

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE



ASA: uso nelle patologie cardiovascolari e in prevenzione oncologica

**Claudio Cricelli, Jacopo Demurtas,
Damiano Parretti, Andrea Salvetti**



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

ASA: uso nelle patologie cardiovascolari e in prevenzione oncologica

**Claudio Cricelli, Jacopo Demurtas,
Damiano Parretti, Andrea Salvetti**



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Autori

Claudio Cricelli

Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure primarie, SIMG

Jacopo Demurtas

SIMGiovani Grosseto

Damiano Parretti

Responsabile nazionale Area Cardiovascolare, SIMG

Andrea Salvetti

SIMG Grosseto

© Copyright 2015 by Pacini Editore SpA – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

www.pacineditore.it

info@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Maggio 2015
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacini medicina.it

Utilizzo di ASA nelle patologie cardiovascolari: domande e risposte.....	5
Perché ancora ASA	5
Riduzione del rischio cardiovascolare “aterosclerotico”: quali dati.....	5
Aumento del rischio emorragico: quali dati.....	5
Quale utilizzo nel “mondo reale”	5
ASA in soggetti privi di patologia cardiovascolare nota.....	6
Quali pazienti senza patologia cardiovascolare hanno l’indicazione	6
Dosaggio autorizzato dal Ministero per pazienti privi di patologia cardiovascolare	6
Come identificare i pazienti con indicazione	6
ASA in soggetti con patologia cardiovascolare nota.....	6
Quali pazienti hanno l’indicazione.....	6
Dosaggio autorizzato dal Ministero per pazienti con patologia cardiovascolare	7
Ridurre il sotto-utilizzo.....	7
Situazioni particolari.....	7
Anticoagulanti orali (VKA) e ASA.....	7
ASA dopo emorragia	7
FANS e aspirina	8
Insufficienza renale.....	8
Policitemia vera.....	8
Interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive (ASA come singolo antiaggregante piastrinico).....	8
Interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive (ASA in doppia antiaggregazione piastrinica).....	8
Rischio emorragico: quanto, quando e come prevenirlo.....	9
ASA e patologia venosa.....	9
ASA e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda	9
ASA e prevenzione della trombosi venosa profonda nei pazienti con anticorpi antifosfolipidi ..	10
ASA in prevenzione oncologica	11
Introduzione.....	11
Perché dovrebbe funzionare? Razionale del possibile utilizzo di ASA in prevenzione oncologica	11
Come funziona? Meccanismo di azione sulla progressione neoplastica	11
In particolare? ASA e il cancro al colon-retto.....	11
Funziona sulle metastasi? E come? Effetto sulla metastatizzazione.....	12

Quando utilizzare ASA e per quanto tempo? A quali pazienti?	
Ci sono categorie di pazienti più esposte ai benefici o ai rischi della terapia?	12
A che dosaggio?	14
Dottore ... e se sanguino? Possibili effetti collaterali della terapia con ASA.	
In quali pazienti aspettarseli	14
E io, medico di famiglia, come mi devo comportare? Cosa devo dire al paziente?	
Suggerimenti per il medico di medicina generale e cure primarie	14
Prospettive future	15



UTILIZZO DI ASA NELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI: DOMANDE E RISPOSTE

Perché ancora ASA

Riduzione del rischio cardiovascolare “aterosclerotico”: quali dati

La terapia con ASA (acido acetilsalicilico) riduce di circa un quarto il rischio di eventi cardiovascolari (CV) maggiori nei pazienti ad alto rischio CV¹. L'importanza della terapia è ribadita dalla dimostrazione che la sospensione di ASA nei pazienti con infarto miocardico comporta un aumento degli eventi CV maggiori (rate ratio, RR, 1,43, 95% intervallo di confidenza, IC, 1,12-1,84)².

Aumento del rischio emorragico: quali dati

L'ostacolo maggiore per l'uso preventivo di ASA è rappresentato dal rischio di emorragie. Rispetto alla prevenzione di un ictus o di un infarto è evidente che peso ben diverso ha un'emorragia cerebrale rispetto a un sanguinamento gastroenterico non fatale o rispetto alla sola sintomatologia “gastroduodenitica”. I dati della Medicina Generale inglese¹ ci dicono che nell'ambito della prevenzione “primaria” si registra un caso di ulcera peptica/erosione-infiammazione della mucosa gastrica o duodenale ogni 601 pazienti trattati con ASA per un anno, mentre in prevenzione “secondaria”, a causa del maggior rischio emorragico di base di questi soggetti (età, comorbidità, ecc.), si verifica un caso ogni 391 pazienti trattati per un anno.

Per quanto riguarda gli ictus emorragici la stima è di 8-10 eventi 100.000 pazienti/anno³.

Quale utilizzo nel “mondo reale”

Uno studio⁴ realizzato nell'ambito della Medicina Generale italiana (database Health Search) ha evidenziato come solo poco più del 15% dei pa-

zienti ad alto rischio CV privi di precedenti eventi (prevenzione “primaria”) avessero ricevuto almeno una prescrizione di ASA a scopo preventivo. La percentuale saliva a quasi 52% nei soggetti con eventi CV (prevenzione “secondaria”).

Globalmente solo poco più del 23% dei pazienti rimaneva persistente nell'uso della terapia durante il primo anno e solo il 12% al secondo anno. Sebbene la valutazione della persistenza possa essere sottostimata dalla possibilità che il farmaco venisse acquistato direttamente senza ricetta medica, dato il basso costo, sfuggendo quindi alla registrazione da parte del medico di medicina generale (MMG), è evidente che l'utilizzo discontinuo di ASA rappresenta un fenomeno importante.

Se osserviamo poi i soli pazienti con infarto miocardico, che dovrebbero rappresentare il gruppo più motivato, supportato dalle migliori evidenze scientifiche a favore di ASA, nel primo anno dopo l'evento circa il 75% dei pazienti assume ASA, ma la percentuale scende al 60% dopo cinque anni⁴.

Le modalità di utilizzo nei pazienti con infarto miocardico sono riportate nella Tabella I.

Prendendo in analisi il diabete, dal database di Health Search, emerge che il 93,5% dei diabetici di età superiore ai 30 anni seguiti dal MMG rientra nei parametri “ad alto rischio CV” e pertanto ha indicazione all'utilizzo di ASA: in realtà solo il 32,3% utilizza ASA e il 59,6% antiaggreganti in genere (compresa ASA).

Globalmente si evidenzia quindi un importante sottoutilizzo di ASA, di un'entità non giustificabile in base alle possibili controindicazioni.

Oltre a ciò, come per tutte le terapie croniche, si rileva una rilevante discontinuità terapeutica (27 pazienti su 100 ogni anno secondo i dati della

TABELLA I.

Prescrizione di ASA nei cinque anni successivi al primo infarto miocardico (da Martin Merino et al., 2013, mod.)⁵.

Mai prescritto	26,5%
Prescritto un anno su cinque	8,7%
Prescritto due anni su cinque	6,9%
Prescritto tre anni su cinque	8,2%
Prescritto quattro anni su cinque	8,8%
Prescritto cinque anni su cinque	40,9%

Medicina Generale inglese)⁵ con frequente uso intermittente del farmaco.

ASA in soggetti privi di patologia cardiovascolare nota

Quali pazienti senza patologia cardiovascolare hanno l'indicazione

L'utilizzo di ASA in pazienti privi di patologia CV è autorizzato in Italia (nel solo dosaggio di 100 mg/die) per "prevenzione degli eventi CV in pazienti a elevato rischio = soggetti a rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20%) in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità" (da scheda tecnica ministeriale) (algoritmo CUORE: <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>).

Questa indicazione è sostanzialmente sovrapponibile a quella di un recente documento dell'European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis, "Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention"⁶, che raccomanda l'utilizzo di aspirina nei soggetti con probabilità di eventi CV (ictus e infarto miocardico fatali e non fatali) > 20% a 10 anni.

A seguito dei dati di alcune analisi post hoc pubblicate di recente, che hanno evidenziato un possibile effetto preventivo di ASA a basse dosi nei confronti dell'incidenza, della mortalità e delle metastasi di alcuni tipi di tumore, lo stesso documento invita a considerare l'uso di aspirina nei pazienti a medio rischio (10-20%) dopo discussione con il paziente ed esclusione di particolari elementi di rischio emorragico.

Il documento ribadisce che il calcolo del rischio deve essere effettuato anche per i pazienti diabetici.

La sintesi del documento europeo⁶ è riportata nella Figura 1.

Dosaggio autorizzato dal Ministero per pazienti privi di patologia cardiovascolare

L'unico dosaggio autorizzato dal Ministero (scheda tecnica) per prevenzione "primaria" CV è 100 mg/die.

Come identificare i pazienti con indicazione

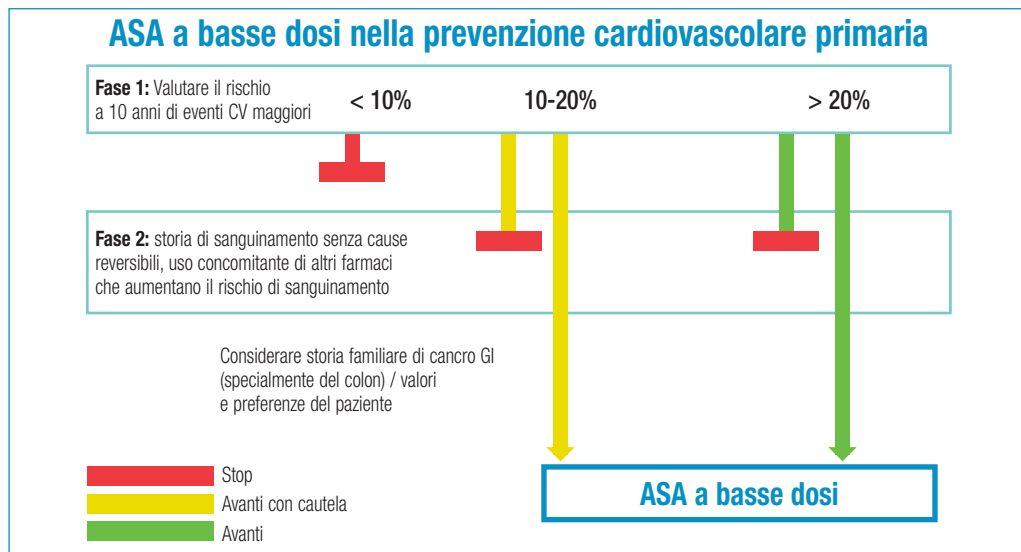
In base ai dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) circa il 4% della popolazione maschile di età compresa tra 40-69 anni (e < 1% di quella femminile) presentano un rischio CV calcolato > 20% a dieci anni. Occorre però tenere presente che per un corretto calcolo del rischio CV non bisogna dimenticare fattori non considerati dalle carte del rischio come per esempio obesità e familiarità, ma soprattutto eventuali danni d'organo la cui presenza fa sì che il paziente debba essere considerato ad alto rischio indipendentemente dalle carte del progetto CUORE. La mancata identificazione di questi soggetti impedisce di mettere in atto efficaci misure preventive. Da un punto di vista pratico si consiglia di calcolare il rischio con l'algoritmo CUORE in:

- tutti i pazienti fumatori;
- tutti i pazienti ipertesi;
- tutti i pazienti che assumono statine in prevenzione "primaria".

ASA in soggetti con patologia cardiovascolare nota

Quali pazienti hanno l'indicazione

- 1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:
 - dopo infarto del miocardio;
 - dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA);
 - in pazienti con angina pectoris instabile;
 - in pazienti con angina pectoris stabile cronica.
- 2) Prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA).
- 3) Prevenzione degli eventi CV nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

**FIGURA 1.**

Indicazioni per l'utilizzo di ASA in prevenzione CV "primaria" (da Halvorsen et al., 2014, mod.)⁶.

Dosaggio autorizzato dal Ministero per pazienti con patologia cardiovascolare

Esistono in commercio più formulazioni a base di ASA. Il range di dosaggio (considerando i diversi prodotti) autorizzati dal Ministero varia da 75 a 300 mg/die.

In prevenzione CV, sia primaria sia secondaria, le linee guida raccomandano dosaggi che vanno dai 75 ai 150 mg.

Ridurre il sotto-utilizzo

Nonostante il consenso generale sull'utilità di ASA a basse dosi nella patologia CV aterosclerotica il farmaco è sotto-utilizzato.

Solo parte di questo fenomeno può essere giustificato da "reale" intolleranza o "improponibile rischio emorragico" (vedi anche ASA dopo emorragia).

I software di studio consentono d'identificare facilmente i pazienti con patologia coronarica, patologia arteriosa periferica e ictus (ischemico) che hanno indicazione ad ASA e di verificare se il farmaco è utilizzato. L'analisi periodica di questo aspetto terapeutico consentirà di intervenire là dove la mancata prescrizione non è veramente giustificata da motivi clinici e, al contempo,

di segnalare nel diario clinico i motivi (validi) del mancato uso del farmaco, sia per motivi professionali, sia come tutela medico-legale.

Situazioni particolari

Anticoagulanti orali (VKA) e ASA

Nella pratica clinica ASA può essere aggiunto ad anticoagulanti orali (inibitori della vitamina K, VKA) in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche che abbiano presentato episodi tromboembolici nonostante terapia con VKA. La qualità metodologica degli studi in merito non è alta, ma la *Cochrane Collaboration*⁷ evidenzia che l'uso contemporaneo di VKA e ASA in questi casi riduce il rischio di eventi tromboembolici (odds ratio, OR, 0,43, 95% IC 0,32-0,59; $p < 0,00001$) e la mortalità totale (OR 0,57, 95% IC 0,42-0,78; $p = 0,0004$), pur aumentando il rischio di sanguinamenti maggiori (OR 1,58, 95% IC 1,14-2,18; $p = 0,006$). Dosaggi superiori a 100 mg di ASA sembrano aumentare il rischio emorragico senza migliorare ulteriormente il rischio trombotico.

ASA dopo emorragia

Dopo sanguinamento da ulcera peptica continuare l'utilizzo di ASA a basse dosi in pa-

zienti con indicazione CV all'uso di questo farmaco comporta un aumento del rischio di sanguinamento ma riduce la mortalità. Il rapporto rischio-beneficio è quindi favorevole all'utilizzo di ASA (ovviamente in questi casi è necessaria "copertura con gli inibitori di pompa protonica (PPI) ed eradicazione eventuale di *Helicobacter*"⁸).

FANS e aspirina

L'associazione di aspirina e FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) (anche selettivi) aumenta il rischio di emorragie. Sia pur con dati non sempre omogenei e con differenze da molecola a molecola, si è segnalato un aumento di rischio di eventi CV con l'utilizzo di FANS, per cui in generale si sconsiglia l'uso continuativo di questi farmaci nei pazienti con patologie CV (e patologia renale); si rimanda comunque alla scheda tecnica per le differenze tra le varie molecole.

Situazione analoga si ha per la possibile interferenza con l'azione protettiva di ASA (riduzione dell'effetto). Per questo motivo si sconsiglia l'uso prolungato di FANS in chi usa ASA per prevenzione CV; in caso di utilizzo per breve tempo od occasionale si consiglia di distanziare le somministrazioni (30-60' dopo l'assunzione di ASA); anche in questo caso si rimanda alla scheda tecnica per le differenze tra le varie molecole.

Insufficienza renale

Le linee guida KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)⁹ raccomandano (a meno di controindicazioni) l'utilizzo di ASA a scopo preventivo nei pazienti con malattia renale.

La scheda tecnica ministeriale non autorizza l'utilizzo di ASA direttamente nei soggetti con insufficienza renale, considerati a elevato rischio CV per la sola presenza della patologia renale (contrariamente a quanto previsto invece per le statine), per cui in questi pazienti è opportuno il calcolo del rischio con l'algoritmo CUORE e la prescrizione in caso di rischio > 20% a dieci anni; ovviamente ASA è da prescrivere "direttamente" in caso di coesistente patologia CV (prevenzione "secondaria").

Policitemia vera

Per i pazienti con policitemia vera (privi di controindicazioni per ASA e non meritevoli di questa

terapia per altri motivi CV) l'uso di ASA a basse dosi rispetto al non trattamento comporta una riduzione statisticamente non significativa del rischio di eventi trombotici fatali e della mortalità totale senza aumento nel rischio di emorragie maggiori¹⁰.

Interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive (ASA come singolo antiaggregante piastrinico)

Le linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) 2012¹¹ raccomandano:

- 1) procedure odontoiatriche o dermatologiche minori e interventi di cataratta: non interrompere ASA in chi lo utilizza per prevenzione CV secondaria;
- 2) in pazienti che utilizzano ASA per rischio CV elevato o medio (prevenzione primaria): non interrompere ASA fino a prima dell'intervento (esclusa chirurgia CV, con l'eccezione dei by-pass aorto-coronari);
- 3) in pazienti a basso rischio CV interrompere ASA 7-10 giorni prima dell'intervento.

Interventi chirurgici e procedure diagnostiche invasive (ASA in doppia antiaggregazione piastrinica)

La doppia antiaggregazione viene solitamente utilizzata dopo le procedure di rivascularizzazione coronarica. Come sempre le decisioni si basano sulla stima del rischio trombotico (in questo caso occlusione coronarica) ed emorragico (da intervento/procedura). Il rischio trombotico dipende dal tipo d'intervento coronarico, dal tempo trascorso dall'intervento stesso e da eventuali particolari fattori di rischio. La probabilità (e la gravità) dell'emorragia dipende dal tipo d'intervento chirurgico/procedura diagnostica. Le combinazioni di questi due fattori sono pertanto molto numerose. Il problema è stato affrontato in un documento di consenso che permette di orientarsi nelle situazioni cliniche che si possono ritrovare nella pratica quotidiana.

Si raccomanda quindi di consultare in caso di necessità il documento "Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico" (<http://www.acoi.it/pratica-clinica-e-pubblicazioni/linee-guida/documento-di-consenso.pdf>).

Rischio emorragico: quanto, quando e come prevenirlo

In termini assoluti si stima che ogni 100.000 pazienti/anno di utilizzo ASA ci sono 99-178 emorragie (escluse quelle “banali”, di cui 69-117 emorragie gastrointestinali “minori”, 46-49 emorragie gastrointestinali “maggiori” e 8-10 ictus emorragici)³.

È ben evidente come il peso di un'emorragia gastrointestinale anche “maggiore” (trasfusione e/o ricovero) sia molto differente da un ictus emorragico in termini di mortalità, qualità di vita, costi, ecc., e come questa differenza permanga anche paragonandola agli effetti “positivi” del farmaco su ictus ischemico e infarto miocardico.

Ovviamente nei soggetti con indicazione (rischio CUORE > 20% a dieci anni e utilizzo in prevenzione “secondaria”) il rapporto rischio/beneficio è chiaramente favorevole ad ASA. Questo però non impedisce di cercare di ridurre comunque il rischio emorragico. I PPI non sono ovviamente utili per prevenire le emorragie intracraniche (e quelle, rare, a carico del colon), ma sono efficaci per quelle del tratto gastroenterico superiore.

L'uso dei PPI non deve essere indiscriminato e, per quanto riguarda la rimborsabilità, il riferimento rimane la Nota 1 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1>), riportata nel box sottostante.

Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore
 - in trattamento cronico con FANS
 - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio
 - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
 - età avanzata*

* Età avanzata 65-75 anni.

anche come risultato “collaterale” favorevole di migliorare l'aderenza alla terapia con ASA⁵.

Può essere utile ricordare che il periodo a maggior rischio di sanguinamento è quello iniziale (primi 3 mesi), probabilmente perché, successivamente, i soggetti “predisposti” alle emorragie (e che hanno sanguinato precocemente) vengono “protetti” o sospendono la terapia.

È utile quindi concentrare la sorveglianza in questi primi mesi. Sempre in questo periodo si manifestano gran parte degli altri effetti collaterali gastro-enterici (dispepsia, nausea, ecc), che, ricordiamo, non sono necessariamente correlati a un danno oggettivabile a livello gastrointestinale.

L'effetto “nocebo” (attribuire al farmaco disturbi in realtà non dovuti al farmaco stesso) è molto frequente e, per questo motivo, al momento della prescrizione oltre a motivare il paziente illustrando i vantaggi della terapia è utile discutere i possibili effetti collaterali e spiegare come gestirli.

ASA e patologia venosa

ASA e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda

Mentre l'effetto di ASA nell'ambito della prevenzione CV è ben noto, forse meno è quello svolto nell'ambito della patologia venosa. L'effetto antitrombotico in questo caso può dipendere dal ruolo svolto dalle piastrine nei meccanismi che iniziano e sostengono la trombosi venosa; oltre a ciò è possibile che ASA produca una fibrinolisi più efficiente. I risultati cumulativi degli studi WARFASA (*Warfarin and Aspirin*) e ASPIRE (*Automation to Simulate Pancreatic Insulin REsponse*) hanno mostrato una riduzione del 32% delle recidive dopo trombosi venosa profonda¹². Questi risultati sono stati recentemente riconfermati da un ulteriore studio che ha mostrato una riduzione di oltre un terzo delle recidive dopo il primo episodio di trombosi venosa profonda idiopatica¹³.

Sebbene questi risultati siano molto interessanti è necessario ricordare che ASA non ha indicazione in scheda tecnica per la prevenzione della recidiva di trombosi venosa profonda e che, soprattutto, questi risultati vanno paragonati a quelli di terapie alternative [VKA, NAO (nuovi

anticoagulanti orali), EBPM (eparine a basso peso molecolare)] che dispongono di questa indicazione.

ASA e prevenzione della trombosi venosa profonda nei pazienti con anticorpi antifosfolipidi

Una recente metanalisi¹⁴ ha esaminato l'effetto protettivo di ASA nei pazienti asintomatici che presentano anticorpi antifosfolipidi. In generale ASA ha mostrato una riduzione degli eventi trombotici arteriosi, ma non venosi. Un elemento di cautela è rappresentato dal fatto che l'effetto non era confermato esaminando solo gli studi prospettici e/o migliori da un punto di vista metodologico.

Bibliografia

- 1 De Caterina R, Renda G. *Clinical use of aspirin in ischemic heart disease: past, present and future*. *Curr Pharm Des* 2012;18:5215-23.
- 2 Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. *Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care*. *BMJ* 2011;343:d4094.
- 3 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.
- 4 Filippi A, Giampaoli S, Lapi F. *Global cardiovascular risk evaluation: pattern of algorithm use and risk modification in 'real life'*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014 Jul 9 [Epub ahead of print].
- 5 Martín Merino E, Johansson S, Nagy P, et al. *Effect of baseline gastrointestinal risk and use of proton pump inhibitors on frequency of discontinuation of aspirin for secondary cardiovascular prevention in United Kingdom primary care*. *Am J Cardiol* 2013;112:1075-82.
- 6 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;64:319-27.
- 7 Massel DR, Little SH. *Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464.
- 8 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. *Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
- 9 http://www.kidney.org/Professionals/kdocqi/pdf/Inker_et_al_AJKD_CKD_Commentary_epub.pdf
- 10 Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. *Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD006503.
- 11 <http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443&direction=P>
- 12 Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. *Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetylsalicylic acid*. *J Thromb Haemost* 2014;12:1776-87.
- 13 Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al.; INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). *Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration*. *Circulation* 2014;130:1062-71.
- 14 Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. *Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis*. *Autoimmun Rev* 2014;13:281-91.



ASA IN PREVENZIONE ONCOLOGICA

Introduzione

In Italia l'utilizzo di ASA a basso dosaggio è previsto da scheda tecnica solo per la prevenzione CV, anche se sembra che ASA possa avere un ruolo anche nella prevenzione oncologica, andando a inibire lo sviluppo di tumori.

Perché dovrebbe funzionare? Razionale del possibile utilizzo di ASA in prevenzione oncologica

Numerosi studi eseguiti per analizzare l'effetto CV di ASA hanno mostrato un inaspettato effetto di riduzione dell'incidenza, della mortalità e delle metastasi da vari tipi di cancro e un allungamento dei tempi di sopravvivenza nella popolazione trattata con ASA ¹.

Sulla base di questi studi, che non avevano come endpoint la valutazione del ruolo protettivo oncologico di ASA, sono state eseguite delle metanalisi ², con valutazione negli anni della mortalità per alcune neoplasie (esofago, stomaco, colon, polmone, prostata/vescica, rene, neoplasie ematologiche (pancreas), prendendo in considerazione coorti di pazienti in terapia con ASA e confrontandoli con pazienti non in terapia con ASA.

Analisi univariate, molto semplici, basate sul log rank, hanno dimostrato una differenza tra la popolazione trattata e non in diverse patologie neoplastiche. In pazienti con durata di trattamento con ASA a basso dosaggio superiore ai 4 anni, si è assistito a una riduzione del 20% del rischio di morte per cancro. Questo era dovuto a una riduzione delle morti per cancro del 34% a 5 anni ^{2,3}. Da notare che il periodo di latenza dell'effetto sulla riduzione delle morti per cancro era diverso a seconda del tumore considerato ^{2,3}.

Anche il sanguinamento precoce da parte di lesioni displastiche, quali i polipi colici, effetto collaterale dell'assunzione in cronico di ASA, può avere un ruolo, andando a comportare una precoce valutazione del sanguinamento e quindi della lesione displastica.

La riduzione dell'incidenza dei tumori, compreso

il cancro al colon-retto (CCR), mette in discussione questa visione.

Come funziona? Meccanismo di azione sulla progressione neoplastica

L'inibizione irreversibile della COX1 (*cyclooxygenase-1*) e COX2 (*cyclooxygenase-2*), causata da ASA, oltre al suo effetto antinfiammatorio, avrebbe anche un effetto protettivo bloccando la progressione tumorale. ASA agisce andando a inibire COX1 e 2 e la produzione di trombano A2 (TXA2) e di prostaglandine (PG).

Così facendo blocca l'aggregazione piastrinica, rendendosi responsabile del suo effetto benefico sul sistema CV, a cui fa da contraltare il rischio di sanguinamento.

Recenti studi hanno evidenziato che ASA non agirebbe solo sull'aggregazione piastrinica ma avrebbe un ruolo anche in complessi meccanismi di trasduzione del segnale a livello molecolare corresponsabili della crescita, migrazione, invasione, inibizione dell'apoptosi e promozione dell'angiogenesi (Fig. 1) ⁴.

In particolare? ASA e il cancro al colon-retto

Nella prevenzione del CCR, in particolare di alcuni tipi, ASA potrebbe avere un ruolo da protagonista.

Infatti, tra i tumori presi in considerazione quello in cui l'effetto protettivo sembrerebbe più spiccato è proprio il CCR.

ASA a basse dosi (75-100 mg) ridurrebbe il rischio di CCR, le recidive/ricadute di polipi adenomatosi, le ricadute dopo resezione e potrebbe ridurre anche l'incidenza di altri tumori ⁴. In particolare, l'effetto sarebbe particolarmente importante nei tumori con mutazione a livello molecolare del PIK3 (fosfoinositide-3-chinasi) ^{5,6}. Quella del PIK3 è una delle vie molecolari maggiormente coinvolte nello sviluppo di neoplasie.

Andando ad analizzare le neoplasie coliche si evidenzia che il 40% dei CCR hanno delle mu-

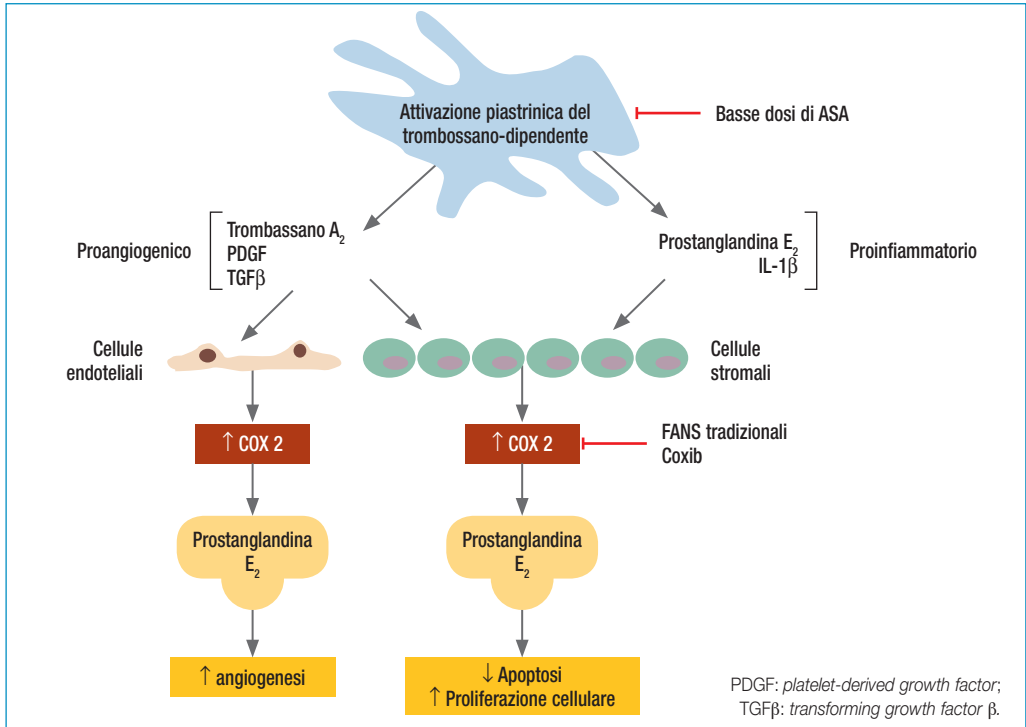


FIGURA 1.

Razionale di utilizzo di ASA a livello molecolare nei tumori (da Thun et al., 2012, mod.)⁴.

tazioni sulla via del PIK3. Il PIK3CA mutante è presente nel 15-20% dei CCR.

Nei pazienti con PIK3CA mutante si osserva, con un regolare utilizzo di ASA, una notevole riduzione della mortalità per CCR e della mortalità totale (Fig. 2, 3) rispetto ai pazienti con PIK3 wild⁶.

Una *up-regulation* di PIK3 è responsabile di un aumento dell'espressione di COX2, della sua attività e della sintesi di PGE2. Da considerare che le mutazioni di PIK3 sono presenti anche nei carcinomi della mammella, nei carcinomi dell'ovaio, nei carcinomi dell'endometrio e nel carcinoma epatocellulare (HCC).

Quindi anche in questi tumori ASA potrebbe essere protettiva se i risultati venissero confermati. Dal suo ruolo come inibitore dell'aggregazione piastrinica alcuni autori sono arrivati a prospettare in futuro ad ASA a basse dosi un ruolo in terapia mirata (*targeted therapy*) dei tumori, data la sua azione sulla cascata molecolare che conduce allo sviluppo di neoplasie⁷.

Funziona sulle metastasi? E come? Effetto sulla metastatizzazione

ASA a basse dosi sembrerebbe avere un ruolo anche nell'inibizione della metastatizzazione.

Studi hanno mostrato che durante la metastatizzazione di un tumore le piastrine circondano le cellule tumorali impedendo il riconoscimento delle stesse da parte delle difese immunitarie e favorendo la colonizzazione di altri tessuti da parte di esse (Fig. 4).

ASA, inibendo l'aggregazione piastrinica, andrebbe anche a limitare la formazione del guscio piastrinico favorendo l'azione del sistema immunitario e la distruzione delle cellule neoplastiche⁸.

Quando utilizzare ASA e per quanto tempo? A quali pazienti? Ci sono categorie di pazienti più esposte ai benefici o ai rischi della terapia?

ASA a basse dosi deve essere utilizzato a oggi

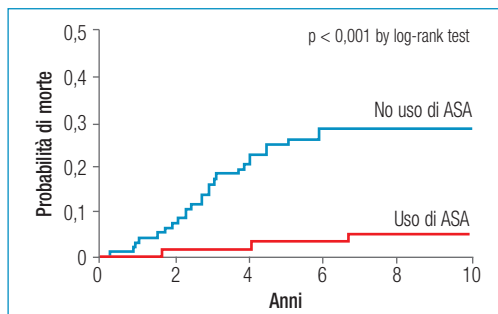


FIGURA 2.

Mortalità specifica per CCR nei pazienti con PIK3CA mutante che utilizzavano regolarmente ASA (da Liao et al., 2012, mod.)⁶.

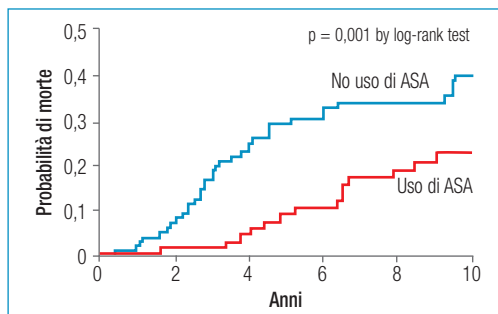


FIGURA 3.

Mortalità generale nei pazienti con PIK3CA mutante che utilizzavano regolarmente ASA (da Liao et al., 2012, mod.)⁶.

nei pazienti affetti da patologie CV in base alle indicazioni riportate in scheda tecnica.

Sarà il medico prescrittore, alla luce delle nuove scoperte sul ruolo di prevenzione oncologica di ASA, a calcolare rischio/beneficio dell'utilizzo nel singolo paziente¹.

Gli studi a oggi presenti in letteratura, che hanno analizzato coorti di pazienti trattati a 3, 5, 7, 10, 20 anni, mostrano che l'effetto protettivo comincia a essere statisticamente significativo dopo 5 anni di trattamento, particolarmente spiccato in alcune neoplasie coliche, in particolare nel CCR. Le metanalisi eseguite confermano l'effetto protettivo⁹.

L'efficacia di ASA nella prevenzione delle morti da cancro si estrinseca quindi non prima di 5

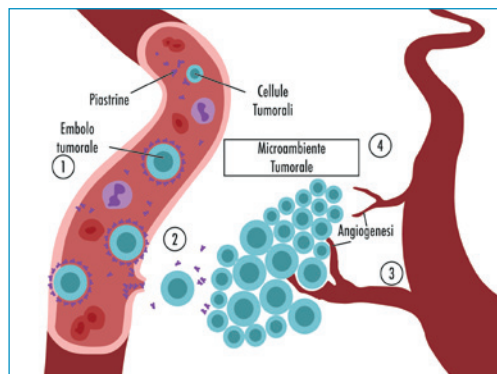


FIGURA 4.

Ruolo delle piastrine nella metastatizzazione (da Bambace et al., 2011, mod.)⁸.

anni² e nella prevenzione dei casi di cancro si estrinseca già dopo 3 anni di trattamento³.

Rothwell, in una metanalisi di dati individuali di 12.659 pazienti reclutati da tre trial per cui erano a disposizione dati di follow-up a 20 anni¹⁰⁻¹², ha dimostrato per i tumori solidi (adenocarcinomi) persistenza dell'efficacia sulle morti da cancro anche dopo 20 anni dalla fine del trial; tuttavia si trattava di casistiche quasi esclusivamente maschili (656 femmine su 12.659 pazienti randomizzati = 5,18% del totale). Per i tumori coloretali l'efficacia dopo sospensione della terapia si è rivelata direttamente proporzionale alla lunghezza del precedente periodo di trattamento^{2,3,9}.

Altre esperienze rivelano che un trattamento prolungato per 6-7 anni si accompagna a un OR per morte da cancro pari a 0,63 (0,84-1,03)¹³; in trattamenti di durata più lunga è stato rilevato un Hazard Ratio pari a 0,76 (0,66-0,88)¹⁴.

Due grandi trial in cui ASA era stata somministrata a giorni alterni^{15,16} non hanno dimostrato vantaggi in termini di prevenzione oncologica. Nello studio WHS (100 mg a giorni alterni) il risultato era significativo limitatamente al CCR¹⁵. L'inclusione di queste casistiche nella metanalisi non si accompagna a riduzioni significative della mortalità da cancro, pur confermando efficacia di ASA nella prevenzione delle morti non CV; non può essere dimostrato se ciò sia ascrivibile solo alla modalità dell'assunzione del farmaco (vedi dosaggio) o ad altre ragioni.

A che dosaggio?

Non è stato ancora sufficientemente chiarito il dosaggio giornaliero ottimale ai fini della prevenzione oncologica, né l'impatto di differenti dosaggi sugli esiti CV e oncologici¹⁷.

Nei sette trial principali in cui ASA è stata sperimentata in prevenzione CV primaria^{10 11 18-22} il dosaggio corrispondeva: in due trial a 75 mg/die^{10 22}; in un trial a 81-100 mg/die¹⁹; in tre trial a 100 mg/die^{18 20 21} e in un trial a 500 mg/die¹¹. Nei 51 trial complessivamente considerati dalla metanalisi di Rothwell il dosaggio variava da un minimo di 40 mg/die a un massimo di 1500 mg/die (media = 550 mg/die; mediana = 325 mg/die)⁹.

Rothwell³ riporta comunque che i benefici osservati a lungo termine sulla mortalità da cancro non sembrano essere influenzati da un dosaggio giornaliero superiore a 75-100 mg.

Dottore ... e se sanguino? Possibili effetti collaterali della terapia con ASA. In quali pazienti aspettarsi

Rothwell² in una metanalisi di dati individuali di 25.570 pazienti non ha rilevato differenze di efficacia di genere nella riduzione del rischio di morte da cancro, ma segnala differenze legate all'età. In un'analisi per sottogruppi stratificata per età questo autore segnala che l'abbattimento del rischio assoluto di morte per cancro non risulta evidente per i soggetti con età inferiore a 55 anni [*risk difference* = 1,41% (-0,74 ± 3,56)], risultando invece di entità maggiore e accompagnato da significatività statistica per i due strati di età più avanzata (55-64 anni e rispettivamente 65+ anni [*risk difference*: 4,53% (2,06 ± 6,99) e rispettivamente 7,08% (2,42 ± 11,74)]). Tuttavia questa analisi per sottogruppi non era accompagnata da un *test for interaction* e non ha quindi dimostrato formalmente che l'età rappresenti un modificatore di effetto per questo endpoint. Rothwell^{3 23} riporta nell'altra metanalisi risultati stratificati per sesso solo per l'incidenza di cancro (che viene ridotta nei due sessi in simile misura dopo 3 anni di trattamento) ma non per altri endpoint. I dati riportati da Selak²⁴ sulle complicanze emorragiche pur riguardando pazienti caratterizzati da un rischio basale più basso rispetto alla casistica di Rothwell sono molto interessanti, perché il rischio viene stratificato in differenti fasce di sesso e di età (Tab. I). La Tabel-

la I mostra che le probabilità di sanguinamento risultano decisamente più elevate per il sesso maschile e per le età più avanzate. Come regola pratica ricavabile dalla Tabella I^{9 24}, il rischio si raddoppia per i maschi rispetto alle femmine e, per ciascun sesso, si raddoppia per ogni decade di età rispetto alla decade precedente.

TABELLA I.

Eventi emorragici extracranici non fatali attesi in 10.000 persone trattate per 10 anni (da Selak et al., 2010, mod.)²⁴.

	Maschi	Femmine
Età 50-59	40	20
Età 60-69	86	44
Età 70-79	184	92
Età 80-89	398	198

E io, medico di famiglia, come mi devo comportare? Cosa devo dire al paziente? Suggerimenti per il medico di medicina generale e cure primarie

Il MMG dovrà quindi far presente al paziente, in termini sintetici ma corretti, il possibile effetto benefico di prevenzione oncologica.

Questo potrà:

- rafforzare la motivazione all'uso;
- aiutare a superare le difficoltà legate a effetti collaterali "minori";
- migliorare l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

Il MMG nella valutazione del paziente candidato ad ASA in prevenzione CV dovrebbe sapere che i benefici del trattamento oncologico a lungo termine si concretizzeranno in una riduzione dell'11% del rischio di cancro, in una riduzione tra il 15 e il 23% del rischio di morte da cancro, in una riduzione tra l'8 e il 12% del rischio di morte non vascolare. Dovrebbe tuttavia essere informato che le conclusioni di efficacia sulla mortalità da ogni altra causa risultano meno chiare.

Il paziente dovrebbe sapere che i benefici del trattamento saranno controbilanciati da un incremento del 52% del rischio di emorragia extracranica e da un incremento del 32% del rischio di emorragia cerebrale; tuttavia in termini assoluti il

rischio di base della popolazione trattata viene aumentato da ASA solo in modo modesto.

Il paziente andrebbe inoltre avvisato che il rischio di emorragie extracraniche si manifesta probabilmente solo entro i primi 3 anni di terapia.

Al paziente dovrebbe essere spiegato che solo lunghi trattamenti (> 5 anni) comportano riduzione del rischio di morte da cancro e che l'efficacia del trattamento è direttamente proporzionale (almeno per alcuni tumori) alla durata del trattamento stesso e sembrano persistere a lungo, anche 20 anni dopo sospensione della terapia. I pazienti più anziani (soprattutto di sesso maschile) dovrebbero essere avvisati che potranno essere esposti a un maggior rischio di emorragie.

Non è chiara la dose ottimale di ASA in prevenzione oncologica, ma non esistono probabilmente buoni motivi per preferire dosi superiori a 75-100 mg/die.

È utile ricordare che l'unico dosaggio ammesso da AIFA per la prevenzione CV primaria è quello di 100 mg/die.

Deve essere anche chiarito al paziente che l'efficacia sulla mortalità da cancro è stata dimostrata solo per somministrazioni quotidiane (mai a giorni alterni).

Il rapporto rischio-efficacia dovrebbe essere comunque tarato non solo sulle preferenze del paziente ma anche sul rischio individuale nei confronti dei vari endpoint, che, in seguito a situazioni intercorrenti, potrebbe essere molto più elevato di quello della popolazione studiata nei trial (ovviamente un paziente con precedenti di ulcera è molto più predisposto a complicanze emorragiche).

In sintesi, l'approccio più corretto per il MMG allo stato attuale delle cose e alla luce delle più recenti acquisizioni è quello di non ignorare il possibile effetto di prevenzione oncologica nel momento in cui valuta il bilancio rischio-beneficio di una terapia cronica con ASA. Il MMG dovrà quindi tener presente il rischio di sanguinamento, la necessità in questi casi di prescrizione di un protettore gastrico e tutte quelle caratteristiche che rendono quello specifico paziente idoneo o meno a un trattamento cronico con ASA a basse dosi, tenendo sempre presente che la terapia deve essere *patient tailored* ("cucita sul paziente").

Il fatto che dalle indagini effettuate emerga che solo lunghi trattamenti (> 5 anni) comportano

riduzione del rischio di morte da cancro e che l'efficacia della terapia sia direttamente proporzionale (almeno per alcuni tumori) alla durata del trattamento stesso potrebbe essere utilizzato dal MMG per rinforzare l'aderenza del paziente alla terapia¹⁹.

Prospettive future

A livello di popolazione⁹ eventuali strategie di prevenzione oncologica dovrebbero essere tarate anche su valutazioni economiche costo/beneficio che tengano conto non solo dei risparmi ottenuti dalla prevenzione CV e oncologica delle neoplasie e delle complicanze a esse correlate, ma anche dei costi associati al trattamento, alla gastroprotezione e agli effetti collaterali della terapia.

Bibliografia

- Demurtas J, Battaglia A, Cancian M. *L'aspirina ci stupisce ancora?* Progett ASCO - SIMG. <http://www.progettoasco.it/laspirina-ci-stupisce/#.VG7-5iiFW2U>
- 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.
- 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;379:1591-601.
- Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. *The role of aspirin in cancer prevention.* Nat Rev Clin Oncol 2012;9:259-67.
- Markowitz SD. *Aspirin and colon cancer--targeting prevention?* N Engl J Med 2007;356:2195-8.
- Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. *Aspirin use, tumor PIK3CA mutation and colorectal cancer survival.* N Eng J Med 2012;367;17:1596-606.
- Pasche B. *Aspirin--from prevention to targeted therapy.* N Engl J Med 2012;367:1650-1.
- Bambace NM1, Holmes CE. *The platelet contribution to cancer progression.* J Thromb Haemost 2011;9:237-49.
- Battaglia A, Demurtas J. elaborazione in press.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *TPT 1998 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;351:233-41.
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. *Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.* BMJ 1988;296:313-6.

- ¹² Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. *The United Kingdom transient ischaemic attack UK-TIA 1991 (UK-TIA) aspirin trial: final results.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:1044-54.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Perk J, de BG, Gohlke H, Graham I, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *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).* Int J Behav Med 2012;19:403-88.
- ¹⁵ 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;352:1293-304.
- ¹⁶ Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *PHS 1989 Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study.* N Engl J Med 1989;321:129-35.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. *The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease.* BMJ 2008;337:a1840.
- ¹⁹ Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;300:2134-41.
- ²⁰ Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al.; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. *Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial.* JAMA 2010;303:841-8.
- ²¹ de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *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.
- ²² 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.* HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
- ²³ 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 28;379:1602-12.
- ²⁴ Selak V, Elley CR, Wells S, et al. *Aspirin for primary prevention: yes or no?* J Primary Health Care 2010;2:92-9.

