Aspirina in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari

Data 03 gennaio 2010
Categoria cardiovascolare

L'aspirina riduce il numero di eventi da CVD sia nelle donne che negli uomini senza precedenti CVD.
la riduzione del numero di infarti del miocardio si osserva negli uomini mentre nelle donne si evidenzia una riduzione degli stroke ischemici .

Le malattie cardiovascolari (Cardiovascular Disease, CVD) rappresentano la principale causa di morte negli Stati Uniti.
Già nel 2002, la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) aveva fortemente raccomandato ai medici di discutere l'uso di aspirina con i pazienti adulti a rischio di malattie coronariche (U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136:157-60). Queste raccomandazioni si basavano sui dati provenienti da 5 RCT in cui veniva dimostrata una riduzione del 28% di manifestare un infarto del miocardio in pazienti che assumevano aspirina. Solo 2 dei 5 studi analizzati includevano le donne. Grazie alla pubblicazione dei dati del Women's Health Study (WHS, Ridker PM et al. N Engl J Med 2005; 352: 1293-304), che ha seguito per 10 anni gli eventi cardiovascolari in 39.876 donne randomizzate ad aspirina o a placebo, è stato possibile acquisire importanti informazioni sui benefici dell'aspirina nelle pazienti di sesso femminile.
Grazie alla disponibilità di questi nuovi dati, le precedenti raccomandazioni della USPSTF sono state aggiornate, rivalutando le evidenze sull'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, con particolare attenzione ai benefici e ai rischi in funzione del sesso.
Gli autori di questa revisione, in collaborazione con la USPSTF, hanno stilato una struttura analitica utile nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, basata sui seguenti quesiti chiave:

1) L'aspirina è utile nelle donne e negli uomini, senza precedenti cardiovascolari, nel ridurre gli eventi coronarici, lo stroke, la morte per eventi cardio-cerebrovascolari o da tutte le cause?

2) L'aspirina aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali o di stroke emorragico nelle donne e negli uomini?

Per rispondere a queste domande, gli autori hanno effettuato una ricerca in letteratura (PubMed). limitandola agli studi pubblicati nel periodo 1 Gennaio 2001-28 Agosto 2008. Per valutare i benefici dell'aspirina sono stati considerati RCT, metanalisi e revisioni sistematiche pubblicate in lingua inglese, i cui criteri di esclusione comprendevano la gravidanza.

Per valutare i rischi dell'aspirina sono stati invece selezionati RCT, studi caso-controllo, metanalisi e revisioni sistematiche. Inoltre gli autori hanno cercato altri eventuali studi rilevanti nel registro dei trial clinici della Cochrane Library.

Sono stati selezionati gli studi che valutavano l'aspirina rispetto ad un controllo in pazienti adulti in prevenzione primaria di eventi cardiovascolari, senza storia di CVD e non ad alto rischio (es. con fibrillazione atriale) e che fossero in qualche modo sovrapponibili alla popolazione americana. In funzione dell'efficacia, gli studi dovevano avere valutato uno dei seguenti outcome: infarto del miocardio, stroke, morte per infarto del miocardio o per stroke o mortalità da tutte le cause. In relazione alla sicurezza gli eventi valutati includevano: sanguinamenti gastrointestinali, gravi episodi di sanguinamento, stroke emorragico od emorragia cerebrale.

Dai 726 studi considerati potenzialmente rilevanti, la maggior parte è stata esclusa perché includeva pazienti ad alto rischio di CVD o con storia di CVD. In totale, sono stati inclusi 4 studi che fornivano informazioni sia sui benefici che sui rischi della terapia con aspirina in prevenzione primaria.

Quesito chiave 1. L'aspirina è utile nelle donne e negli uomini, senza precedenti cardiovascolari, nel ridurre gli eventi coronarici, gli stroke, la morte per eventi coronarici e stroke o la mortalità da tutte le cause?

Importanti novità in tal senso provengono dallo studio WHS nel quale l'aspirina è stata associata ad una riduzione significativa dell'incidenza di stroke (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99), soprattutto di stroke ischemico (RR 0.76; 0.63-0.93), mentre non è stato riscontrato un significativo beneficio nella prevenzione di eventi cardiovascolari combinati (infarto del miocardio, morte per CVD o da tutte le cause).

Una recente metanalisi di buona qualità ha suggerito differenze nei benefici dell'aspirina in base al sesso (Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13). Tra gli uomini è stata riscontrata una riduzione del rischio di infarto del miocardio mentre tra le donne una riduzione degli stroke ischemici. Questa metanalisi ha analizzato i dati di 51.342 donne e 44.114 uomini arruolati in 6 distinti trial clinici. L'uso di aspirina nelle donne è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (OR 0.88; 0.79-0.99) e di stroke ischemici (OR 0.76; 0.63-0.93) mentre non è stato riscontrato alcun beneficio su infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare.
Di contro, negli uomini l'aspirina è stata associata ad una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (OR 0.86; 0.78-0.94) e di infarto del miocardio (OR 0.68; 0.55-0.86) mentre non è stata riscontrata nessuna differenza per gli stroke ischemici e la mortalità cardiovascolare. Dunque, la mortalità non si è ridotta né negli

uomini né nelle donne.

Una sottoanalisi dello studio WHS ha mostrato come l'efficacia del farmaco sia maggiore nelle donne non fumatrici e con età >=65 anni, sia nel prevenire stroke ischemici che infarto del miocardio (RR 0.66; 0.44-0.97).
Inoltre, una sottoanalisi di uno studio di discreta qualità (Sacco M et al. Diabetes Care 2003; 26: 3264-72) non ha mostrato nessuna riduzione degli end point cardiovascolari in pazienti diabetici (HR 0.9; 0.49-1.67). I risultati di questo studio sono comunque complicati da analizzare dal momento che il 28% dei diabetici trattati con aspirina ha sospeso l'uso del farmaco rispetto al 12% del gruppo di controllo.

Quesito chiave 2. Nelle donne e negli uomini. l'aspirina aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali o di strokeemorragico?

Le nuove evidenze sui danni che l'aspirina può causare in prevenzione primaria mostrano inequivocabilmente un aumento del rischio di eventi emorragici maggiori, principalmente emorragia gastrointestinale, sia negli uomini che nelle donne.
Nuove, ma limitate, evidenze mostrano come il farmaco possa aumentare il rischio di stroke emorragici solo negli uomini.
Il WHS ha mostrato come le gravi emorragie siano state più comuni tra le pazienti che assumevano aspirina rispetto a placebo (RR 1.40; 1.07-1.83). I decessi per emorragia gastrointestinale sono stati 5 (2 tra le trattate con aspirina e 3 con placebo). Inoltre, gravi ulcere peptiche, emorragie gastrointestinali, ematuria, ematomi ed epistassi erano più frequenti nel gruppo aspirina rispetto al placebo. Gli stroke emorragici non differivano tra i due gruppi (RR 1.24; 0.82-1.87).
La metanalisi di JAMA, citata in precedenza (Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13), ha invece riscontrato 301 casi di emorragie maggiori (OR 1.68; 1.13-2.52) tra le 51342 donne trattate e 288 casi (OR 1.72; 1.35-2.20) tra i 44.114 uomini. L'odds dello stroke emorragico era significativamente aumentato solo negli uomini (RR 1.69; 1.04-2.73).
Una sottoanalisi di uno degli studi inclusi nella metanalisi ha mostrato come gli eventi emorragici non fossero influenzati dai livelli di pressione arteriosa iniziali (Zanchetti A et al. J Hypertens 2002; 20: 2301-7).

> Le nuove evidenze disponibili in letteratura dimostrano che l'aspirina riduce il numero di eventi da CVD sia nelle donne che negli uomini senza precedenti CVD.
> I risultati di questi studi mostrano una riduzione del numero di infarti del miocardio negli uomini e degli stroke ischemici nelle donne.
> L'aspirina non sembra, invece, associarsi ad una riduzione della mortalità da tutte le cause in entrambi i sessi. Di conseguenza, l'uso di aspirina in prevenzione primaria delle CDV fornisce probabilmente più benefici che rischi negli uomini ad aumentato rischio di infarto del miocardio e nelle donne ad aumentato rischio di stroke ischemico.

Le ragioni di questa differenza tra i sessi non sono ancora note, anche se sono state fatte diverse ipotesi che includono differenze nel metabolismo dell'aspirina, nel tasso di infarto e stroke ed un'aumentata possibilità di resistenza all'aspirina nelle donne (Ridker PM et al. N Engl J Med 2005;352: 1293-304; Berger JS et al. JAMA 2006; 295: 306-13).
Grazie ai risultati di questo studio, l'update del 2009 delle linee guida USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 396-404), raccomanda l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, quando i potenziali benefici superano i rischi di emorragie gastrointestinali: - negli uomini tra 45 e 79 anni ad aumentato rischio di infarto del miocardio; - nelle donne tra 55 e 79 anni ad aumentato rischio di stroke ischemico. Le evidenze sono invece insufficienti per valutare il rapporto rischio/beneficio in soggetti ≥80 anni. Non viene incoraggiato l'impiego dell'aspirina nelle donne con <55 anni e negli uomini con <45 anni.

> L'uso di aspirina in prevenzione primaria aumenta il rischio di eventi emorragici maggiori, soprattutto di emorragie gastrointestinali, sia nelle donne che negli uomini.
> Inoltre, gli uomini sono più a rischio di manifestare stroke emorragici, mentre per le donne questo rischio non sembra aumentare.
> Il rischio di emorragie gastrointestinali potrebbe modificarsi in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica, ma il loro ruolo in questi pazienti non è stato valutato in questa revisione.

Le sottoanalisi effettuate in pazienti diabetici o ipertesi non permettono, vista la bassa qualità degli studi dai quali prevengono questi dati, di avanzare conclusioni definitive sul ruolo protettivo dell'aspirina in questi pazienti.

Le dosi utilizzate negli studi revisionati variavano da 75 mg/die a 500 mg/die. Di contro, nello studio WHS è stata utilizzata la dose di 100 mg/die. Alcuni esperti hanno avanzato l'ipotesi che questa dose sia troppo bassa per dimostrare un beneficio dell'aspirina nella prevenzione di CVD o di attacco cardiaco nelle donne.
Il beneficio complessivo dell'aspirina in prevenzione primaria dipende, comunque, dal rischio basale di CVD e dal rischio di manifestare emorragie gastrointestinali.

Commento

L’editoriale d’accompagnamento all’articolo, cerca di rispondere alla domanda se sia o meno ragionevole raccomandare l’uso di aspirina in prevenzione primaria negli uomini tra 45 e 79 anni negli uomini e nelle donne tra 55 e 79 anni. Lo studio WHS ha dimostrato che, anche nelle donne a basso rischio, lo stroke era più frequente dell’infarto (circa 1.4 stroke per ogni infarto). In altre parole, prescrivere aspirina nelle donne a rischio di stroke favorirebbe la prevenzione degli altri eventi cardiovascolari quali l’infarto.
L’uso dell’aspirina sembra dunque ragionevole in tutti gli individui, sia donne che uomini, con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (6-10% a dieci anni).
Per raccomandare la prescrizione di aspirina, il clinico dovrebbe considerare attentamente il rapporto tra il rischio di tossicità (emorragia gastrointestinale) ed il beneficio (riduzione di eventi cardiovascolari) del trattamento, includendo nel processo di decision making il fatto che il paziente potrebbe preferire rischiare un’emorragia piuttosto che un infarto, preferendo dunque assumere l’aspirina.

Le linee guida enfatizzano il ruolo dell’affrontare l’argomento con il paziente in modo da prendere una decisione condivisa, individualizzando al meglio la terapia in base alle specifiche condizioni cliniche: l’uso di aspirina nei pazienti ad alto rischio di emorragia intracranica deve essere assolutamente evitato.
Applicare alla pratica clinica queste raccomandazioni significherà senza dubbio aumentare l’uso di aspirina e di conseguenza prevenire molte migliaia di eventi cardiovascolari ogni anno.

Dottor Francesco Salvo

Riferimentibibliografici

Wolff T et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 405-10.

Metha SR. Aspirin for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2009;150:414-16.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]