Neuromed Pozzilli

2) Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

3) Dipartimento di Farmacologia, Università "Cattolica del Sacro Cuore", Roma

4) Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell'Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

5) Medicina Generale, Università di Firenze

6) Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma

7) Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II"



Position Paper della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare





DOCUMENTO SIPREC 2017



INDICE

Prefazione	9
<i>B. Trimarco</i>	
Introduzione	11
<i>M. Volpe</i>	
CAPITOLO 1	
Inquadramento epidemiologico delle Malattie Cardiovascolari	25
<i>L. Palmieri</i>	
CAPITOLO 2	
Il Territorio e la prevenzione primaria. Opportunità ed appropriatezza degli interventi terapeutici nella Medicina Generale	32
<i>A. Zaninelli</i>	
CAPITOLO 3	
Meccanismi d'azione dell'acido acetilsalicilico e inibizione della funzione piastrinica	37
<i>C. Patrono</i>	
CAPITOLO 4	
L'aspirina in prevenzione primaria: aspetti clinici	41
<i>R. De Caterina</i>	



DOCUMENTO SIPREC 2017



Prefazione

La missione della nostra Società Scientifica è la prevenzione cardiovascolare ma oggi è sempre più evidente l'esistenza di strategie di prevenzione che agiscono su più apparati garantendo una protezione globale. Un esempio tipico è quello della dieta mediterranea che è stata inizialmente apprezzata per la capacità di assicurare una migliore prognosi cardiovascolare. Successivamente però è stato dimostrato che una dieta ricca di frutta e verdura è anche in grado di ridurre la probabilità di sviluppare malattie oncologiche e perfino di contrastare l'AIDS. Queste osservazioni cliniche hanno poi trovato una spiegazione scientifica nella dimostrazione del ruolo che i radicali liberi dell'ossigeno svolgono nella patogenesi di molti tipi di malattia, ragion per cui una dieta ricca di antiossidanti riesce a svolgere un effetto favorevole ad ampio raggio.

Ancora meno prevedibile era la possibilità che un farmaco, sintetizzato per combattere soprattutto i sintomi dell'infiammazione, potesse svolgere un effetto protettivo di ampio spettro. Ci siamo dovuti perciò abituare all'idea che l'aspirina, che eravamo stati abituati fin da bambini ad usare occasionalmente come antipiretico ed analgesico, fosse in grado di ridurre drammaticamente la mortalità per infarto del miocardio se somministrata subito dopo l'insorgenza del dolore stenocardico e dovesse essere assunta quotidianamente per cercare di ridurre il ripetersi di episodi o la chiusura di stent precedentemente impiantati nelle coronarie, sfruttando il suo effetto di inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Addirittura sorprendente l'ipotesi che l'aspirina possa ridurre l'incidenza di patologie neoplastiche sorta sulla scorta di osservazioni raccolte in diversi studi clinici disegnati per altri scopi. Anche in questo caso tuttavia è possibile trovare una spiegazione nell'interferenza dell'aspirina con i complessi meccanismi dell'infiammazione per cui sono già in corso studi per dimostrare o escludere quest'azione.

La possibilità di protezione a livello di organi diversi naturalmente influenza l'equilibrio tra i benefici ed i rischi connessi alla somministrazione dell'aspirina per cui diviene necessaria per una corretta azione di prevenzione, una piena conoscenza delle proprietà farmacologiche dell'aspirina ed è questo lo scopo divulgativo di questo documento.

Bruno Trimarco

Questo documento è stato presentato in occasione del XV Congresso Nazionale della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare in data 9 Marzo 2017.



DOCUMENTO SIPREC 2017



INTRODUZIONE

Il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari

Prof. Massimo Volpe

Con la collaborazione di Allegra Battistoni e Giovanna Gallo

INTRODUZIONE

Tra le innovazioni e gli elementi che hanno contribuito a migliorare la vita umana nello straordinario progresso della Medicina nel secolo scorso, può essere annoverato a pieno titolo lo sviluppo dell'acido acetil salicilico, aspirina, tanto che alcuni studiosi hanno a ragione considerato il Novecento "il secolo dell'aspirina". J. O. Gasset in "La rivolta delle masse" scriveva¹: "Oggi, per l'uomo della strada la vita è più facile, più comoda e più sicura che per i potenti di ieri. A lui importa poco di non essere più ricco del suo vicino, se il mondo intorno a lui gli dà strade, ferrovie, alberghi, un sistema telegrafico, benessere fisico e aspirina". Infatti, dalla registrazione del suo brevetto avvenuta a Berlino nel 1899, l'aspirina è stata il farmaco con l'impiego più diffuso del secolo. La sua introduzione in commercio ha progressivamente modificato sensibilmente il panorama della terapia medica, soprattutto come antinfiammatorio e nell'ambito delle malattie reumatiche e poi cardiovascolari (CV).

Una vera e propria rivoluzione nell'impiego tradizionale dell'aspirina è stata lo sviluppo e l'utilizzo del basso dosaggio, soprattutto in prevenzione secondaria nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, che si associa ad una consistente e significativa riduzione della mortalità e della ricorrenza di eventi aterotrombotici maggiori^{2,3}, a fronte di un accettabile rischio emorragico, soprattutto non fatale, correlato alla sua assunzione. Tuttavia, questa considerazione non sembra essere trasferibile "sic et simpliciter" alla eterogenea popolazione di un vastissimo gruppo di individui che potrebbero avere indicazione ad assumere aspirina in assenza di precedenti CV, ovvero in prevenzione primaria.

D'altra parte, è sempre un esercizio difficile, oltre che teorico, immaginare una riduzione brusca e dicotomica del rapporto rischio/beneficio dell'assunzione di aspirina tra coloro che l'assumono in prevenzione secondaria, con piena approvazione e condivisione della comunità scientifica medica, e coloro che vengono generalmente etichettati come soggetti "a rischio", in cui gli interventi sono definiti in prevenzione primaria. Infatti, il rischio CV deve essere considerato come un "continuum" che va dai livelli bassi, come nella popolazione generale, a livelli molto elevati, come nei pazienti già colpiti da manifestazioni acute delle malattie CV. Se è certamente vero che l'impiego dell'aspirina in prevenzione secondaria è corroborato da numerosi studi clinici e meta-analisi che hanno dimostrato il livello di beneficio dell'aspirina, l'interesse crescente circa il possibile ruolo benefico dell'aspirina in prevenzione primaria deriva dal progressivo accumularsi di evidenze a favore dell'ipotesi secondo cui l'aspirina, oltre a favorire la protezione CV, sarebbe in grado di ridurre significativamente il rischio di cancro colon-rettale e, seppure in maniera meno definita, di altre patologie neoplastiche. L'interesse della comunità scientifica riguardo a quest'attraente ipotesi si è tradotto nell'avvio di studi prospettici^{4,5,6} e nella pubblicazione di raccomandazioni da parte di importanti società scientifiche internazionali e gruppi di studio.



Le evidenze scientifiche raccolte sinora, sembrano far propendere il giudizio della comunità scientifica internazionale verso una valutazione più favorevole che nel passato circa l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria, grazie al suo duplice ruolo nel prevenire contemporaneamente malattie CV e patologie neoplastiche. Per verificare che il beneficio ecceda il rischio, è altresì necessario prendere atto che, sotto l'ampio ombrello della prevenzione primaria, si collocano pazienti con livelli di rischio, caratteristiche cliniche ed aspettativa di vita molto variabili ed inoltre che gli studi condotti non hanno sempre avuto durata e potenza sufficienti per dimostrarlo.

Poiché l'entità della riduzione del rischio CV derivante dall'assunzione di aspirina dipende dal rischio CV iniziale, appare di fondamentale importanza l'individuazione e l'utilizzo di sistemi univoci ed affidabili per la valutazione dello stesso. Le carte del rischio come il Framingham Coronary Heart Disease Risk Score⁷, quelle sviluppate dall'American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC) Task Force risk equations⁸ lo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) approvato dall'European Society of Cardiology⁹, permettono di dare una stima del rischio CV basata sulla valutazione dei fattori di rischio tradizionali. Il sistema Framingham predice il rischio a 10 anni di sviluppare eventi CV mortali e non (basso <10%, moderato 10-20% e alto >20%). Il sistema SCORE, invece, valuta esclusivamente il rischio di eventi aterotrombotici mortali a 10 anni: le categorie di rischio sono basso <1%, moderato 1-5%, elevato 5-10% e molto elevato >10%. Il rischio di eventi fatali e non fatali è di circa tre volte superiore rispetto ai soli eventi mortali.⁹ Alla luce di quanto detto precedentemente, recentemente si è inoltre reso necessario lo sviluppo di sistemi per la stima del rischio neoplastico. Per il cancro del colon-retto sono stati sviluppati numerosi modelli predittivi, uno dei quali, proposto da Freedman et al., tiene conto di fattori di rischio come l'età >50 anni, la storia pregressa di adenoma intestinale negli ultimi 10 anni, il numero di parenti con cancro del colon, l'uso regolare di aspirina o altri farmaci anti-infiammatori non steroidei, l'abitudine tabagica, il *body mass index*, il consumo di frutta e verdura, l'aver eseguito di recente una sigmoidoscopia o una colonscopia e, per le pazienti di sesso femminile, anche la menopausa.¹⁰ In quest'ottica, lo sviluppo di uno score di rischio integrato cardio-oncologico applicabile in prevenzione primaria potrebbe rappresentare uno strumento di grande utilità per indirizzare i clinici nella scelta della prescrizione dell'aspirina.

Seppure la condotta scientifica moderna e più logica facesse propendere per un impiego e un'indicazione dell'aspirina in prevenzione primaria solo dopo una conclusione positiva degli studi prospettici in essere, appare anche ragionevole esaminare una possibile anticipazione di questa indicazione, almeno in gruppi di soggetti ben selezionati sulla base degli score di rischio. In considerazione del fatto che occorreranno alcuni anni al termine degli studi prospettici, al trasferimento dei loro risultati alla comunità medica e all'eventuale impiego clinico, in tal modo, viceversa, potrebbero essere evitati numerosi eventi CV e le loro conseguenze per gli individui, i sistemi sanitari, le società e l'economia.

IL RUOLO DELL'ASPIRINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: I BENEFICI

A partire dagli anni Ottanta il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria è stato oggetto di ampi trial randomizzati controllati (RCT) come il British Doctors' Trial (BMD)¹¹, il Women's Health Study (WHS)¹², il Primary Prevention Project (PPP)¹³, il Physicians' Health Study (PHS)¹⁴, il Thrombosis Prevention Trial (TPT)¹⁴, l'Hypertension Optimal Treatment (HOT) study¹⁶, il Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD)¹⁷ trial, l'Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial (AAAT)¹⁸ e il Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial¹⁹ che hanno arruolato cumulativamente più di 100000 soggetti

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA: un nuovo obiettivo dopo 120 anni?

²⁰, con un rapporto 1:1 tra coloro che assumevano aspirina e quelli che non la assumevano. Le caratteristiche di tali studi, sono riassunte nella Tabella 1.

Tabella 1 | Caratteristiche degli studi clinici sull'utilizzo di ASA in prevenzione primaria di eventi CV

TRIAL	ANNO	SOGGETTI	MASCHI%	ETÀ MEDIA ANNI	DOSE DI ASPIRINA MG	DURATA FOLLOW UP, ANNI	ENDPOINT PRIMARIO
BDT	1998	5139	100	63,6	300 o 500 die	6	IMA, stroke o morte CV
PHS	1989	22071	100	53,8	325 a giorni alterni	5,02	mortalità
HOT	1998	18790	53	61,5	75 die	3,8	eventi CV maggiori
TPT	1998	5085	100	57,5	75 die	6,4	eventi coronarici maggiori
PPP	2001	4495	42	64,4	100 die	3,6	IMA, stroke o morte CV
WHS	2005	39876	0	54,6	100 a giorni alterni	10,1	IMA, stroke o morte CV
POPADAD	2008	1276	44	60,3	100 die	6,7	IMA, stroke o morte CV o amputazione
JPAD	2008	2539	55	64,5	81 o 100 die	4,37	qualsiasi evento aterosclerotico
AAA	2010	3350	28	61,6	100 die	8,2	eventi coronarici fatali e non, stroke e rivascularizzazioni

modificata da ref n°77

Il Physicians' Health Study (PHS)¹⁴ ha arruolato soggetti apparentemente sani, maschi di età uguale o superiore a 40 anni, randomizzati a ricevere 325 mg di aspirina a giorni alterni o placebo. Il rischio di infarto miocardico (IMA) è risultato ridotto del 44% per chi assumeva aspirina. Parimenti nel Thrombosis Prevention Trial (TPT)¹⁵ in soggetti ad alto rischio CV, il numero degli eventi ischemici miocardici nel gruppo trattato con aspirina era minore rispetto al gruppo trattato con il placebo. I benefici della somministrazione di aspirina in prevenzione primaria sembrano inoltre persistere anche nella popolazione anziana. Infatti l'Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial¹⁶, che ha arruolato quasi 20000 pazienti ipertesi di età compresa fra 50 e 80 anni randomizzati ad assumere terapia con aspirina 75 mg o placebo, ha dimostrato una riduzione degli IMA del 36% per chi assumeva aspirina; così come nel Primary Prevention Project (PPP)¹³, che ha arruolato 4495 pazienti di età superiore a 65 anni e randomizzati a



ricevere terapia con aspirina o placebo per tre anni, l'aspirina si è dimostrata in grado di ridurre il numero di IMA del 25% (*endpoint* secondario).

Risultati contrastanti sono invece stati ottenuti dal British Doctors Trial (BDT)¹¹, che ha arruolato circa 5000 maschi apparentemente sani di età fino agli 80 anni: la somministrazione di 500 o 300 mg di aspirina, per un periodo di sei anni, non è risultata efficace nel ridurre il numero di IMA né la mortalità.

Gli individui a più alto rischio CV sono stati inclusi in tre recenti trial. Nel Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD)¹⁹ trial, più di mille individui affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2 e *ankle brachial index* inferiore a 0,99 sono stati randomizzati ad assumere 100 mg di aspirina o placebo. Non è stata evidenziata alcuna differenza nei due gruppi nell'incidenza degli *endpoint* CV. Nel Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial¹⁷ sono stati arruolati più di duemila pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e randomizzati a terapia con aspirina 81 mg o placebo. L'*endpoint* primario combinato di eventi CV e cerebrovascolari fatali e non è risultato invece significativamente ridotto nel gruppo trattato con aspirina. Infine, nell'Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists study (AAAT)¹⁸, più di 3000 individui con un *ankle brachial index* <0,95 sono stati randomizzati a ricevere aspirina 100 mg o placebo. Non è stata dimostrata alcuna differenza significativa nel numero di eventi coronarici mortali e non, di eventi aterotrombotici vascolari periferici e di ictus ischemici.

Il Womens' Health Study (WHS)¹² ha fornito dati per quanto riguarda la popolazione femminile. Circa 40000 donne apparentemente sane di età >45 anni sono state assegnate ad assumere terapia con aspirina 100 mg o placebo. La durata del *follow up* è stata di 10 anni. Non è stata dimostrata una riduzione significativa per l'*endpoint* primario di IMA, stroke e morte CV, ma il rischio di ictus ischemico è risultato ridotto del 17%.

Dopo la pubblicazione di questi trial, numerose meta-analisi sono state pubblicate per chiarire il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria. Una di queste, condotta nel 2009 dalla Anti-Thrombotic Trialists (ATT) Collaboration²¹ ha valutato come *endpoint* CV il numero di eventi coronarici (IMA fatale e non fatale), il numero totale di eventi CV (IMA, ictus e morte per cause aterotrombotiche), ictus ischemico ed emorragico non fatale e la mortalità per tutte le cause. Riduzioni si sono evidenziate per quanto riguarda l'IMA e gli ictus non fatali, in particolare ischemici, a fronte di un aumento del numero di ictus emorragici nei pazienti che assumevano ASA rispetto al placebo. Per quanto riguarda il numero di decessi per cause CV, non è stata riscontrata alcuna riduzione nel gruppo trattato con aspirina rispetto al placebo. Questi dati sono stati confermati in un'analisi per sottogruppi, con particolare attenzione nei confronti dei pazienti diabetici, arruolati soprattutto nello studio POPADAD¹⁹, e con arteriopatia periferica come nel AAAT trial.¹⁹ Nei trial inclusi in questa meta-analisi, la dose di aspirina somministrata variava in un range compreso tra 100 mg a giorni alterni¹² e 500 mg/die.¹¹ Nessun regime terapeutico ha però mostrato un impatto decisamente diverso sui risultati ottenuti.

Una successiva meta-analisi di 10 trial sul ruolo di aspirina in prevenzione primaria è stata condotta dalla United States Preventive Society Task Force (USPSTF)²² e ha dimostrato una consistente efficacia dell'aspirina nel prevenire gli IMA non fatali e gli ictus. Quest'analisi ha incluso dati circa 118,445 soggetti di età compresa fra 55 e 65 anni. Tre dei trials inclusi hanno arruolato solo soggetti maschi ed uno solo donne. In otto studi è stata somministrata aspirina a dosaggio di 100 mg o inferiore. La durata del *follow up* è stata di 3-10 anni. Nella popolazione a cui veniva somministrata aspirina a basso dosaggio (<100 mg/die), si assisteva ad una riduzione del 17% del numero di eventi coronarici e di IMA non fatale (relative risk [RR] 0.83 [95% CI, 0.74 to 0.94]). Inoltre, il numero di ictus non fatali risultava ridotto quando nell'analisi venivano inclusi gli studi con aspirina a basso dosaggio (RR, 0.86 [CI, 0.76 to 0.98]). La significatività

statistica non è stata invece raggiunta per quanto riguarda la mortalità per cause CV (RR, 0.94 [CI, 0.86 to 1.03]). La riduzione della mortalità per tutte le cause è apparsa significativamente ridotta nei trial che impiegavano l'aspirina a qualsiasi dosaggio, non esclusivamente <100 mg/die (RR, 0.94 [CI, 0.89 to 0.99]).²²

Particolare attenzione meritano i pazienti affetti da diabete mellito, il cui rischio CV è oltre due volte superiore rispetto a soggetti della stessa età non diabetici.^{23,24,25} Tuttavia, tre studi RTC condotti specificatamente in pazienti diabetici^{17,19,26} e sei trial in cui i dati di questo sottogruppo (1%-22% della popolazione totale) sono stati analizzati accuratamente in modo prespecificato^{11,16}, non hanno fornito risultati univoci e definitivi sull'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria. Quattro ulteriori meta-analisi di questi nove studi hanno mostrato che la somministrazione di aspirina si associa ad una riduzione non statisticamente significativa degli eventi coronarici (9%) e cerebrovascolari (11%).^{23,27,28,29} Una meta-analisi della USPSTF ha riportato come gli effetti dell'aspirina nella prevenzione di eventi CV maggiori siano simili nei pazienti con o senza diabete mellito.²²

Per quanto riguarda la popolazione femminile i dati raccolti nel WHS non hanno mostrato un'evidenza sufficiente a favore dell'aspirina nel ridurre il rischio totale di IMA, fatale e non, e la mortalità CV e non.¹² La terapia con aspirina invece era associata ad una riduzione del 22% del rischio di attacchi ischemici transitori. Un beneficio consistente è stato inoltre osservato nel sottogruppo di donne di età superiore a 65 anni, in cui il rischio di eventi CV è risultato ridotto del 26% e il rischio di ictus ischemico del 30%. In questo sottogruppo l'aspirina ha ridotto in maniera significativa anche il rischio di IMA. Una meta-analisi pubblicata nel 2009 dall'Antithrombotic Trialists' Collaboration ha mostrato come l'effetto di aspirina nel prevenire gli eventi vascolari maggiori fosse paragonabile nel sottogruppo maschile e femminile.²¹

L'ASPIRINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: I RISCHI

Il più comune effetto avverso della terapia con aspirina è l'aumento di sanguinamenti maggiori, ovvero quelli che richiedono trasfusioni o che esitano in un decesso, di cui i gastrointestinali e cerebrali risultano più comuni.³⁰ Non c'è peraltro evidenza che l'uso di aspirina in formulazione a rilascio intestinale riduca il rischio di sanguinamenti gastrici.^{30,31,32}

L'analisi di 6 RCT circa la prevenzione primaria pubblicata dall'ATT nel 2009 ha dimostrato come l'impiego dell'aspirina sia associato ad un aumento dell'incidenza pari al 32% di ictus emorragico.²¹ Il rischio di sanguinamenti sembra aumentare con l'età, il sesso maschile, la presenza di ulcera gastrica o duodenale nota, concomitante terapia anticoagulante o con farmaci antinfiammatori non steroidei, ipertensione arteriosa non controllata, diabete mellito, fumo di sigaretta.^{33,34} Si può facilmente dedurre quindi che il rischio di effetti avversi sia maggiore per i pazienti che d'altra parte trarrebbero i benefici più importanti dalla terapia con aspirina. Recentemente è stato infatti dimostrato come il numero di sanguinamenti in corso di terapia con aspirina sia superiore in soggetti ad elevato rischio CV, con 22 eventi emorragici ogni 1000 pazienti trattati per dieci anni con aspirina rispetto ai 4 nei soggetti a basso rischio CV.⁷

L'ASPIRINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE NEOPLASIE DEL COLON-RETTO

Le malattie CV ed il cancro costituiscono le principali cause di mortalità e morbilità in tutto il mondo ed insieme rendono conto di quasi i 2/3 della mortalità globale. È noto come queste due patologie condividano molti fattori di rischio, quali il fumo di sigaretta, diete ad elevato contenuto calorico e di lipidi, l'abuso di alcol, la sedentarietà, un bassa condizione socioeconomica e l'inquinamento ambientale.^{35,42} Pertanto, interventi mirati sullo stile di vita



sono risultati efficaci, nel prevenire entrambi i tipi di patologie.^{43,44}

D'altra parte, numerosi studi, sebbene condotti quasi esclusivamente su animali, hanno dimostrato come farmaci largamente usati in ambito CV quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani^{45,46}, beta-bloccanti⁴⁷ e statine^{48,49} possano avere un ruolo anche nella prevenzione oncologica.

In particolare sembra che l'aspirina, come verrà detto estesamente nel capitolo dedicato, inibendo irreversibilmente l'attività della cicloossigenasi di tipo 1 (a basso dosaggio) e di tipo 2 (ad alto dosaggio), possa inibire alcuni *pathway* della cancerogenesi. Studi di coorte hanno dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause e per cause oncologiche in pazienti affetti da cancro del colon-retto non metastatico che avevano iniziato ad assumere regolarmente aspirina dopo la diagnosi^{50,51}; alcuni RCT hanno inoltre evidenziato come l'aspirina riduca la recidiva di adenomi del colon in pazienti sottoposti a polipectomia endoscopica.^{52,53}

Questi dati sono supportati da meta-analisi condotte su ampie casistiche di pazienti^{6,54,55} che hanno dimostrato come l'aspirina, assunta per più di 5 anni ad un dosaggio giornaliero di 75-300 mg, sia in grado di ridurre l'incidenza di cancro del colon-retto del 40%⁵⁶ la mortalità a 20 anni (10.2% versus 11.1% placebo) ed il rischio di metastasi per cancro del colon-retto, dopo un periodo di latenza di 8-10 anni. I benefici sembrano inoltre aumentare in maniera proporzionale alla durata del trattamento.⁵⁷ Tuttavia, c'è da segnalare come tali risultati, oltre ad essere stati ottenuti da analisi post-hoc di RCT disegnati e condotti per valutare outcomes CV, siano influenzati dall'esclusione del WHS e del PHS che hanno preliminarmente fallito nel dimostrare un ruolo protettivo dell'aspirina nello sviluppo del cancro.⁵⁸ Recentemente, peraltro, l'analisi del *follow up* a 15 anni del WHS ha mostrato un riduzione dell'incidenza di cancro del colon-retto ed un beneficio netto derivante dalla terapia a giorni alterni con aspirina quando si considerano eventi CV, prevenzione dello sviluppo di neoplasia e sanguinamenti gastrointestinali nelle donne ≥ 65 anni.^{59,60}

I dati sui benefici dell'aspirina nella prevenzione di altri tipi di cancro quali prostata⁶¹, mammella⁶², esofago⁶³, testa-collo⁶⁴ sono al momento meno robusti.^{65,66,67}

Come detto precedentemente, gli effetti dell'aspirina nella prevenzione del cancro del colon-retto sembrano assumere una rilevanza dopo almeno 5-10 anni di terapia^{68,69} pertanto si ritiene che i benefici maggiori si possano ottenere iniziando il trattamento in soggetti di età compresa fra 40 e 59 anni.⁷⁰ Tuttavia nuovi studi disegnati ad hoc si renderanno necessari al fine di chiarire l'effetto dell'aspirina in base al sesso, all'età, alla razza ed ai fattori genetici della popolazione in esame mentre restano inoltre da stabilire in maniera univoca il miglior dosaggio di aspirina da impiegare ed i suoi effetti a lungo termine, in particolare per quanto riguarda la durata dei benefici dopo l'interruzione della terapia.

Sulla base delle evidenze finora accumulate, non è pertanto al momento raccomandato l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti a rischio intermedio per cancro del colon retto (adulti di 50-70 anni con storia familiare, ma in assenza di patologie ereditarie, quali la sindrome di Lynch e la poliposi adenomatosa familiare, e di malattie infiammatorie croniche intestinali). L'American Cancer Society non ha formulato raccomandazioni a favore o contro la somministrazione di aspirina, mentre l'American Gastroenterological Association ne consigliano l'uso esclusivamente in pazienti con rischio elevato per cancro del colon retto.⁷¹ Raccomandazioni delle Società Scientifiche internazionali circa l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria.

Un uso inappropriato ed "off label" dell'aspirina in prevenzione primaria è di comune riscontro nella pratica clinica, in quanto non si dispone ancora di precise ed univoche indicazioni su quali individui potrebbero trarre maggiore beneficio dal trattamento⁷². Se da un lato la Food and Drug Administration ha negato l'impiego di aspirina in prevenzione primaria negli USA, al

contrario in Italia la sua prescrivibilità dipenderebbe da numerosi fattori. In molti casi prevale una scelta personale del paziente basata su una propria preferenza e sulla disponibilità "over the counter" (OTC) del farmaco. L'opinione universalmente condivisa dalla comunità scientifica è che la decisione di iniziare la terapia dovrebbe essere valutata caso per caso. Essa dovrebbe tenere il più possibile in conto le caratteristiche individuali del paziente, i benefici attesi, i potenziali rischi e le preferenze del soggetto appropriatamente informato, al fine di caratterizzare, per quanto possibile, il ruolo dell'aspirina in un'ottica di prevenzione primaria integrata (Tabella 2).

Tabella 2 Elementi di valutazione clinica del beneficio/rischio dell'aspirina in prevenzione primaria	
Rischio Cardiovascolare	Età (M ≥55 anni; F ≥65 anni) Sesso maschile Ipertensione arteriosa Dislipidemia Diabete mellito Obesità Fumo Familiarità per malattie CV
Rischio Emorragico	Età >65 anni Pregressi sanguinamenti Patologie epatiche o renali Terapia anticoagulante Stroke
Rischio Oncologico	Fumo Familiarità per malattie oncologiche Identificazione di lesioni precancerose

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), l'aspirina (o il clopidogrel) non sono raccomandati in individui senza malattia CV o cerebrovascolare nota a causa dell'aumentato rischio di sanguinamenti⁹; tuttavia l'impiego dell'aspirina può essere indicato in pazienti ipertesi, affetti da insufficienza renale o ad elevato rischio CV.⁹

Le linee-guida dell'American College of Chest Physicians⁷, partendo dal presupposto che aspirina, se assunta per più di 10 anni, riduce la mortalità per cause CV indipendentemente dal profilo di rischio, ne suggeriscono l'impiego a basso dosaggio in tutti i soggetti di età >50 anni in assenza di controindicazioni.

L'American Heart Association e l'American Stroke Association⁷³ raccomandano l'uso dell'aspirina a basso dosaggio in pazienti con un rischio di eventi CV sufficientemente elevato da bilanciare i potenziali effetti avversi del trattamento, ovvero del 6-10% a 10 anni.

L'American Diabetes Association e la American Cardiology Collaboration²³ suggeriscono



l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2 con rischio CV >10% a 10 anni (uomini >50 anni e donne >60 anni con almeno un fattore di rischio quale fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, albuminuria, familiarità per malattie CV) che non presentano un profilo clinico di aumentato rischio di sanguinamento (storia di ulcera gastroduodenale, di sanguinamenti gastrointestinali, uso di farmaci che aumentano il rischio emorragico). L'aspirina non è invece raccomandata in maschi di età <50 anni e donne di età <60 anni a basso rischio CV, in quanto il rischio di eventi emorragici supererebbe i potenziali benefici CV. Infine l'aspirina potrebbe essere considerata in pazienti diabetici a rischio CV intermedio (pazienti giovani con almeno un fattore di rischio, pazienti anziani senza ulteriori fattori di rischio, pazienti con un rischio di eventi a 10 anni del 5-10%).²³ Le indicazioni più recenti sono quelle fornite dalle linee-guida pubblicate dalla USPSTF su *Annals of Internal Medicine*²². Questo documento di raccomandazioni risulta innovativo in quanto prende in considerazione in maniera molto accurata i principali fattori di rischio tromboembolici (sesso maschile, l'età avanzata, la razza, le dislipidemie, l'ipertensione, il diabete ed il fumo di sigaretta) ed emorragici (impiego di più alte dosi di aspirina o altri antinfiammatori e per un lungo periodo, storia di ulcera o disturbi gastrointestinali, disordini ematologici della coagulazione, l'insufficienza renale o epatica severa, la trombocitopenia) nel valutare l'indicazione alla terapia con aspirina. Inoltre, focalizza l'analisi sulla stima degli anni di vita netti (DALYs) e degli anni di qualità di vita (QALYs) guadagnati con la somministrazione di aspirina. La USPSTF raccomanda l'inizio della terapia con aspirina a basse dosi (media 81 mg) per la prevenzione di eventi CV e del cancro del colon retto in adulti di età 50-59 anni con rischio CV a 10 anni >10% e un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, che siano intenzionati ad assumere la terapia a lungo termine (almeno 10 anni) e che non abbiano un rischio emorragico aumentato (grado B di raccomandazione, ragionevole sicurezza di un netto beneficio). Dall'analisi condotta, sembra infatti che, in questa categoria di soggetti, i benefici nella prevenzione di IMA, ictus e cancro del colon retto superino di gran lunga il rischio associato a sanguinamenti gastrointestinali e cerebrali e che si possa ottenere il maggiore guadagno in termini di DALYs (219-463 nelle donne, 333-605 negli uomini) e di QALYs (621-833 nelle donne, 588-834 negli uomini). Nei soggetti di età compresa fra 60 e 69 anni l'impiego dell'aspirina non è raccomandato, in quanto gli anni di vita netti e di qualità di vita guadagnati appaiono inferiori in relazione all'aumento del rischio emorragico legato all'età e per la riduzione dei potenziali benefici nella prevenzione del cancro del colon-retto che, come precedentemente specificato, richiedono almeno 10 anni per risultare evidenti.⁷⁴ La decisione di iniziare il trattamento dovrebbe comunque essere valutata su base individuale, caso per caso. Al momento, le evidenze sull'indicazione alla terapia con aspirina in soggetti di età <50 e >70 anni, con rischio CV aumentato e rischio di cancro del colon retto nella media per età, sono limitate. Negli individui di età <50 anni i potenziali vantaggi sono probabilmente inferiori, in quanto solo una piccola percentuale di soggetti ha un rischio CV stimato a 10 anni >10%.²² Negli adulti di età >70 anni non sono ancora stati quantificati con chiarezza i benefici della terapia con aspirina in prevenzione primaria che tuttavia, in considerazione dell'elevato rischio CV legato all'età, potrebbero essere sostanziali.

Tutte queste raccomandazioni, spesso non univoche o divergenti, possono risultare confondenti la pratica clinica quotidiana. Per tale motivo un recente documento pubblicato dal European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis⁷⁵, di cui si parlerà in maniera più estesa nel capitolo di De Caterina, suggerisce di stabilire un livello di rischio CV al di sopra del quale i benefici derivanti dalla terapia con aspirina superino con certezza i rischi emorragici. Tale livello è identificato come il 2% di probabilità di eventi CV maggiori annuo, che corrisponde ad un rischio valutato con la scala SCORE del 7-10% di morte a 10 anni. Tutti i soggetti con un

rischio CV uguale o maggiore a tale cut-off dovrebbero essere avviati a terapia con aspirina. In soggetti con un rischio CV compreso fra 1% e 2% la decisione di iniziare la terapia con ASA viene affidata alla valutazione individuale del medico circa le altre comorbidità del paziente, in primis il rischio emorragico, ed alle preferenze di quest'ultimo.

Tra questi ultimi argomenti, di pertinenza esclusivamente clinica, si iscrivono i rilievi anche strumentali di elementi indicativi di danno d'organo vascolare, che non sono generalmente inclusi negli studi clinici, ma che, viceversa, possono essere indicatori informativi di predisposizione e predizione degli eventi aterotrombotici, come ad esempio l'aterosclerosi documentata dell'asse carotideo-vertebrale, la patologia vascolare periferica, l'*ankle brachial index*, il *calcium score* valutato con la tomografia computerizzata ed anche la presenza di fibrillazione atriale.

CONCLUSIONI

La sfida avviata per definire il possibile beneficio netto derivante dalla prescrizione dell'aspirina per individui senza precedenti CV consiste quindi nell'avere a disposizione una stima attendibile della probabilità di incorrere in eventi ischemici rispetto agli eventi emorragici^{76,78}. In questo dilemma, il ruolo del medico dovrebbe essere quello di incoraggiare l'assunzione di aspirina per gli individui ad elevata probabilità di eventi CV e bassa probabilità di emorragie e di scoraggiarla in caso contrario.

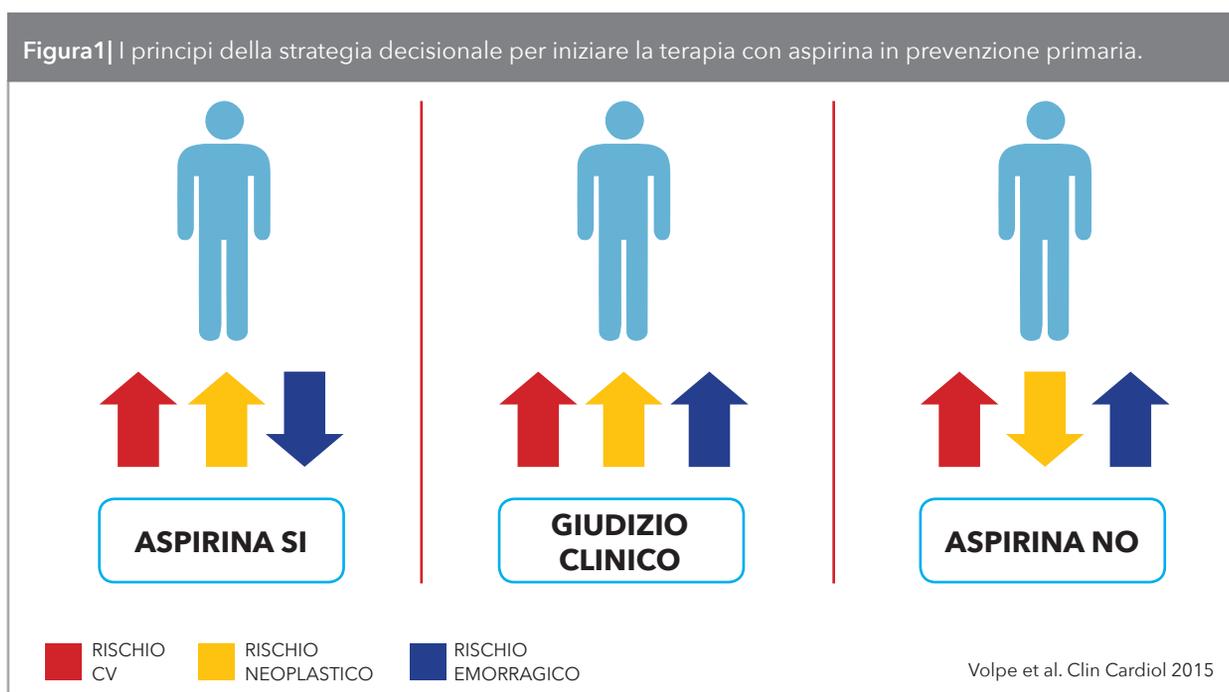
Bisogna tuttavia sottolineare che i modelli di analisi proposti finora circa il rapporto rischio/beneficio attribuiscono la stessa importanza agli eventi ischemici non fatali ed a quelli emorragici. Escludendo l'ictus emorragico, con le sue spesso drammatiche conseguenze in termini di disabilità e mortalità, che costituisce solo un quinto dei sanguinamenti maggiori⁷⁷, e gli eventi emorragici maggiori del tratto digestivo che sono meno frequenti di quelli minori e comunque facilmente gestibili in elezione, probabilmente molti pazienti potrebbero scegliere comunque di accettare un aumento moderato del rischio emorragico conseguente alla terapia con aspirina al fine di prevenire gli eventi ischemici CV e cerebrovascolari. Secondo la USPSTF è pertanto anche fondamentale tenere in considerazione l'opinione e le preferenze del paziente informato²².

In questo contesto la riduzione dell'incidenza e della mortalità per cancro potrebbe essere di grande rilevanza per estendere l'indicazione del trattamento con aspirina⁷⁸. La creazione di una carta o di un punteggio per il calcolo del rapporto rischio/beneficio CV ed oncologico integrato sarebbe quindi fortemente auspicabile e potrebbe costituire uno strumento di fondamentale importanza a disposizione del clinico, in attesa che gli studi prospettici siano in grado di chiarire il duplice ruolo combinato dell'aspirina nella prevenzione di patologie CV e neoplastiche. Una rappresentazione schematica ed ovviamente semplificata della valutazione clinica è fornita nella Figura 1.

Per quanto riguarda lo sviluppo degli studi prospettici, come accennato in precedenza, sono ora in corso cinque trial sul ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria che potrebbero contribuire a colmare la carenza dei dati oggi a nostra disposizione.

Lo studio ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes)⁷⁹ valuterà i benefici dell'aggiunta dell'aspirina a basso dosaggio in pazienti diabetici che già assumono simvastatina. L'*endpoint* primario composito include: morte per cause CV, IMA non fatale, ictus non fatale e ricovero per cause CV (sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio, arteropatia periferica). È previsto un arruolamento di circa 5170 pazienti ed il raggiungimento di 515 eventi complessivi.

Lo scopo dello studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)⁸⁰ è quello di



valutare, in pazienti diabetici senza precedenti eventi aterotrombotici, se la terapia con 100 mg di aspirina sia in grado di ridurre in maniera significativa il numero di eventi CV maggiori rispetto a quella con placebo e/o un grammo di acidi grassi polinsaturi omega-3 e di quantificare gli eventi avversi, in particolare quelli emorragici. L'*endpoint* primario composito è costituito da: morte per cause CV escluso l'ictus emorragico, IMA non fatale, ictus non fatale, attacco ischemico transitorio.

Lo studio ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events)⁸¹ è un trial internazionale randomizzato, in doppio cieco con placebo, rivolto a valutare l'efficacia in prevenzione primaria e la sicurezza della terapia con 100 mg di ASA gastroprotetta in pazienti a rischio stimato di eventi CV >15% a 10 anni (pazienti di sesso maschile di età ≥50 anni e con 2-3 fattori di rischio cardiovascolare e pazienti di sesso femminile di età ≥60 anni con 3 o più fattori di rischio). Lo studio prevede il reclutamento di circa 12.000 pazienti, una durata stimata di circa cinque anni ed il raggiungimento di 1488 eventi complessivi. L'*endpoint* composito primario è rappresentato da morte per cause CV, IMA non fatale e ictus non fatale.

Il trial ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)⁸² esaminerà i benefici dell'aspirina nella riduzione di IMA, ictus, demenza e di alcuni tipi di cancro in soggetti di età superiore a 65 anni (70 anni per l'etnia caucasica) rispetto ai potenziali rischi, in particolare di sanguinamento. Lo studio determinerà inoltre il prolungamento degli anni di vita liberi da disabilità. L'*endpoint* primario è costituito da: morte per tutte le cause, demenza e disabilità fisica persistente. L'*endpoint* secondario è costituito da: eventi CV e cerebrovascolari fatali e non, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, cancro fatale e non fatale, eventi emorragici maggiori, depressione. Lo scopo di questo documento proposto dalla SIPREC e sviluppato da grandi esperti dell'argomento con equilibrio e competenza, è quello di facilitare la comprensione per il medico di un grande ed importante argomento di prevenzione, che peraltro è ancora oggi complesso e controverso, ma che rappresenterà senz'altro nei prossimi anni uno dei principali temi della prevenzione CV.

BIBLIOGRAFIA

1. La rivolta delle masse. Ortega y Gasset Josè. Edizioni SE 2001
2. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:267-315
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619
4. Mainous AG, Tanner RJ, Shorr RI, Limacher MC. Use of aspirin for primary and secondary cardiovascular disease prevention in the United States, 2011-2012. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000989
5. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet*. 2007; 369:1603-1613
6. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet*. 2010; 376:1741-1750
7. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e637S-668S
8. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2935-2959
9. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J*. 2016; 37:2315-81
10. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol*. 2009; 27:686-693
11. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med* 1988; 296:313-316
12. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-1304.
13. Primary Prevention Project Investigators. 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.
14. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135
15. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-241
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762
17. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134-2141
18. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:841-848.
19. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial. *BMJ* 2008;337:a1840.
20. Berger JS, Lala A, Krantz MG, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162:115-124
21. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-1860
22. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016; 164:804-813



23. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121:2694-2701
24. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-2122
25. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234
26. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report. *JAMA* 1992; 268:1292-1300
27. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b4531
28. Zhang C, Sun A, Zhang P et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:211-218
29. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2300-2306
30. Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, Feightner A, Beil T. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 132. AHRQ Publication No. 13-05193-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015
31. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6:519-522.
32. He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280:1930-1935
33. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307:2286-2894
34. Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: the need for change. *J Hum Hypertens*. 2008; 22:154-157
35. Bendinelli B, Masala G, Saieva C et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:275-283
36. Warren TY, Barry V, Hooker SP, et al. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42:879-885
37. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*. 2011; 104:1493-1499
38. Nelson DE, Jarman DW, Rehm J et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health*. 2013; 103:641-648
39. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009; 30:213-224
40. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; 100:611-616
41. Stringhini S, Sabia S, Shipley M et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*. 2010; 303:1159-1166
42. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A*. 2005; 68:1301-1307
43. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Circulation*. 2013; 127:1270-1275
44. Battistoni A, Mastromarino V, Volpe, M. Reducing Cardiovascular and Cancer Risk: How to Address Global Primary Prevention in Clinical Practice..*Clin Cardiol* 2015; 38:387-394
45. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin- I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352:179-184.
46. Volpe M, Azizi M, Danser AH et al. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J*. 2011; 32:19-22
47. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, et al. Improved survival outcomes with the incidental use of β -blockers among patients with nonsmall-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Ann Oncol* 2013; 24:1312-1319

48. Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9:603-621
49. Chrispin J, Martin SS, Hasan RK et al. Landmark lipid-lowering trials in the primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2013; 36:516-523
50. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT et al. Use of aspirin post diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer-specific mortality. *Eur J Cancer* 2013; 49:1049-1057
51. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2003; 348:883-890
52. Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003; 348:891-899
53. Cole BF, Logan RF, Halabi S et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:256-266
54. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011; 377:31-41
55. 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; 379:1602-1612
56. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379:1591-1601
57. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1220-1224
58. Chan AT, Cook NR. Are we ready to recommend aspirin for cancer prevention? *Lancet.* 2012; 379:1569-1571
59. van Kruijsdijk RC, Visseren FL, Ridker PM, Dorresteijn JA, Buring JE, van der Graaf Y, Cook NR. Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women. *Heart.* 2015; 101:369-376
60. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, et al. Alternate day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:77-85
61. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and metaanalysis. *Br J Cancer.* 2004; 90:93-99
62. Luo T, Yan HM, He P, et al. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:581-587
63. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003; 124:47-56
64. Wilson JC, Murray LJ, Hughes CM, et al. Non-steroidal antiinflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2013; 108:1178-1181
65. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol.* 2012; 23:1403-1415.
66. Oh SW, Myung SK, Park JY, et al. Aspirin use and risk for lung cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011; 22:2456-2465.
67. Ni X, Ma J, Zhao Y et al. Meta-analysis on the association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and ovarian cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75:26-35
68. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DSM, et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016; 164:814-25.
69. Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, Anderson ML, Whitlock EP. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 133. AHRQ Publication No. 15-05228-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015
70. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottemesch TJ, LaFrance AB, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:777-86.
71. American Gastroenterological Association. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:1082-1089



72. Mora S., Ames J. M., Manson J. E.; Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2016; 316:709-710
73. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:517-584.
74. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013; 34:3403-3411
75. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, 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; 64:319-327
76. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011;155:579-86
77. Volpe M, Abrignani MG, Borghi C et al. Italian intersocietary consensus document on aspirin therapy in primary cardiovascular prevention [article in Italian]. *G Ital Cardiol*. 2014; 15:442-451
78. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9:259-267
79. G. De Berardis, M. Sacco, V. Evangelista, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D) *Trials*,2007; 8 :21
80. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135226>
81. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00501059>
82. M. Nelson, C. Reid, L. Beilin, et al. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly: Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) *Drugs Aging*, 20 (2003), pp. 897-903



CAPITOLO 1

Inquadramento epidemiologico delle Malattie Cardiovascolari

L. Palmieri

In Italia, le malattie CV (MCV) costituiscono ancora oggi uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità. Rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (sindrome coronarica acuta, IMA ed angina pectoris) e le malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico). Chi sopravvive ad una forma acuta diventa un malato cronico con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi economici e sociali che la società deve affrontare. Le MCV, inoltre, sono fra i maggiori determinanti delle malattie legate all'invecchiamento, in particolare disabilità fisica e disturbi della capacità cognitiva.

Non è facile avere un quadro epidemiologico completo ed affidabile delle MCV nel loro complesso. Per una valutazione del loro impatto, è infatti necessario stimare non solo la quota di eventi acuti (sindromi coronariche acute, IMA e ictus) ammessi in ospedale, ma anche i deceduti di morte improvvisa che non riescono a raggiungere l'ospedale^{1,2}, e l'altrettanto importante quota, in termini di salute pubblica, composta da coloro che soffrono di una condizione cronica non necessariamente ospedalizzata. Questi ultimi casi sono identificati solo attraverso indagini specifiche³.

Inoltre, per valutare la salute delle comunità, è necessario stimare i valori medi dei fattori di rischio e le prevalenze delle condizioni a rischio con indagini ad hoc. Tutti questi dati, integrati con quelli raccolti da fonti routinarie, forniscono un quadro completo della salute CV.

MORTALITÀ

Un dato rilevante è che in poco più di 30 anni la mortalità totale si è più che dimezzata (il tasso standardizzato di mortalità totale si è ridotto del 51% tra il 1980 e il 2013) e il contributo delle MCV è stato quello che più ha influito sul trend in discesa della mortalità (nello stesso periodo la mortalità per malattie ischemiche del cuore si è ridotta del 63% e quella delle malattie cerebrovascolari del 70%).

Nonostante questo, le malattie del sistema circolatorio rimangono ancora patologie molto frequenti e sono fra le maggiori cause di morte prematura e invalidità permanente nella popolazione italiana: nel 2013 (ultimo dato ISTAT disponibile) tale mortalità rappresentava il 37% della mortalità generale (41% nelle donne e 34% negli uomini), quella per malattie ischemiche del cuore era il 12% (11% nelle donne e 13% negli uomini), la mortalità per malattie cerebrovascolari il 10% (11% nelle donne e 8% negli uomini)⁴.

Nell'interpretare questi dati non bisogna dimenticare però che dal 1980 al 2013 le codifiche dei certificati di morte sono state realizzate con tre differenti versioni della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-VIII, ICD-IX ICD-X); nel passaggio dall'ICD-IX all'ICD-X, le MCV sono state descritte in modo più specifico utilizzando più codici alfanumerici e più definizioni, ma non sempre si ritrovava piena corrispondenza con i codici della classificazione precedente; inoltre sono cambiati i criteri diagnostici delle patologie.



OSPEDALIZZAZIONE

Grandi differenze sono oggi rilevate nell'ospedalizzazione per le MCV; oltre la metà dei ricoveri per MCV non è dovuto a sindrome coronarica acuta o IMA o ictus, ma a scompenso cardiaco e aritmie che rappresentano evoluzione delle forme acute e subacute di ischemia miocardica (5). Anche per i tassi di ospedalizzazione (numero di dimissioni ospedaliere in regime di Ricovero Ordinario su popolazione adulta ed anziana ≥ 25 anni residente per 100.000) si osserva un trend in discesa dei ricoveri; in particolare, tra il 2011 ed il 2015, per le malattie ischemiche del cuore si registra una diminuzione dei tassi di ospedalizzazione del 16,4% nelle donne e del 12,7% negli uomini, e, per quelle cerebrovascolari, una diminuzione dei tassi di ospedalizzazione dell'11,0% negli uomini e dell'11,8% nelle donne⁶.

INCIDENZA

Qualsiasi indicatore che si basi solo sui ricoveri o solo sulla mortalità risulta incompleto, anche se fondamentale e necessario. Lo studio MONICA-WHO (MONItoring of Cardiovascular disease), che si è svolto tra gli anni Ottanta e Novanta in 37 centri di 21 Paesi tenendo sotto osservazione circa 10 milioni di persone di età 35-64 anni per un periodo di 10 anni e classificando con criteri diagnostici standardizzati oltre 166 mila eventi coronarici acuti, ha evidenziato che di tutti gli eventi registrati, circa un terzo sono fatali¹. Dei soggetti che subiscono un evento fatale, il 40% muore subito dopo l'inizio dei sintomi e prima di arrivare in ospedale; questo dato sulla letalità extraospedaliera è stato confermato anche recentemente (31%)².

L'incidenza, espressione del primo evento in persone esenti da malattia, è stata stimata attraverso le coorti del Progetto CUORE seguite longitudinalmente.

L'incidenza delle malattie coronariche, aggiustata per età e relativa alla popolazione adulta di età 35-69 anni, è pari a 37,1 per 10.000 persone-anno (59,0 negli uomini e 15,3 nelle donne)⁷; l'incidenza per ictus, aggiustata per età e sesso, sempre nella popolazione adulta di età 35-69 anni, è pari a 17,1 per 10.000 persone-anno (23,5 negli uomini e 12,7 nelle donne)⁸.

ATTACK RATE E LETALITÀ

Il Tasso di Attacco include sia i nuovi casi di malattia, sia le recidive (cioè soggetti sopravvissuti a un episodio di malattia che ne subiscono un altro); esso deriva dal Registro nazionale delle MCV che sorveglia una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni. Le aree sono: Brianza, Veneto, Friuli, Modena, Firenze, Roma, Napoli e Caltanissetta. La raccolta nella numerosità degli eventi è stata realizzata attraverso l'utilizzo di due fonti di informazione: i certificati di morte e le schede di dimissione ospedaliera. Dall'insieme di questi dati appaiati, grazie al controllo della durata della degenza e alla validazione di un campione rappresentativo, è possibile produrre stime attendibili dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari sia a livello nazionale che per Nord, Centro e Sud-Isole⁹. Nel biennio 1998-99, per gli eventi coronarici il tasso di attacco totale (eventi fatali e non fatali) standardizzato per età con la Popolazione Europea Standard nelle donne (7,7/10.000) risultava essere circa un quarto di quello degli uomini (30,4/10.000); 5 anni dopo, nel 2003 esso si è ridotto leggermente a 7,4/10.000 nelle donne e 29,4/10.000 negli uomini. Anche la letalità degli eventi coronarici maggiori (eventi fatali sul totale) si riduce in 5 anni da 34,6% a 23,4% nelle donne e da 26,0% a 23,4% negli uomini. Nelle donne i tassi di attacco degli eventi coronarici non fatali sono circa una volta e mezza quelli degli eventi fatali (4,7/10.000 vs 3,2/10.000), negli uomini circa il doppio (20,5/10.000 vs 10,0/10.000)¹⁰.

Per gli eventi cerebrovascolari il tasso di attacco totale nelle donne (12,5/10.000) è risultato essere circa la metà di quello degli uomini (21,9/10.000); nel 2003 esso si è ridotto a 11,3/10.000 nelle donne e 20,7/10.000 negli uomini; la letalità invece è aumentata leggermente in 5 anni da

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA: un nuovo obiettivo dopo 120 anni?

17,1% a 18,9% nelle donne e da 14,5% a 15,3% negli uomini. Nelle donne i tassi di attacco degli eventi cerebrovascolari non fatali sono stati circa 4 volte quelli degli eventi fatali (10,1/10.000 vs 2,3/10.000), negli uomini addirittura 5 volte (18,3/10.000 vs 3,6/10.000)¹¹.

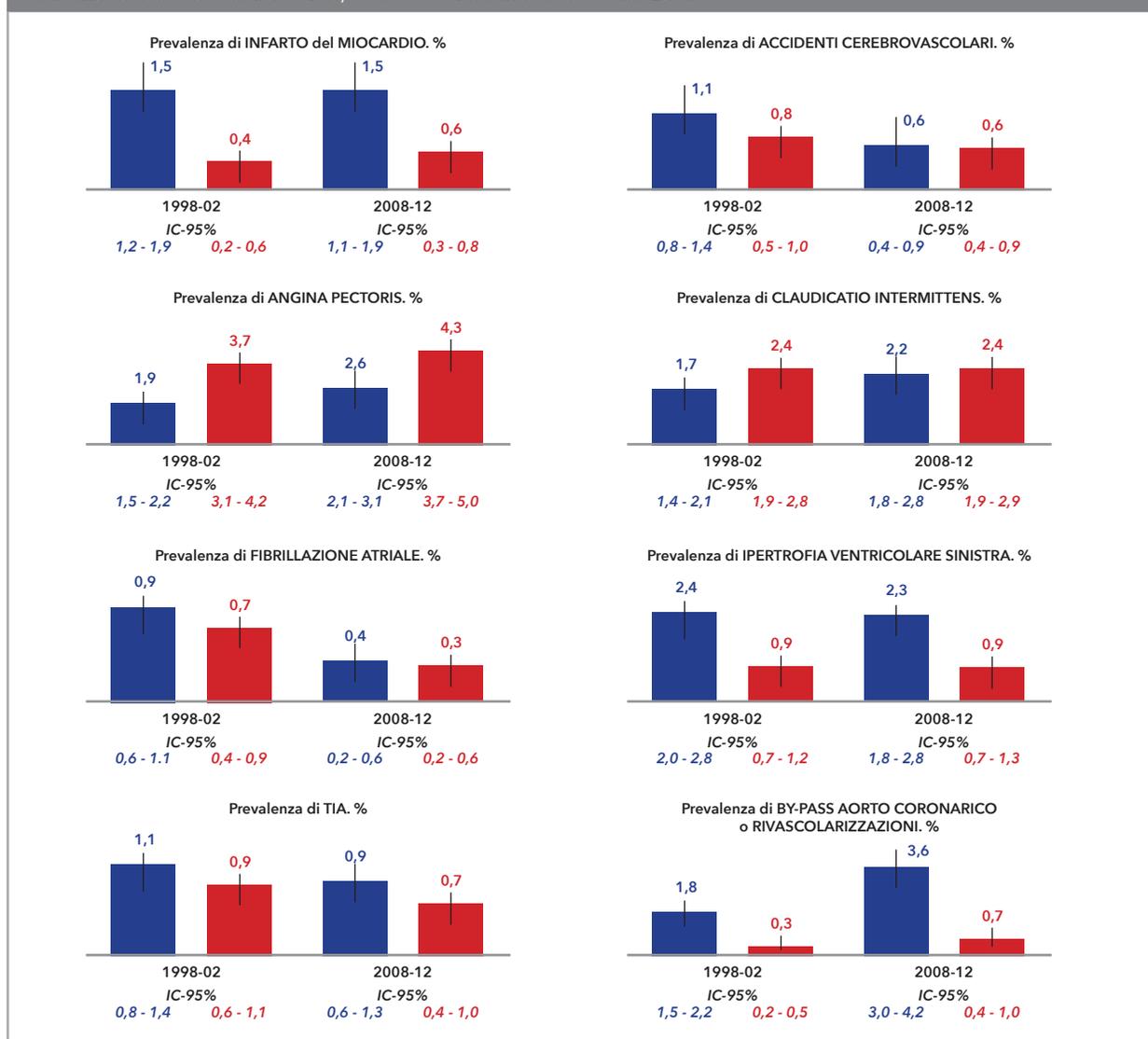
I tassi di attacco sia coronarici che cerebrovascolari seguono un andamento che cresce con l'avanzare dell'età in entrambi i sessi. Confrontando i tassi degli eventi totali (fatali e non fatali) coronarici e cerebrovascolari, emerge che negli uomini, nelle fasce di età più giovani (35-64 anni), prevalgono gli eventi coronarici, mentre, nella fascia di età più elevata (65-74 anni), prevalgono gli eventi cerebrovascolari; nelle donne gli eventi cerebrovascolari sono più frequenti rispetto a quelli coronarici.

PREVALENZA DELLE MALATTIE

Dati relativi alla prevalenza, frequenza delle MCV nella popolazione adulta italiana, sono ricavabili dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (OEC/HES) realizzato attraverso due ampie indagini condotte a 10 anni di distanza nei quadrienni 1998-2002 e 2008-2012 dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Fondazione "per il Tuo cuore"/Heart

Figura 1 | Malattie Cardiovascolari in Italia: confronto tra 1998-02 e 2008-12; età 35-74 anni¹².

TIA: attacchi ischemici transitori; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%.





Care Foundation¹² (Figura 1).

I dati sono stati raccolti attraverso un esame accurato in campioni di popolazione residente raccogliendo la storia clinica attraverso questionari standardizzati¹³ e registrando un ECG, letto secondo il Codice Minnesota¹⁴.

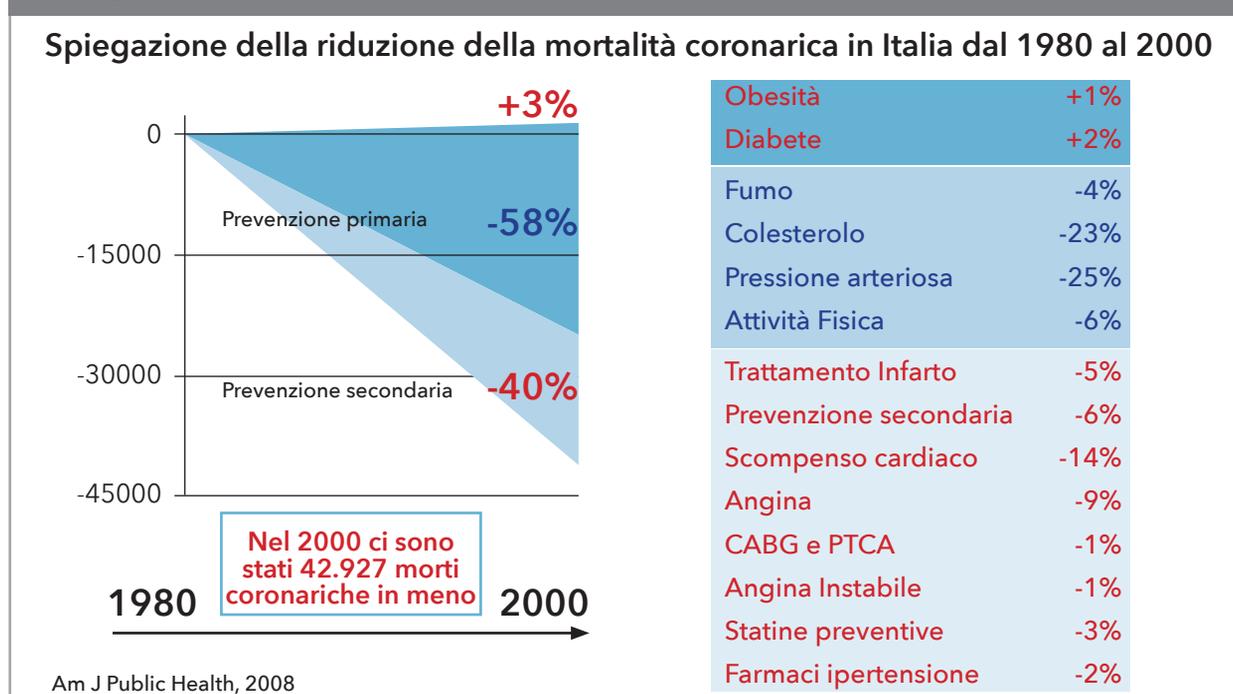
La prevalenza delle MCV (IMA, accidenti cerebrovascolari, angina pectoris, claudicatio intermittens, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, interventi di rivascolarizzazione e by-pass aorto-coronarico) è confrontabile nei dati raccolti tra il 1998 e il 2002 e fra il 2008 e il 2012 limitatamente alla fascia di età comune (35-74 anni). Nel decennio considerato non ci sono variazioni statisticamente significative, se si esclude negli uomini la riduzione della prevalenza della fibrillazione atriale (da 0,9% a 0,4%) e l'aumento degli interventi di bypass aorto-coronarico o rivascolarizzazioni che raddoppiano (da 1,8% a 3,6%)¹².

VALORI MEDI DEI FATTORI DI RISCHIO E PREVALENZA DELLE CONDIZIONI A RISCHIO E STILI DI VITA

Il progredire delle conoscenze di base sui meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche, unitamente allo sviluppo dell'epidemiologia cardio-cerebrovascolare, ha permesso di identificare condizioni di rischio e determinanti di questa patologia. Purtroppo una trattazione completa non qui è possibile, pertanto ci limiteremo ai classici fattori di rischio: pressione arteriosa, assetto lipidico, diabete, obesità ed abitudine al fumo.

Nonostante la frequenza, le malattie cardiovascolari sono per la gran parte prevenibili attraverso l'adozione di sani comportamenti legati allo stile di vita, in particolare attraverso l'adozione di una sana alimentazione, attività fisica regolare, abolizione del fumo di tabacco e riduzione del consumo di alcol; queste abitudini aiutano a ridurre e/o a mantenere la pressione arteriosa, la colesterolemia, la glicemia a digiuno e l'indice di massa corporea a livelli favorevoli. Così, parallelamente al crescere delle possibilità di trattamento medico e chirurgico della malattia già conclamata, si è venuta affermando la consapevolezza dell'importanza di interventi di tipo preventivo sugli stili di vita, al fine di impedire o ritardare l'insorgenza della malattia stessa. I dati derivano dalle due indagini trasversali dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/

Figura 2| Spiegazione della riduzione della mortalità coronarica in Italia dal 1980 al 2000¹⁸



ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA: un nuovo obiettivo dopo 120 anni?

Health Examination Survey condotte tra il 1998-02 ed il 2008-12 (Figura 2).

Nella popolazione 35-74 anni il valore medio della pressione arteriosa sistolica si è abbassato sia negli uomini (da 135 mmHg a 132 mmHg) che nelle donne (da 132 mmHg a 127 mmHg), mentre quello della diastolica è sceso solo nelle donne in modo significativo (da 82 mmHg

Tabella 1 | Fattori di rischio cardiovascolare in Italia: confronto tra 1998-02 e 2008-12; età 35-74 anni¹²

	OEC 1998-2002								OEC 2008-2012							
	UOMINI				DONNE				UOMINI				DONNE			
	media	dev st	IC 95%		media	dev st	IC 95%		media	dev st	IC 95%		media	dev st	IC 95%	
Età (anni)	52,4	2,9	52,3	52,5	53,2	2,9	53,1	53,3	52,4	2,9	52,3	52,5	53,0	2,9	52,9	53,1
PAS (mmHg)	135,4	17,5	135,0	136,0	132,1	17,7	132,0	133,0	132,4	15,9	132,0	133,0	126,8	16,4	126,0	127,0
PAD (mmHg)	85,7	10,4	85,4	86,0	82,0	10,0	81,7	82,3	84,5	10,0	84,2	84,8	78,9	9,4	78,3	79,5
Col. HDL (mg/dl)	49,5	13,4	49,1	49,9	58,5	15,2	58,1	58,9	50,7	12,4	50,3	51,1	62,3	14,8	61,3	63,3
Col. Totale (mg/dl)	204,8	41,8	204,0	206,0	207,0	42,6	206,0	208,0	211,1	42,9	210,0	212,0	216,7	42,1	215,0	218,0
Col. LDL (mg/dl)	127,6	36,2	127,0	129,0	126,1	36,6	125,0	127,0	133,5	37,1	132,0	135,0	133,7	36,5	133,0	135,0
Glicemia (mg/dl)	100,8	28,4	100,0	102,0	93,6	26,6	92,8	94,4	100,9	22,6	100,0	102,0	93,6	21,2	92,2	95,0
IMC (kg/m ²)	26,8	3,8	26,7	26,9	26,4	4,9	26,3	26,6	27,6	4,2	27,5	27,7	26,9	5,4	26,7	27,1

	UOMINI			DONNE			UOMINI			DONNE		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
Fumatori correnti	32,3	30,9	33,6	22,5	21,3	23,6	23,8	22,5	25,1	20,1	18,9	21,4
Diabete	11,4	10,5	12,3	7,8	7,0	8,5	11,2	10,2	12,1	7,6	6,7	8,4
Iperensione	52,2	50,8	53,6	44,3	44,3	45,7	51,0	49,5	52,6	37,2	35,7	38,7
Ipercolesterolemia	20,8	19,6	21,9	24,6	24,6	25,8	34,3	32,8	35,8	36,6	35,1	38,2
Obesità	17,5	16,4	18,6	22,0	22,0	23,1	24,5	23,2	25,8	24,9	23,5	26,2

PAS: Pressione arteriosa sistolica
PAD: Pressione arteriosa diastolica
IMC: Indice di Massa Corporea
IC 95%: Intervallo di Confidenza al 95%
Diabete: glicemia ≥ 126 mg/dl o in trattamento specifico

Iperensione: pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg o in trattamento specifico
Piercolesterolemia: colesterolemia totale ≥ 240 o in trattamento specifico
Obesità: indice di massa corporea ≥ 30 Kg/m²

a 79 mmHg) (Tabella 1). Da notare che anche nelle persone che non sono sotto trattamento medico specifico, la pressione sistolica media si riduce di 3 mmHg negli uomini e di 4 mmHg nelle donne, la diastolica di 1 mmHg negli uomini e 3 mmHg nelle donne¹⁵. Le persone esaminate sono state suddivise in ipertesi e normotesi in base ai valori di pressione arteriosa riscontrati e all'eventuale trattamento farmacologico (ipertesi: valori ≥ 140 o ≥ 90 mmHg o in trattamento antipertensivo). La prevalenza di ipertensione arteriosa si è ridotta solo nelle donne (da 44% a 37%) in modo statisticamente significativo; negli uomini la riduzione è stata minima (da 52% a 51%) (Tabella 1). Gli ipertesi così definiti sono stati quindi suddivisi in coloro che non erano consapevoli di esserlo (persone a cui non era mai stato detto da un medico o da un altro operatore sanitario che avevano la pressione elevata), in non trattati, in trattati ma non adeguatamente (pressione sistolica ≥ 140 mmHg o pressione diastolica ≥ 90 mmHg), e in trattati adeguatamente (pressione sistolica < 140 mmHg e pressione diastolica < 90 mmHg). Si è ridotta la prevalenza di ipertesi non consapevoli (da 51% a 40% negli uomini e da 40% a 35% nelle donne) ed è raddoppiata quella degli ipertesi consapevoli trattati adeguatamente (da 7% a 16% negli uomini e da 12% a 26% nelle donne)¹².

Nella indagine 2008-12 la prevalenza di ipercolesterolemia (valori ≥ 240 mg/dl, determinata



su siero a digiuno da 12 ore in un unico laboratorio, o con valore inferiore ma in terapia specifica) si attestava intorno al 34% negli uomini e al 37% nelle donne con un incremento percentuale rispetto alla precedente indagine del 1998-02 del 39% per gli uomini e del 33% per le donne (nel 1998-02 la prevalenza era del 21%, negli uomini e del 25% nelle donne) (Tabella 1). La colesterolemia-LDL è stata calcolata applicando la formula di Friedewald, escludendo le persone con trigliceridemia >400 mg/dl; il 26% degli uomini e il 27% delle donne ha evidenziato un valore ≥ 155 mg/dl. Delle persone risultate con dislipidemia, circa il 40% non sapeva di esserlo, e una quota superiore al 35%, pur sapendolo, non seguiva né dieta né terapia specifica adeguata¹⁶. Le persone che seguivano terapia ipolipemizzante presentavano consumi alimentari che poco si discostavano dalla popolazione generale nonostante le raccomandazioni delle Linee-Guida ESC/EAS (11,8% di grassi saturi, 328 mg di colesterolo alimentare al giorno, a fronte di un consumo giornaliero che non dovrebbe superare il 7% di grassi saturi e 300 mg di colesterolo alimentare)¹⁷.

I valori medi della glicemia sono rimasti invariati, 101 mg/dl negli uomini e 94 mg/dl nelle donne sia nell'indagine 1998-02 che in quella del 2008-12, così come la prevalenza di diabete, 11% negli uomini e 8% nelle donne, sempre maggiore negli uomini (Tabella 1). Lo stato del controllo del diabete ha avuto un lieve miglioramento, rimane comunque più adeguato nelle donne. La sindrome metabolica si è ridotta in entrambi i generi: dal 29% a 24% negli uomini e dal 30% al 19% nelle donne¹².

Il valore medio dell'indice di massa corporea è aumentato in entrambi i generi passando da 27 a 28 kg/m² negli uomini e da 26 a 27 kg/m² nelle donne. La prevalenza di obesità è aumentata sia negli uomini che nelle donne: dal 18% al 25% negli uomini e dal 22% al 25% nelle donne; l'obesità sommata al sovrappeso arriva ad interessare oltre il 70% della popolazione di questa fascia di età.

CONCLUSIONI

Dalla mole di dati raccolti in questi anni attraverso le coorti di popolazione seguite longitudinalmente che hanno dato luogo alla predizione del rischio italiano, i registri degli eventi cardio e cerebrovascolari, le "health examination survey" nazionali, i dati routinari relativi alla mortalità ed alle schede di dimissione ospedaliera, i dati sui trattamenti farmacologici e chirurgici, gli studi sulla compliance dei trattamenti e sui rischi relativi dei diversi fattori di rischio derivati dalla bibliografia nazionale ed internazionale, è stato possibile spiegare per la popolazione italiana di età 25-84 anni, quanta parte della riduzione degli eventi fatali di cardiopatia coronarica registrata nei 20 anni tra il 1980 ed il 2000 fosse da attribuire alle azioni di prevenzione primaria sui fattori di rischio nella popolazione, basate principalmente sugli stili di vita (alimentazione, attività fisica, abitudine al fumo), e quanta parte fosse dovuta al complessivo utilizzo dei farmaci e dei trattamenti chirurgici (by-pass aorto-coronarico e angioplastica) in fase acuta, in prevenzione primaria e secondaria. In particolare, a fronte di 42.927 decessi in meno registrati tra il 1980 ed il 2000 per malattia coronarica, ben il 58% è stato attribuito ai benefici derivati dalla riduzione dei principali fattori di rischio nella popolazione, effetto ridotto di un 3% dovuto all'incremento del diabete e dell'obesità, mentre il 40% è derivato dai benefici ottenuti dal complesso dei trattamenti farmacologici e chirurgici¹⁸ (Figura 2). Questi risultati enfatizzano l'importanza di una strategia complessiva che da un lato promuova attivamente un'azione di prevenzione primaria di popolazione sulle malattie cardiovascolari perseguendo la riduzione dei principali fattori di rischio attraverso l'adozione di stili di vita salutari, e dall'altra massimizzi la copertura della popolazione con trattamenti farmacologici e chirurgici efficaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Tunstall-Pedoe H, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1.547-57.
2. Picciotto S et al. Associations of area based deprivation status and individual educational attainment with incidence, treatment, and prognosis of first coronary event in Rome, Italy. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 37-43.
3. Ducimetière P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J; PRIME Study Group. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30(5):1057-62.
4. <https://metaframe.iss.it/Citrix/XenApp/auth/login.aspx>
5. Giampaoli S, Palmieri L, Ciccarelli P, Donfrancesco C, Zatonski W. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Ischaemic Heart Disease and Stroke. In MAJOR AND CHRONIC DISEASES REPORT 2007 by the Task Force on Major and Chronic Diseases of DG SANCO's Health Information Strand; Luxembourg: European Commission 2008, pp.305; ISBN 92-79-08896-4. Disponibile sul sito: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/mcd_report_en.pdf.
6. Rapporto Osservasalute 2016 (In pubblicazione)
7. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, Trojani M, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Chiodini P, Sega R, and Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2006; 13(4): 562-570
8. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Chiodini P, Pilotto L, Donfrancesco C, Cesana G, Sega R and Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on twelve Italian population samples. *American Journal of Epidemiology*, 2006; 163(10): 893-902;
9. Palmieri L, Dima F, Bolognesi L, Sarman S, Lo Noce C, Chiodini P, Naldoni P, Ferrario M, Vanuzzo D, Vancheri F, Giampaoli S e il Gruppo di Ricerca Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori. Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Rapporti ISTISAN 2003, 03/35, 151 p;
10. Gruppo di Ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari. Registro nazionale italiano degli eventi coronarici maggiori: tassi di attacco e letalità nelle diverse aree del paese. *Italian Heart Journal Suppl* 2005; 6 (10): 667-673;
11. Palmieri L, Barchielli A, Cesana GC, de Campora E, Goldoni CA, Spolaore P, Uguccioni M, Vancheri F, Vanuzzo D, Ciccarelli P, and Giampaoli S on behalf of the Research Group of the Project Italian National Register of Coronary and Cerebrovascular Events. The Italian Register of Cardiovascular Disease: attack rates and case fatality for cerebrovascular events. *Cerebrovasc Dis* 2007; Vol.24, No.6: 530-539 (DOI: 10.1159/000110423);
12. Giampaoli S, Vanuzzo D, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. La salute cardiovascolare degli italiani, 3° Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, Edizione 2014; *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014; 15 (4 Suppl 1): 7S-31S;
13. Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Reddy KS. *Cardiovascular Survey Methods*. Geneva:WHO, 2004;
14. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings-Standards for procedures for measurement and classification*. John Wright-PSG Inc 1982, Littleton, Massachusetts (US);
15. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L and Vanuzzo D on behalf of The Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015; Vol. 22(2S): 9-37;
16. Gulizia MM et al. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia *G Ital Cardiol* 2016; 17(6 Suppl. 1): 3S-57S;
17. Giampaoli S. Le abitudini alimentari degli italiani. Simposio Congiunto ANMCO-Istituto Superiore di Sanità (ISS): Le abitudini degli italiani sono ancora favorevoli ai fini della prevenzione delle malattie cardiovascolari?. XLVI Congresso Nazionale dell'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri di Cardiologia (ANMCO). Milano, 4-6 giugno 2015
18. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health*. 2010 Apr;100(4):684-92. doi: 10.2105/AJPH.2008.147173. Epub 2009 Jul 16.



CAPITOLO 2

Il Territorio e la prevenzione primaria. Opportunità ed appropriatezza degli interventi terapeutici nella Medicina Generale

Prof. Augusto Zaninelli

INTRODUZIONE

Il riordino del settore delle Cure Primarie e dell'assistenza sanitaria sul territorio prevede, nell'immediato futuro, la condivisione di un modello multiprofessionale funzionale all'erogazione del servizio assistenziale attraverso la realizzazione e il consolidamento del cosiddetto "Team delle Cure Primarie", una équipe multidisciplinare territoriale inclusa l'integrazione, anche solo funzionale, con gli operatori del Servizio Sociale e del Dipartimento Sociosanitario. I Medici di Medicina Generale (MMG), principali protagonisti dell'erogazione dell'assistenza sul territorio, sono chiamati a sviluppare maggiormente i modelli di associazionismo individuando contemporaneamente le modalità che, pur confermando il sistema di fiducia e di scelta esistente tra MMG e Paziente, permettano di garantire a questo ultimo un servizio sostenibile, in una fascia oraria compresa fra le 8 del mattino e le 24, senza indurre accessi inappropriati al pronto soccorso o ad altri punti della rete di emergenza, verificando, in un prossimo futuro, la possibilità di individuare, strutture multiprofessionali o multidisciplinari deputate alla presa in carico, anche in un setting degenziale, di condizioni di fragilità e complessità assistenziale collegate alla cronicità ed alla risoluzione di problematiche socio-sanitarie post-acuzie. La Medicina del Territorio, poi, non è solo costituita dai Medici di Famiglia, ma anche da Professionisti appartenenti ai dipartimenti sanitari territoriali o al distretto e Professionisti appartenenti ad altri dipartimenti ospedalieri e del sistema sociale comunale.

È evidente, però, che dove si parli di prevenzione primaria, le figure professionali interessate sono principalmente il Medico di Medicina Generale, l'Infermiere di Famiglia, il Medico dello Sport e il Medico del Lavoro. In ogni caso, per i MMG, radicati nel territorio e funzionalmente collegati con la rete assistenziale, risulta determinante la adozione di procedure e protocolli condivisi. I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) condivisi fra Medici e Infermieri del Territorio e Specialisti, sia ambulatoriali, sia ospedalieri, sono i modelli che permettono la presa in carico integrata e garantiscono la continuità assistenziale fra l'ospedale ed il territorio attraverso la definizione delle modalità di partecipazione dei vari attori. Anche la prevenzione primaria, pur partendo da modelli di approccio personalizzato deve seguire comunque un percorso predefinito, in modo da essere efficace, efficiente e sostenibile.

DEFINIZIONE ED OBIETTIVI

L'assistenza primaria è il complesso delle attività e delle prestazioni sanitarie e sociosanitarie dirette alla prevenzione, al trattamento delle malattie e degli incidenti di più larga diffusione e di minore gravità e delle malattie e disabilità ad andamento cronico, quando non necessitano di prestazioni specialistiche di particolare complessità clinica e tecnologica¹.

In questo ambito si colloca l'attività del MMG inerente la prevenzione. È inutile sottolineare l'importanza delle malattie cardiache e vascolari cerebrali come principale causa di mortalità e

disabilità, per cui obiettivo della prevenzione cardio e cerebrovascolare è quello di determinare, in soggetti sani, il rischio cardiovascolare globale assoluto consentendo di calcolare la probabilità di essere colpiti da un evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi 10 anni conoscendo il valore dei vari fattori di rischio come: familiarità, genere, età, presenza di diabete mellito, abitudine al fumo, pressione arteriosa, colesterolemia totale e frazionata, trigliceridemia, uricemia, funzione renale, danno d'organo asintomatico.

LA PREVENZIONE PRIMARIA NEL TERRITORIO

L'assistenza primaria, costituisce non solo un'area di offerta di servizi sanitari e sociosanitari, ma un vero e proprio sistema organizzativo. Essa, infatti, è caratterizzata dall'offerta di interventi di primo livello, da una fase di primo contatto, da azioni di promozione della salute, prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione, counselling, rivolte a patologie acute a bassa complessità specialistica e tecnologica, a patologie croniche e a condizioni di fragilità e/o non autosufficienza, in varie sedi di trattamento (es. domicilio, residenze, ambulatorio). Tale livello di assistenza si occupa, inoltre, della presa in carico, dell'indirizzo unitario tra livelli assistenziali diversi e della garanzia della continuità assistenziale².

Nel sistema della medicina del territorio sono valorizzate, quindi, dimensioni organizzative quali: le strategie di indirizzo, la managerialità per la promozione dell'integrazione tra servizi appartenenti anche a diversi settori (ad esempio sociale e sanitario), la governance degli operatori e l'autodeterminazione di assistiti e "caregiver".

All'interno della medicina del territorio si repertano elementi che caratterizzano situazioni di complessità e, cioè, la numerosità degli attori in gioco, l'eterogeneità tra le variabili in esame, la mutevolezza delle situazioni.

Rivestono particolare rilievo:

- la variabilità individuale, clinica e sociale, del bisogno di salute;
- la multipatologia;
- la multiprofessionalità;
- la multisetorialità;
- la diversa natura giuridica dei soggetti erogatori;
- la molteplicità dei livelli su cui si basano le decisioni dal punto di vista istituzionale;
- le diverse forme di finanziamento;
- la rapida evoluzione nel tempo degli stessi elementi.

A tal proposito la medicina territoriale può essere considerata come un sistema adattativo complesso, ossia "un insieme di attori autonomi nella loro attività in modo da non essere sempre totalmente prevedibili e le cui azioni sono interconnesse e tali da influenzarsi a vicenda".³

Il modello organizzativo della medicina territoriale, inoltre, permette di identificare quattro diverse tipologie di assistito:

- Persona sana o apparentemente sana;
- Paziente non classificato;
- Paziente cronico;
- Paziente non autosufficiente e/o fragile.

Naturalmente, i percorsi di prevenzione primaria si dedicano alle prime due categorie.

È definita "Persona sana o apparentemente sana" il soggetto sul quale si può intervenire a scopo preventivo, basando l'approccio sull'educazione alla salute, sulla partecipazione strutturata a programmi di prevenzione attiva. Il "Paziente non classificato" è quel soggetto al primo contatto con il sistema sanitario, in regime di elezione od urgenza per situazioni "non complesse" dal punto di vista specialistico e/o tecnologico, ma anch'esso eligibile per l'inclusione nei programmi di prevenzione.



I metodi usati sono sostanzialmente tre:

- La medicina d'attesa
- La medicina d'opportunità
- La medicina d'iniziativa.

Per medicina di attesa si intende rispondere alle attese e quindi alle aspettative del Paziente. In questo caso la prevenzione primaria si esplicita in un modo più diretto in quanto è il Paziente che viene in studio dal Medico di Medicina Generale con la consapevolezza di valutare il proprio stato di salute ai fini della prevenzione cardio e cerebro vascolare, ad esempio dopo aver constatato di avere valori pressori elevati oppure dislipidemia.

Con la medicina di opportunità, invece, si approfitta del fatto che un Paziente sia in studio per un qualunque motivo per affrontare il discorso della prevenzione ed eventualmente iniziare un percorso di approfondimento diagnostico per la valutazione migliore dei fattori di rischio e una adeguata loro stratificazione.

Infine, con la medicina di iniziativa, detta anche medicina "anticipatoria", si tende invece a chiamare ad una visita di medicina preventiva coloro che per svariati motivi non vengono mai in studio. È evidente come questa ultima metodologia richieda una organizzazione personale, di studio e di distretto sociosanitario più complessa e adeguata.

Infatti, con riferimento alla relazione tra elementi caratterizzanti la funzione di coordinamento/integrazione per specifiche popolazioni "target" del sistema territoriale, i risultati clinici ottenuti e, quando riportato, anche i costi sostenuti, sono stati rinvenuti 1093 titoli ed abstract, dei quali 111 sono stati inseriti in una revisione sistematica, perché rispondenti ai criteri di inclusione e di esclusione definiti per l'analisi⁴.

Dei 111 articoli selezionati il 72% (95% IC 0.63, 0.80) presenta evidenza significativa in merito al miglioramento dei risultati clinici associato alla presenza della funzione di coordinamento/integrazione nei macro bersagli del territorio, inclusa la prevenzione primaria. Nella revisione è emersa anche una differenza significativa tra la condizione di efficienza e quella di inefficienza [0.88 (95% IC 0.70, 0.96) vs 0.12 (95% IC 0.04, 0.30)], associate alla presenza della funzione di coordinamento/integrazione. In merito al secondo obiettivo, ossia individuare e studiare modelli concettuali in grado di favorire l'integrazione interdisciplinare nell'ambito dell'assistenza primaria, gli Autori affermano che il funzionamento di un sistema sanitario necessita di collaborazioni multidisciplinari e multiprofessionali, per soddisfare il fabbisogno di integrazione rappresentato.

Questo modello organizzativo è realizzabile tramite l'attivazione di reti e percorsi di assistenza, nel rispetto di un equilibrio tra principi universali di identificazione e attuazione del processo organizzativo di presa in carico da parte del sistema di regolamentazione, nonché di gestione attiva della continuità assistenziale, e l'azione di risorse e competenze integrate a livello locale.

ASPIRINA E PREVENZIONE PRIMARIA NEL TERRITORIO

Il setting della Medicina Generale Italiana è stato protagonista, all'inizio degli anni duemila, di una ricerca a suo modo rivoluzionaria. Lo studio Primary Prevention Project (PPP), infatti, fu il primo effettuato nel nostro Paese, in deroga ad una disposizione di legge che allora vietava ai Medici del Territorio, di partecipare, in qualità di sperimentatori, a ricerche clinico-farmacologiche.

Lo studio PPP, come ricordato nell'introduzione, vide il coinvolgimento di Medici di Medicina Generale per valutare l'effetto dell'aspirina e della vitamina E nella prevenzione primaria in soggetti con almeno un fattore di rischio CV. Anche se lo studio non può essere considerato esente da critiche metodologiche, i risultati indicarono che la vitamina E non era efficace nella prevenzione dell'ictus (RR 1,24; IC95 0,66-2,31), mentre l'aspirina riduceva gli eventi CV totali

(RR 0,77; IC95 0,62-0,95) e sembrava ridurre il rischio totale di ictus, sia pure in modo non significativo (RR 0,67; IC95 0,36-1,27)⁵.

Successivamente, altri studi sono stati prodotti per la valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'uso di aspirina nella prevenzione primaria. Tali studi, come ricordato, sono stati spesso difficili da condurre, in quanto l'arruolamento persone a basso rischio, comporta necessariamente un tempo molto lungo per una dimostrazione convincente e statisticamente importante degli effetti dell'aspirina sugli eventi, ischemici ed emorragici, fatali e non.

Inoltre, come ricordato nell'introduzione, a partire dal sorprendente contributo di Peter Rothwell (7) è ormai preso in alta considerazione il fatto che la terapia in prevenzione primaria con aspirina a basse dosi possa contribuire a ridurre la mortalità per tutte le cause anche attraverso la postulata riduzione della mortalità per cancro.

Per questo motivo e per la sempre maggiore robusta evidenza di dati a favore di un intervento con possibile e plausibile ricaduta sulla prevenzione oncologica, le linee guida ISO-SPREAD (8), nella loro più recente edizione, nel capitolo della prevenzione primaria, tra le prime linee guida in Europa, raccomandano nella valutazione del rischio globale cardio e cerebro vascolare, laddove si possa valutare una condizione di rischio intermedio, in aggiunta alle variabili sopra riferite anche la possibilità di produrre un'efficacia prevenzione nella comparsa di neoplasie.

Il testo ufficiale della relativa raccomandazione è il seguente:

Raccomandazione 7.14.b Forte a favore

L'uso di ASA 100 mg al giorno per la prevenzione primaria di eventi CV è raccomandato per i soggetti con rischio stimato a 10 anni di eventi cardiovascolari superiore a 10%, nei quali il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento, tenendo anche conto dei possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo sullo sviluppo di neoplasie.

CONCLUSIONI

L'efficacia preventiva di aspirina a bassa dose nel paziente con pregresso evento vascolare maggiore o malattia aterosclerotica è indubbia, mentre in prevenzione primaria è più dibattuta a causa di recenti studi sottodimensionati in pazienti a profilo di rischio molto basso. Tuttavia, alcune importanti metanalisi confermano la riduzione significativa dei principali endpoint vascolari e una piccola, ma importante riduzione della mortalità per tutte le cause. Le linee guida sono in generale favorevoli alla prevenzione con aspirina in prevenzione primaria, a partire da diversi livelli di rischio CV (soprattutto nel soggetto a rischio elevato), anche se recenti evidenze relative ad un importante effetto protettivo sull'incidenza e mortalità per cancro, anche nel paziente con metastasi, inducono a considerare l'effetto protettivo sulle neoplasie, nel momento in cui si valuta il bilancio rischio/beneficio nel singolo paziente CV.

In questa visione, il ruolo del Medico di Medicina Generale e della medicina del Territorio dovrebbe essere cruciale. Infatti, il Medico di Medicina Generale dovrebbe farsi tenutario della storia clinica globale del singolo paziente, del suo rischio CV e globale arrivando a considerare finanche la sua storia familiare.

Pertanto, lo sviluppo di questo nuovo paradigma di prevenzione primaria CV e neoplastica globale conferma, ed anzi incrementa, la centralità dell'attività del Medico di Medicina Generale anche nell'ottica di un attento follow up a lungo termine dei pazienti in terapia con aspirina.



BIBLIOGRAFIA

1. Guzzanti E, Longhi T, 1985: Medicina di base e medicina ospedaliera. Federazione Medica; 9:1005-1011 (editoriale)
2. Damiani G, Colosimo SC, Cosentino M, Ricciardi W. Assistenza Primaria e Distretto, dallo sviluppo di modelli al modello di sviluppo. Spunti di riflessione per una Vision Sostenibile. In: Atti del 8° Congresso Nazionale CARD "La qualità del sistema di assistenza territoriale e il valore delle relazioni per un distretto con-vincente". Padova, 16-17-18 settembre 2010; 135-147
3. Plsek PE, Greenhalgh T. Complexity science: the challenge of complexity in health care. *BMJ*. 323 (7313): 625-8; Sep 15 2001
4. D'Amour D, Goulet L, Labadie JF, San Martin-Rodriguez L, Pineault R. A model and typology of collaboration between professionals in health care organizations. *BMC Health Serv Res*. 2008 Sep 21; 8:188
5. 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
6. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):621-9. Epub 2011 May 17.
7. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011, 377 (9759): 31-41
8. Gensini GF, Carolei A, Zaninelli A (Editors): Ictus Cerebrale - linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 21 luglio 2016. <http://www.iso-spread.it/index.php?azione=capitoli#end>

CAPITOLO 3

Meccanismi d'azione dell'acido acetilsalicilico e inibizione della funzione piastrinica

Prof. Carlo Patrono

La somministrazione dell'aspirina è in grado di produrre molteplici effetti farmacologici, in funzione della dose e dell'intervallo posologico. Questi includono: una riduzione della febbre (effetto antipiretico), una riduzione del dolore di intensità lieve/moderata (effetto analgesico) e di alcuni segni e sintomi di infiammazione (effetto anti-infiammatorio). Questi effetti sono condivisi dall'intera classe dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), alla quale l'aspirina a dosi medio-alte (>300 mg più volte al giorno) appartiene, rappresentandone il capostipite. Questi effetti sono concordemente attribuiti alla inibizione della prostaglandina (PG)G/H-sintasi-2, l'isoforma costitutiva (in alcuni tipi cellulari) e inducibile (in risposta a stimoli mitogenici e pro-infiammatori) dell'enzima bi-funzionale responsabile della trasformazione dell'acido arachidonico (AA) in PGG₂ (attraverso l'attività ciclo-ossigenasica [COX]) e della riduzione della PGG₂ in PGH₂ (attraverso l'attività perossidasi [POX]). La ridotta formazione di PGH₂ (un intermedio biosintetico instabile) ad opera dell'aspirina e di altri FANS si traduce in minore produzione di prostanoidei biologicamente attivi (es, PGE₂, PGI₂) responsabili di ipertermia, iperalgesia, vasodilatazione, edema, etc. Poiché questi farmaci inibiscono l'attività COX (ma non quella POX) dell'enzima, si usa comunemente il termine "COX-2" per denominare la PGG/H-sintasi-2 e "inibitori di COX-2" per indicare l'intera classe dei FANS¹.

Quantunque altri meccanismi siano stati proposti per spiegare gli effetti farmacologici dei FANS tradizionali, l'inibizione di COX-2 da parte di concentrazioni "terapeutiche" (nel range nano-/micro-molare) rappresenta un meccanismo ben caratterizzato a livello molecolare e cristallografico, verificabile sia *in vitro* che *ex vivo/in vivo*, necessario e sufficiente per dar conto dei molteplici effetti di questa eterogenea classe di farmaci. Questa interpretazione è confermata dallo sviluppo clinico di inibitori selettivi della COX-2 (o coxib), che riproducono gli stessi effetti farmacologici dei FANS tradizionali².

L'aspirina ha un diverso meccanismo di inibizione della COX-2 rispetto agli altri FANS. Mentre questi agiscono per lo più come inibitori reversibili dell'enzima, attraverso un meccanismo di competizione con l'AA per il legame a un comune sito di ancoraggio all'interno del canale della COX-2, l'aspirina inattiva permanentemente la COX-2 attraverso un processo di acetilazione di una serina (Ser-516) situata in vicinanza del sito catalitico dell'enzima. Pertanto, mentre la durata dell'effetto inibitorio dei FANS è strettamente legata alla presenza del farmaco in circolo e quindi alla sua emivita, la durata dell'effetto inibitorio dell'aspirina dipende dalla velocità di *de novo* sintesi dell'enzima da parte delle cellule bersaglio dopo la rapida scomparsa (emivita: circa 20 minuti) del farmaco dal circolo.

Anche l'inibizione della funzione piastrinica TXA₂-dipendente è un effetto farmacologico dell'ASA condiviso dalla maggior parte dei FANS tradizionali, ma non dai coxib. Questo effetto è adeguatamente spiegato dall'inibizione della COX-1, l'unica isoforma dell'enzima



costitutivamente espressa dalle piastrine umane mature. Tuttavia, il diverso meccanismo d'inibizione della COX-1 (inattivazione permanente dell'enzima attraverso l'acetilazione della Ser-529 nel caso dell'aspirina; inibizione reversibile nel caso degli altri FANS) spiega una diversa intensità e durata dell'effetto inibitorio della funzione piastrinica: virtualmente completo (>97%), persistente (>24 ore) e con limitata variabilità interindividuale quello dell'aspirina; parziale (in funzione della dose), transitorio (in funzione dell'emivita) e con elevata variabilità interindividuale quello dei FANS tradizionali³.

Le peculiari caratteristiche farmacocinetiche (breve emivita) e farmacodinamiche (inattivazione permanente della COX-1) dell'aspirina ne fanno un ideale farmaco antiplastrinico, una proprietà conosciuta da oltre 50 anni, ma adeguatamente compresa e sfruttata clinicamente soltanto nel corso degli ultimi 30 anni⁴.

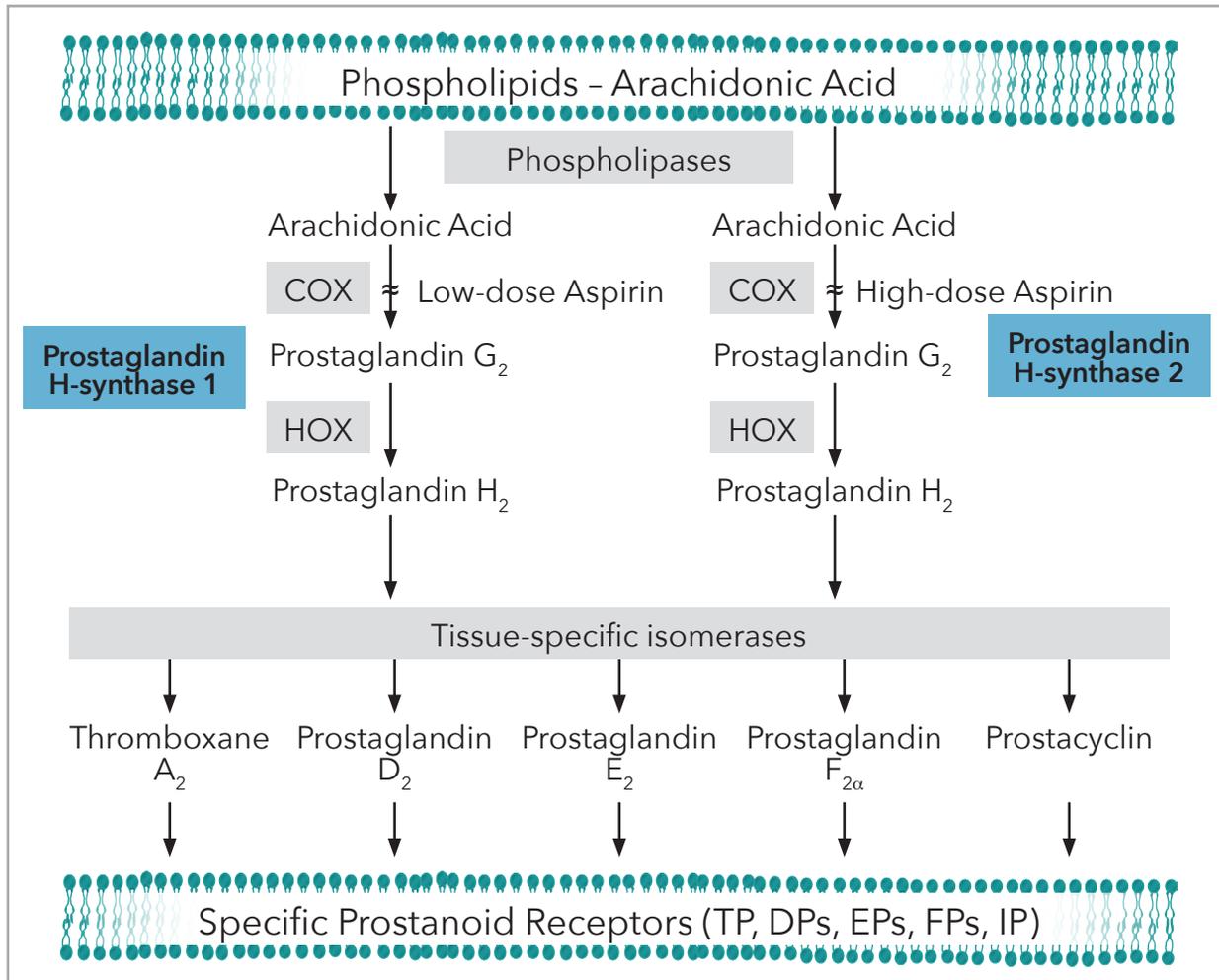
Queste peculiarità si traducono nelle seguenti caratteristiche distintive della inibizione della sintesi piastrinica di TXA₂ da parte dell'aspirina:

- 1) la natura cumulativa dell'inibizione in seguito a somministrazioni giornaliere ripetute, dovuta alla incapacità delle piastrine di risintetizzare la COX-1 acetilata dall'aspirina durante l'intervallo posologico di 24 ore;
- 2) la relativa selettività dell'inibizione della COX-1 piastrinica ad opera di basse dosi di aspirina (75-100 mg/die), con sostanziale risparmio della COX-2 vascolare (la principale fonte di PGI₂ nell'uomo), dovuta all'acetilazione pre-sistemica (nel sangue portale, prima del primo passaggio epatico che de-acetila circa il 50% dell'aspirina assorbita) della COX-1 piastrinica e all'intervallo posologico di 24 ore, che consente de novo sintesi di COX-2 nelle cellule endoteliali dei vasi e in altri tipi cellulari renali, limitando l'entità e la durata di effetti extra-plastrinici indesiderati;
- 3) la saturabilità dell'inibizione della COX-1 piastrinica a dosi giornaliere molto basse (30-40 mg)⁵.

Quanto sopra esposto fa sì che l'effetto antiplastrinico dell'aspirina sia altamente prevedibile e riproducibile, dal momento che le dosi terapeutiche oggi uniformemente raccomandate (75-100 mg/die) rappresentano un eccesso di circa 2-3 volte rispetto alla dose giornaliera necessaria e sufficiente per inibire completamente la sintesi piastrinica di TXA₂ (5). Inoltre, le peculiarità del suo meccanismo d'azione fanno sì che, diversamente dai FANS tradizionali, l'aspirina a basse dosi non comprometta la tromboresistenza della superficie endoteliale mediata dalla sintesi di PGI₂ né la funzione renale PG-dipendente, meccanismi omeostatici dipendenti dall'attività della COX-2, la cui compromissione può contribuire a spiegare gli effetti cardiovascolari e renali dei FANS tradizionali e dei coxib⁶.

Nel corso degli ultimi 10 anni, è stato caratterizzato un effetto chemiopreventivo dell'aspirina nei confronti del cancro colo-rettale⁷. Il meccanismo d'azione alla base di questo effetto rimane tuttavia controverso e largamente ipotetico⁷. La dimostrazione di una chemioprevenzione associata a dosi antiplastriniche (75-100 mg) di aspirina in mono-somministrazione giornaliera e la saturabilità dell'effetto a basse dosi⁸ hanno fatto ipotizzare un coinvolgimento primario dell'inibizione della COX-1 piastrinica, cui seguirebbe una ridotta espressione di COX-2 nella sede di lesioni della mucosa intestinale⁹. Altri meccanismi d'azione sono stati ipotizzati sulla base di studi in vitro⁷; tuttavia, le concentrazioni millimolari alle quali l'aspirina modifica altri target molecolari potenzialmente coinvolti nella carcinogenesi intestinale non sono compatibili con le concentrazioni micromolari che si raggiungono in circolo dopo la somministrazione di basse dosi del farmaco⁷.

Schema del meccanismo d'azione dell'ASA



Analogamente, l'effetto protettivo dell'aspirina a basse dosi nei confronti del trombo-embolismo venoso (VTE) può riflettere un ruolo importante del TXA₂ nell'amplificazione dell'attivazione piastrinica nel VTE piuttosto che meccanismi indipendenti dalla inibizione della COX-1, come l'acetilazione del fibrinogeno o della pro-trombina¹⁰.



BIBLIOGRAFIA

1. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851:422-32.
2. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-42.
3. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
4. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
5. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
6. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 2014;129:907-16.
7. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:967-76.
8. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
9. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:259-67.
10. Patrono C. The multifaceted clinical read-outs of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:74-85.



CAPITOLO 4

L'aspirina in prevenzione primaria: aspetti clinici

Prof. Raffaele De Caterina

ASPIRINA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA - I TERMINI DELL'INCERTEZZA CLINICA

Pochi argomenti di prevenzione CV sono stati in questi ultimi anni più dibattuti: l'aspirina (ed essenzialmente a basse dosi, perché è sempre e solo di questo che oggi si discute in questo ambito) va usata in prevenzione CV primaria, o non va usata? E se va usata, su chi? Cercherò qui di argomentare l'opportunità di una visione clinica del problema e di una sua risoluzione pratica, che guidino il medico in quest'area d'incertezza.

Come ricordato nei precedenti capitoli di questo documento, il beneficio dei farmaci antiplastrinici - aspirina in primo luogo - nel ridurre la mortalità e/o nuovi eventi CV maggiori con un rischio di sanguinamento accettabile in pazienti con evidenza di pregresse MCV (prevenzione secondaria) è un dato consolidato, e questi farmaci sono perciò raccomandati in tali condizioni con specifiche indicazioni^{1,2,3,4}. Tuttavia, in prevenzione primaria l'aspirina - unico farmaco antitrombotico studiato sufficientemente - produce una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo IMA, ma aumenta il rischio di sanguinamento - sia gastrointestinale ed extracranico in genere, che, anche se di poco, intracranico (ictus emorragico)⁵. Per questo motivo, come già accennato nella parte introduttiva di questo documento, sia linee-guida che opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso rapporto beneficio-rischio.

PERDURANTI INCERTEZZE

Analizzando più nello specifico evidenze già menzionate precedentemente, riaffrontiamo l'operato dell'Antithrombotic Trialist (ATT) Collaboration. La meta-analisi condotta a livello di dati individuali su circa 95 000 soggetti inclusi nei primi 6 trial effettuati in quest'ambito, ha riportato una riduzione del 12% di eventi vascolari, ma un aumento di 0.03%/anno di sanguinamenti gastrointestinali maggiori e di altri sanguinamenti extracranici. La mortalità CV non era influenzata. Il gruppo dell'ATT concludeva pertanto che il piccolo effetto dell'aspirina nel ridurre soprattutto eventi non fatali non era sufficiente a giustificare i rischi dell'eccesso di sanguinamento connessi con il suo uso⁵.

Quattro ulteriori meta-analisi sono state effettuate da altri gruppi, e pubblicate nel 2011 e nel 2012^{6,7,8,9}. In tutte sono stati inclusi tre ulteriori studi rispetto alla meta-analisi dell'ATT. Il numero totale di partecipanti in tali meta-analisi è stato fino a 102 000 soggetti circa. In esse, la mortalità per tutte le cause - più che la mortalità vascolare - era ridotta, di poco (6%), ma in maniera molto coerente, pur senza raggiungere, ancorché di poco, la significatività statistica formale. Queste cifre si confrontano bene con quelle (Odds Ratio da 0.88 to 1.02) della meta-analisi dell'ATT⁵.

Negli ultimi 4 anni sono stati poi pubblicati, come anche ricordato nell'introduzione, due report





del JPPP. Nella prima pubblicazione l'incidenza cumulativa di morte per cause CV, IMA e ictus era riportata non essere statisticamente diversa tra chi prendeva e chi non prendeva aspirina 100 mg/die, con un follow-up mediano di 5 anni; ma il trattamento con aspirina aumentava significativamente ($P < 0.004$) il rischio di emorragie extracraniche richiedenti trasfusioni od ospedalizzazioni. Da notare che lo studio riporta 20 IMA non fatali nel gruppo aspirina e 38 nel gruppo non aspirina; 114 ictus non fatali nel gruppo aspirina e 108 nel gruppo non aspirina; 3 eventi cerebrovascolari non definiti nel gruppo aspirina e 5 nel gruppo non aspirina, riflettendo un rischio di ictus più alto del rischio di IMA nella popolazione giapponese anziana¹⁰. Dallo stesso studio sono stati del tutto recentemente riportati esiti riguardanti più specificamente l'incidenza di ictus cerebrovascolare. L'incidenza cumulativa di ictus fatale o non fatale era simile per l'aspirina (2.068%; intervallo di confidenza al 95% [IC], 1.750-2.443) e per la non aspirina (2.299%; IC 95%, 1.963-2.692) a 5 anni, con un hazard ratio stimato di 0.927 (IC 95%, 0.741-1.160; $P = 0.509$). L'aspirina riduceva non significativamente il rischio di ictus ischemico o di TIA (hazard ratio, 0.783; IC 95%, 0.606-1.012; $P = 0.061$), ma anche aumentava, ancorché in maniera non significativa, il rischio di emorragia intracranica (hazard ratio, 1.463; IC 95%; 0.956-2.237; $P = 0.078$). Gli autori concludevano che l'aspirina non offre benefici nella prevenzione primaria dell'ictus in pazienti giapponesi anziani con fattori di rischio per l'ictus¹¹.

Con questi dati, non sorprende che le linee-guida internazionali siano tuttora contraddittorie, come già affrontato nell'introduzione di questo documento. La European Society of Cardiology (ESC)^{12,13} e l'American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁴ hanno trattato il ruolo dell'aspirina in prevenzione CV primaria pervenendo a conclusioni diverse. Secondo le Linee Guida ESC, l'aspirina (o il clopidogrel) "non sono raccomandati nei soggetti senza malattia cardiovascolare o cerebrovascolare" a causa del rischio di sanguinamento maggiore (classe III, livello B)^{12,13}. Al contrario, le linee guida ACCP consigliavano basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) per le persone di età > 50 anni senza patologia CV sintomatica (Grado 2b)¹⁴. E sul diabete, le linee guida ACCP affermano che il beneficio dell'aspirina è simile nei pazienti con e senza diabete. Gli «esperti» dell'American Diabetes Association (ADA)¹⁵, e congiuntamente dell'American Heart Association (AHA) e dell'ADA¹⁶ hanno prodotto raccomandazioni più complesse, invitando a stratificare il rischio, con una soglia per consigliare l'uso di aspirina a valori di rischio a 10 anni $> 10\%$; e le Joint British Societies sulla prevenzione delle MCV hanno tout-court scoraggiato l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria anche nel paziente affetto da diabete mellito o insufficienza renale cronica¹⁷. Come affrontato estesamente nel capitolo introduttivo, la USPSTF¹⁸ raccomanda l'uso dell'aspirina per la prevenzione primaria CV e del cancro coloretale in adulti a rischio intermedio, anche in considerazione delle evidenze accumulate recentemente circa l'effetto protettivo dell'aspirina nei confronti del cancro (riviste in ¹⁹). In particolare, la USPSTF raccomanda l'uso dell'aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria CV e coloretale negli adulti tra i 50 e i 59 anni che abbiano un rischio CV a 10 anni $> 10\%$, che non siano a rischio aumentato di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, e che siano disponibili a prendere aspirina a basse dosi giornalmente per almeno 10 anni; lascia una decisione individuale per adulti tra i 60 e i 69 anni con un rischio di eventi CV maggiori $> 10\%$ a 10 anni; indica che individui non a rischio aumentato di sanguinamento, con aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disposti a prendere aspirina per almeno 10 anni hanno probabilità maggiore di beneficio¹⁸.

L'autore del presente scritto ed altri, avevamo in precedenza argomentato che il problema non può essere dunque ragionevolmente risolto con una raccomandazione dicotomica: chiara indicazione in prevenzione secondaria e raccomandazione a non dare in prevenzione primaria. In quest'ultima, il rischio CV è compreso tra 0.5 e 4 eventi CV maggiori /100 pazienti-anno. Avevamo appunto argomentato che considerare la prevenzione primaria un unicum

senza dissecarla fosse un errore, e che l'aspirina avesse un ruolo nella prevenzione primaria ad alto rischio, definita come un'incidenza proiettata di eventi CV maggiori >2/100 pazienti-anno, con una zona d'incertezza tra 1 e 2 eventi CV maggiori /100 pazienti-anno, dopo aver anche valorizzato informazioni anamnestiche circa il sanguinamento. Concludevamo con una raccomandazione a non prescrivere aspirina per livelli inferiori di tale rischio¹⁹, soglia dunque simile, se non più conservativa, di quella raccomandata dalla USPSTF¹⁸. Pur riconoscendo una discreta arbitrarietà in queste soglie, avevamo estesamente argomentato¹⁹ che l'uso di soglie di rischio fosse meglio che la totale mancanza di raccomandazioni, l'uso di raccomandazioni vaghe, o - peggio ancora - una raccomandazione globalmente avversa, come quella delle linee guida ESC^{12,13}.

IL DOCUMENTO INTERSOCIETARIO ITALIANO 2015

Una via per la risoluzione pratica della querelle dell'aspirina, in attesa di ulteriori dati, sempre benvenuti, ma sempre - purtroppo - per definizione non disponibili ancora, è quella di cercare d'interpretare al meglio i dati disponibili. Come spessissimo per qualsiasi intervento medico - praticamente sempre in Medicina -, dobbiamo navigare tra rischi e benefici, fare cioè quelle analisi definite formalmente di «beneficio clinico netto», in pratica cercare di prevedere se nel paziente che abbiamo di fronte abbiamo più probabilità di fare bene o più probabilità di fare male. Un'analisi complessiva²⁰ ci dice che il numero di eventi ischemici evitati con l'aspirina in prevenzione primaria (in media 72 trattando 10 000 pazienti per 10 anni) è simile al numero di eventi emorragici causati (in media 47): tuttavia l'uso di aspirina eviterebbe circa 40 morti procurando 9 ictus emorragici, che già sarebbe, in una popolazione non selezionata, un rapporto favorevole. Ma noi possiamo fare di molto meglio.

Per cercare di orientare il medico pratico italiano, 7 Società scientifiche nazionali che si occupano di prevenzione cardiovascolare, congiuntamente con il Working Group Thrombosis dell'ESC, hanno concluso come sia opportuno ancora ragionare sulla base del rischio CV²¹. Il rischio CV deve essere infatti visto come un continuum, passando dalla prevenzione primaria in soggetti giovani totalmente sani, alla prevenzione primaria dei soggetti ad alto rischio, infine alla prevenzione secondaria. Come ricordato precedentemente, non vi è infatti alcuna ragione teorica, né tanto meno alcuna prova, che suggerisca una discontinuità degli effetti dell'aspirina. Nel contesto di una prevenzione secondaria il beneficio del trattamento è chiaramente superiore al rischio di indurre emorragie maggiori: anche nella categoria di rischio più basso di prevenzione secondaria, ovvero l'angina stabile, è stato dimostrato dall'Angina Pectoris Aspirin Trial²² che l'uso di aspirina 75 mg/die è da raccomandarsi, con 118 eventi vascolari evitati contro 10 pazienti deceduti per sanguinamenti fatali su 10 000 pazienti²². E' difficile immaginare che, percorrendo a ritroso lo spettro del rischio CV dalla prevenzione secondaria a quella primaria, si possa realizzare una riduzione brusca del rapporto rischio-beneficio della terapia con aspirina: la natura di solito non fa questi salti. Un'analisi dei dati disponibili¹⁹ indica sì una vasta area di rischio CV in prevenzione primaria in cui i dati provenienti da studi mancano; ma suggerisce anche che in questa è ragionevolmente probabile che il beneficio sia superiore al rischio.

Gli studi in corso, elencati puntualmente nell'introduzione di questo documento, cercheranno di rispondere a questa domanda, riempiendo di evidenze l'evidente vuoto conoscitivo; ma nel frattempo il clinico deve decidere, qui ed ora, di fronte al singolo paziente che cosa consigliargli. E molto spesso il paziente stesso chiederà al medico di risolvere incertezze che gli derivano dai mezzi d'informazione.

Nel concertare il documento intersocietario si è ritenuto che la mancanza di raccomandazioni per carenza di evidenze da trial clinici randomizzati (che praticamente mai sinora si sono



rivolti alla popolazione oggetto della raccomandazione, con rischio proiettato di eventi CV maggiori (>2/100 pazienti-anno) sia pericolosa, simile a quella di chi non voglia spingersi a dare raccomandazioni di non mettere le mani sul fuoco perché mancano trial clinici adeguati. E', per fare un'analogia, come se le autorità regolatorie dessero una raccomandazione di classe III (non usare!) alla proposta di qualcuno di far utilizzare il paracadute nel gettarsi da un aereo in avaria da un'altezza inferiore a 1000 metri. Le evidenze, anche se non da trial perfetti dal punto di vista di metodo ("livello di evidenza B" nell'accezione delle Linee Guida ESC), ci dicono che c'è una differenza di mortalità tra le persone che usano il paracadute da un'altezza superiore ai 1000 metri (mutatis mutandis: la prevenzione secondaria con aspirina) rispetto a quelli che non lo usano; e che d'altra parte non esistono evidenze di efficacia, e forse ne esistono di pericolo, per chi si butta con il paracadute da 10 metri rispetto a chi si butta senza paracadute (mutatis mutandis: la prevenzione primaria con aspirina in soggetti a basso rischio cardiovascolare). La logica direbbe, qui ed ora, di usare e consigliare il paracadute da 800 metri (mutatis mutandis: la prevenzione primaria ad alto rischio), anche senza evidenze in questa specifica categoria. Ma che fare da 'ente regolatorio' (mutatis mutandis: da medico) nel frattempo? Aspettare trial futuri? La visione clinica dice di fare il meglio che possiamo con gli elementi disponibili già adesso, che, per l'aspirina in prevenzione primaria, sono:

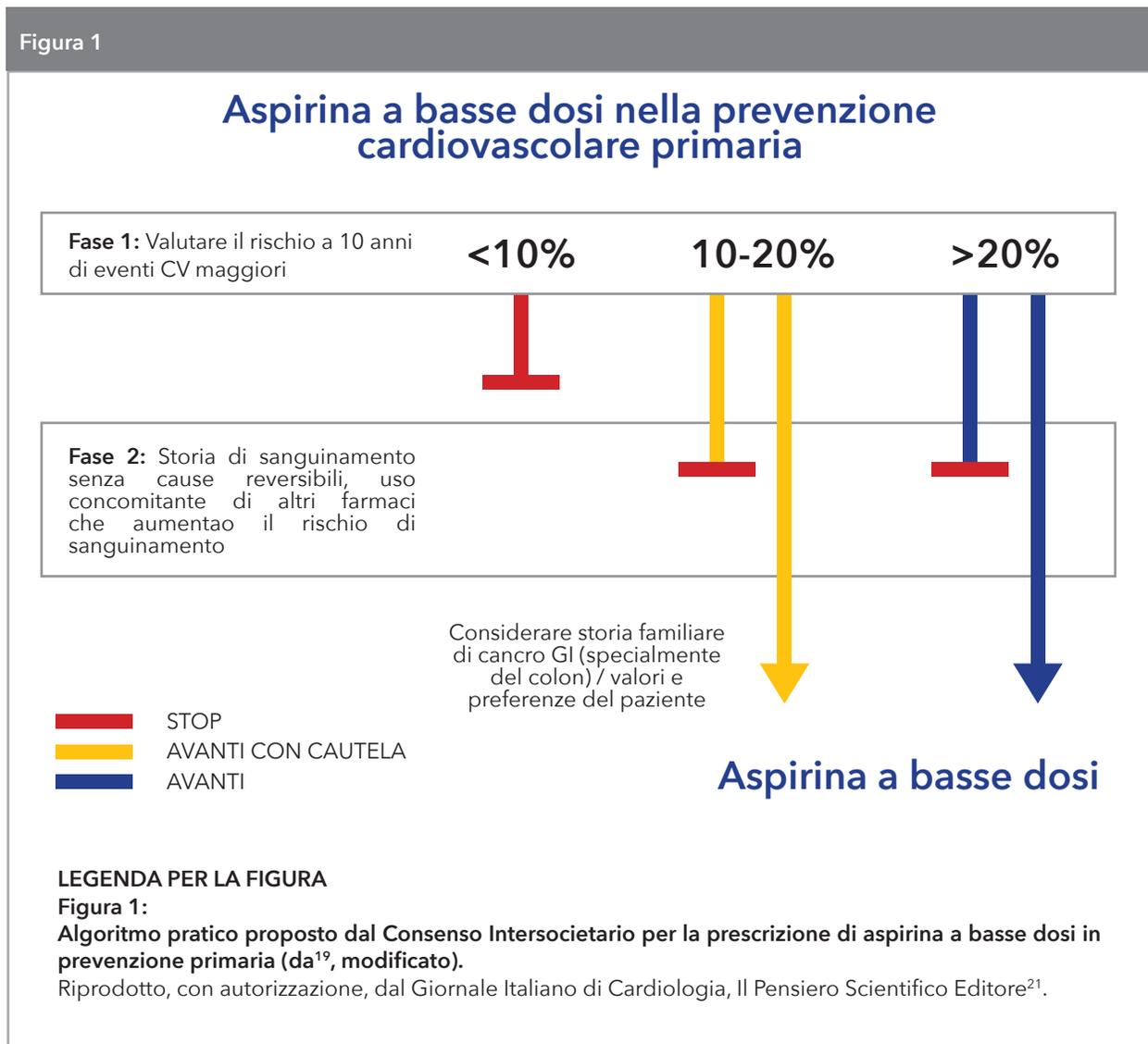
1. "forti suggerimenti" di riduzione della mortalità anche extravascolare;
2. riduzione di eventi avversi CV rilevanti e irreversibili, cioè gli infarti (e in questo caso gli infarti "spontanei", tipo I della Universal Definition of Myocardial Infarction²³, non le elevazioni di troponina che due volte su tre o forse ancor più accompagnano un'angioplastica!), e, probabilmente, gli ictus ischemici;
3. al costo di un numero (comunque inferiore rispetto al numero di eventi avversi cardiovascolari) di sanguinamenti maggiori extracranici - in larga parte reversibili - e di un piccolissimo aumento del rischio di ictus emorragico (evento molto raro).

Come sottolineato più volte nel corso di questo documento, il senso clinico direbbe di massimizzare il potenziale rapporto beneficio-rischio in popolazioni in cui la clinica - un'accurata anamnesi - permette di prevedere un basso rischio di sanguinamenti extracranici (la storia di sanguinamenti - lo sappiamo in contesti multipli - è un potente predittore di futuri eventi di sanguinamenti²⁴), selezionando la popolazione da trattare sulla base del rischio CV; e infine con la "probabilità" che un tale trattamento riduca significativamente il rischio di cancro¹⁹.

Per questo lo schema proposto dal documento intersocietario (Figura 1) si conferma, a due anni dalla sua formulazione, pienamente valido come guida per la prescrizione, e relativamente semplice da spiegare, far capire e dunque potenzialmente implementare: guida provvisoria, come tutto nella vita, e perfettibile, ma ragionata, discussa e basata sulle pur imperfette evidenze attualmente disponibili.

Addendum: Ringrazio la prof.ssa Felicità Andreotti per una rilettura critica del testo.

Figura 1



**BIBLIOGRAFIA**

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-140.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e139-228.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
5. 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.
6. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1796-801.
7. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-9.
8. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162: 115-24 e2.
9. 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.
10. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2510-20.
11. Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, et al. Aspirin for Stroke Prevention in Elderly Patients With Vascular Risk Factors: Japanese Primary Prevention Project. *Stroke* 2016; 47: 1605-11.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
14. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e637S-68S.
15. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S14-80.
16. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132: 691-718.
17. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100 Suppl 2: ii1-ii67.
18. Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836-45.
19. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg J, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: A position paper of the ESC Working Group Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; in press.
20. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-253.
21. Volpe M, Abrignani MG, Borghi C, et al. [Italian intersocietary consensus document on aspirin therapy in primary cardiovascular prevention]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014; 15: 442-51.



ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA: un nuovo obiettivo dopo 120 anni?

22. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. . Lancet 1992; 340: 1421-5.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551-67.
24. De Caterina R, Andersson U, Alexander JH, et al. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. Am Heart J 2016; 175: 175-83.





SIPREC - Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare
Via Lima, 31 - 00198 Roma - Tel. 068543541 - e-mail: segreteria@siprec.it

www.siprec.it



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

