

CHI HA BISOGNO DELL'ACIDO ACETILSALICILICO? FACCIAMO CHIAREZZA DOPO TANTI STUDI

C. Borghi, F. Ventura

Cattedra di Medicina Interna - Università degli Studi di Bologna.

Abstract

Il ruolo dell'Acido AcetilSalicilico (ASA) nella prevenzione cardiovascolare è largamente determinato dalla sua capacità di inibire l'aggregazione piastrinica riducendo l'impatto della malattia aterosclerotica. Tale capacità preventiva è evidente quando ASA viene impiegata nei pazienti con pregressa malattia cardiovascolare (infarto miocardico, ictus, ecc.) mentre i dati sono molto più discutibili nei pazienti senza precedenti cardiovascolari e nella popolazione diabetica, dove recenti studi hanno raggiunto risultati neutri in termini di efficacia associati ad un incremento del rischio di sanguinamento. Inoltre, l'interpretazione dei risultati di efficacia dell'ASA deve essere ripensata alla luce della complessità clinica imperante, che non trova riscontro negli studi clinici sorgente delle evidenze correnti. Tutto ciò rende la logica di impiego dell'ASA in prevenzione cardiovascolare più attuale che mai e impone una riflessione per un futuro in cui la terapia antitrombotica appare sempre più cruciale.

L'Acido AcetilSalicilico (ASA) è uno dei più antichi farmaci utilizzati, con una storia che risale ad oltre un secolo fa. Benché impiegato inizialmente e tuttora per il suo effetto analgesico/antipiretico/antinfiammatorio, il progresso scientifico ha portato alla ribalta il farmaco soprattutto per la sua azione antiaggregante piastrinica¹. L'azione antiaggregante consegue all'inibizione irreversibile dell'enzima COX-1 a livello piastrinico grazie all'acetilazione di un residuo di serina che inibisce la produzione di trombossano A2 (TXA2), dunque l'aggregazione piastrinica per tutta la vita della piastrina stessa. Questo effetto si verifica già a basse dosi di farmaco (30 mg/die) benché, ammettendo una certa variabilità individuale, le dosi impiegate correntemente nella pratica

clinica siano usualmente maggiori². La dose somministrata è l'elemento che differenzia le diverse applicazioni cliniche di aspirina, che risulta efficace sulle piastrine a dosi <100 mg/die, mentre può controllare dolore, infiammazione e febbre per dosi molto più elevate in grado di inibire anche la COX-3 e che si aggirano da 1 a 3 gr/die.

L'ampia diffusione del farmaco, dovuta alla conoscenza minuziosa dei principi di farmacocinetica e farmacodinamica, insieme alle esperienze cliniche accumulate, l'hanno resa un caposaldo della terapia antitrombotica ed una delle armi principali da utilizzare nella lotta alle malattie cardiovascolari, suggerita dalle principali Linee Guida in tutto il mondo.

A questo proposito, l'efficacia e la sicurezza dell'ASA sono state valutate in diverse popolazioni, da soggetti apparentemente sani (prevenzione primaria) fino a pazienti con Infarto Miocardico Acuto (IMA), ictus ischemico e arteriopatia periferica (prevenzione secondaria). La maggior parte delle informazioni derivate dai trials randomizzati sul tema della prevenzione secondaria è riassunta dal lavoro dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicato su Lancet nel 2009. Secondo l'analisi degli Autori, condotta su oltre 17.000 soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, l'ASA riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (6.7% versus 8.2% per anno, $p < 0.0001$), con riduzione del rischio di ictus (2.08% versus 2.54% per anno, $p = 0.002$) e di eventi coronarici acuti (4.3% versus 5.3% per anno, $p < 0.0001$)³.

Nonostante le evidenze convincenti, la trasposizione odierna dei risultati degli studi è oggi più difficile in ragione di alcuni limiti che ne impediscono l'impiego sistematico in un contesto di complessità clinica più generale come quello della medicina moderna. In particolare, la maggior parte degli studi è stata condotta alcune decadi fa e non riflette le condizioni cliniche attuali soprattutto in termini di multi-patologia e poli-farmacoterapia. Inoltre, i dosaggi e le posologie di farmaco impiegati sono lontani da quelli approvati per la pratica clinica odierna¹. Tuttavia, data l'impossibilità di ignorare le evidenze accumulate e di replicare oggi studi clinici basati sulla metodologia rigorosa di confronto senza infrangere l'etica professionale (trial randomizzati versus placebo), sia le Linee Guida Americane cardiologiche che quelle Europee, raccomandano l'impiego quotidiano di ASA per la prevenzione secondaria in pazienti con malattia coronarica, rispettivamente al dosaggio di 81-325 mg e 75-100 mg⁴.

In merito alla prevenzione secondaria dell'ictus ischemico, la dose più efficace e più sicura di ASA da impiegare costituisce ancora argomento di dibattito. Nei trials originali contro placebo, le dosi utilizzate variavano ampiamente tra 50 e 1.300 mg/die⁵. Successivamente, si sono accumulate evidenze secondo cui il trattamento con dosi crescenti di ASA non comportasse differenze significative in termini di riduzione del rischio di recidiva di ictus ischemico, ma un incremento rilevante del rischio di sanguinamento di tipo dose dipendente⁶. Per tale ragione, attualmente le Linee Guida consigliano dosaggi più bassi, compresi tra 75 e 325 mg/die⁵.

Sul versante della prevenzione primaria cardiovascolare, l'impiego dell'ASA è controverso, con alcune esperienze che suggeriscono un ruolo protettivo ed altre che non individuano chiari benefici (tab. I). La già citata analisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, effettuata su circa 95.000 individui a rischio medio-basso, ha indicato una riduzione del 12% di eventi cardiovascolari

Tabella 1 - Principali metanalisi e recenti studi clinici relativi all'impiego di ASA in prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Studio clinico (anno)	Popolazione in studio	Dosaggio	Rischio CV	IMA	Ictus	Sanguinamenti maggiori
Antithrombotic Trialists' Collaboration (2009) ³	95.000 pz (popolazione eterogenea, metanalisi)	50-500 mg/die	0.88 (0.82-0.94)	0.82 (0.75-0.90)	0.95 (0.85-1.06)	1.54 (1.30-1.82)
US Preventive Services task force (2016) ⁷	118.445 pz (popolazione eterogenea, metanalisi)	50-625 mg/die	0.94 (0.86-1.03)	0.78 (0.71-0.87)	0.95 (0.85-1.06)	Non disponibile
ASCEND (2018) ⁹	15.480 pz >40 anni; diabete	100 mg/die	0.88 (0.79-0.97)	0.98 (0.80-1.19)	0.88 (0.73-1.06)	1.29 (1.09-1.52)
ARRIVE (2018) ^{* 8}	12.546 pz >55 anni; rischio CV a 10 anni 10-20%, No diabete	100 mg/die	0.81 (0.64-1.02)	0.53 (0.36-0.79)	1.12 (0.71-1.75)	Non disponibile
ASPREE (2018) ¹⁰	19.114 pz >70 anni; No malattia cardio/cerebrovascolare, demenza o disabilità	100 mg/die	0.95 (0.83-1.08)	0.93 (0.76-1.15)	0.89 (0.71-1.11)	1.38 (1.18-1.62)

CV= CardioVascolare; IMA= Infarto del Miocardio Acuto; pz= pazienti; * presentati dati analisi per-protocol.

maggiori in risposta alla terapia con ASA, principalmente dovuta alla riduzione del rischio di IMA non fatale (0.18% vs 0.23% per anno; $p < 0.0001$), senza un effetto significativo nei confronti di ictus e della mortalità cardiovascolare³.

Una più recente meta-analisi per l'US Preventive Services task force, comprendente 11 studi per un totale di circa 120.000 pazienti, ha confermato la riduzione del rischio di IMA non fatale (22% rispetto a placebo), confermando ancora una volta l'assenza di effetti significativi su ictus ischemico, mortalità cardiovascolare o per tutte le cause. Curiosamente, considerando in maniera selettiva i dati riguardanti quei pazienti che assumevano dosi inferiori a 100 mg/die, si confermavano i risultati positivi sulla prevenzione dell'IMA e si metteva in luce una riduzione del 14% del rischio di ictus ischemico non fatale e un trend in miglioramento per la mortalità per tutte le cause⁷.

Un dato particolare che emerge pressoché da tutti gli studi, è l'osservazione che i pazienti diabetici, nonostante siano gravati da un rischio cardiovascolare 2-3 volte più elevato rispetto ai non diabetici, non abbiano un beneficio maggiore dalla terapia con ASA, come sarebbe auspicabile sulla base del loro aumentato rischio cardiovascolare intrinseco³. Le motivazioni proposte per questo andamento dissociato tra rischio di base ed effetto preventivo, sono molteplici e vanno dalla possibilità (improbabile) di una glicazione dei siti di legame dell'ASA alla COX-1 fino ad una modifica della cinetica delle piastrine, che andrebbero incontro ad un turn-over più rapido cui conseguirebbe una maggiore presenza in circolo di piastrine in grado di aggregarsi. Su questa particolare popolazione di pazienti a rischio si è focalizzato il recentissimo studio ASCEND, un trial randomizzato in doppio cieco versus placebo, che ha analizzato per una mediana di 7.4 anni i dati provenienti da circa 15.000 pazienti diabetici trattati con ASA in prevenzione primaria. L'incidenza di eventi cardiovascolari gravi è risultata significativamente inferiore nei pazienti che assumevano 100 mg/die di ASA rispetto al placebo (8.5% vs 9.6%; $p = 0.01$), anche se parallelamente si è registrato un incremento del rischio di sanguinamenti maggiori (4.1% vs 3.2%; $p = 0.003$) che controbilancia il beneficio clinico. Facendo un rapporto rischio/beneficio, sarebbe necessario trattare 91 pazienti per 7.4 anni per evitare un evento cardiovascolare, provocando un sanguinamento maggiore ogni 112 pazienti trattati⁸.

Lo studio ARRIVE ha analizzato la prospettiva dell'utilizzo dell'ASA in un setting più complesso come quello della medicina generale. Durante un follow-up di circa 5 anni, l'analisi intention-to-treat non ha mostrato benefici del farmaco in termini di obiettivo primario cardiovascolare. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati dello studio è resa difficoltosa dalla natura del suo disegno sperimentale, per cui numerosi pazienti hanno modificato la "appartenenza" al gruppo di trattamento in conseguenza di effetti sia di drop-in che di drop-out. Per contro, nell'analisi per-protocol 100 mg/die di ASA riducevano del 47% ($p = 0.0014$) il rischio di IMA; la riduzione del 19% per l'endpoint composito cardiovascolare ha lambito la significatività statistica ($p = 0.0756$)⁹.

La prevenzione cardiovascolare primaria è stata studiata anche nella popolazione geriatrica e di particolare interesse sono i risultati derivanti dagli studi ASPREE. In quasi 20.000 soggetti con età maggiore di 70 anni, seguiti per una mediana di 4.7 anni, senza storia di malattia cardiovascolare, demenza o disabilità, l'impiego di 100 mg/die di ASA non ha dimostrato alcun beneficio statisticamente significativo (riduzione del rischio del 5% con p non si-

gnificativa), mostrando invece un rischio incrementato di emorragia maggiore (38%; $p < 0.001$), ma non di emorragie fatali¹⁰. Pertanto, alla luce dell'assenza di un chiaro beneficio cardiovascolare e degli aumentati rischi emorragici, gli Autori si esprimono in maniera sfavorevole sull'impiego di ASA nei pazienti anziani.

Cosa si può quindi concludere quindi sull'utilizzo dell'ASA per la prevenzione cardiovascolare dopo oltre un secolo dalla sua sintesi chimica? Nonostante evidenze che possono contare qualche decade di storia, l'impiego dell'ASA in prevenzione secondaria è imprescindibile, in quanto i benefici superano nettamente i rischi. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, dove l'età e il diabete sono sicuramente tra i fattori principali di rischio, il rapporto rischio/beneficio per una terapia profilattica con ASA non si sbilancia verso un suo impiego così diffuso. Le decisioni circa il suo impiego dovrebbero essere valutate caso per caso, considerando probabilmente in prima istanza il trattamento dei singoli fattori di rischio, che hanno portato infatti ad una riduzione della mortalità cardiovascolare globale. L'altro aspetto di fondamentale importanza è la compliance attesa alla terapia stessa, soprattutto in quei pazienti con polifarmacoterapia, alla luce dei bisogni e delle preferenze del paziente, per non rendere l'atto medico un mero esercizio di prescrizione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, Gibson MC, Mehran R, Valgimigli M.* A Critical Appraisal of Aspirin in Secondary Prevention. *Circulation* 2016; 134(23):1881-1906 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023952
- 2) *Patrono C, Rocca B.* Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7(s1):258-261 doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03391.x
- 3) *Baigent C, Blackwell L, et al.* Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT), Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* (London, England). 2009; 373(9678):1849-60 doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1
- 4) *Doshi R, Vadher A, Mithawala P, Shah P.* Oral antiplatelets in primary and secondary prevention of myocardial infarction: a review. *Irish J Med Sci* (1971 -) 2018. doi:10.1007/s11845-018-1897-8
- 5) *Girotra T, Lowe F, Feng W, Ovbiagele B.* Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention: Selection, Timing, and Dose. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(8):32 doi:10.1007/s11940-018-0514-5
- 6) *Algra A, van Gijn J.* Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(2):197-199 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708654>
- 7) *Guirguis-Blake JM, Evans C V, 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(12):804-813 <http://dx.doi.org/10.7326/M15-2113>.
- 8) *The ASCEND Study Collaborative Group.* Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16):1529-39 doi:10.1056/NEJMoa1804988
- 9) *Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (AR-

- RIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10152):1036-46 doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X
- 10) *McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.* Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379(16):1509-18 doi:10.1056/NEJMoa1805819