

DOCUMENTO DI CONSENSO

La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano

Massimo Volpe¹, Maurizio Giuseppe Abrignani², Claudio Borghi³, Sergio Coccheri⁴, Paolo Gresele⁵,
Giuseppe Patti⁶, Bruno Trimarco⁷, Raffaele De Caterina⁸

¹Sapienza Università di Roma, e IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS)

Coordinatore intersocietario del documento

²Ospedale S. Antonio Abate di Trapani

in rappresentanza di: Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

³Università degli Studi di Bologna

in rappresentanza di: Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

⁴Università degli Studi di Bologna

in rappresentanza di: Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)

⁵Università degli Studi di Perugia

in rappresentanza di: Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)

⁶Università Campus Bio-Medico di Roma

in rappresentanza di: Società Italiana di Cardiologia (SIC)

⁷Università degli Studi "Federico II" di Napoli

in rappresentanza di: Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

⁸Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti

in rappresentanza di: European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

The indications for the use of aspirin in primary cardiovascular prevention continue to be a source of intense debate, with major international guidelines providing conflicting advices. This document, written by delegates of the main Italian scientific societies dealing with cardiovascular prevention and modeled on a similar document by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, reviews the evidence in favor and against the use of aspirin therapy in primary prevention based on data cumulated so far, including recent data linking aspirin with cancer protection. While awaiting the results of several ongoing studies, this document argues for a pragmatic approach to the use of low-dose aspirin in primary cardiovascular prevention, and suggests its use in patients at high cardiovascular risk, defined as ≥ 2 major cardiovascular events (death, myocardial infarction, or stroke) projected per 100 person-years, who are not at increased risk of bleeding.

Key words. Aspirin; Bleeding; Cancer; Death; Myocardial infarction; Primary prevention.

G Ital Cardiol 2014;15(7-8):442-451

INTRODUZIONE

Il riconoscimento del ruolo importante della trombosi nello sviluppo delle complicanze acute delle malattie cardiovascolari (MCV)^{1,2} deriva dai risultati di un gran numero di trial clinici sull'efficacia di farmaci antitrombotici (principalmente antiplastrici-

nici) nella prevenzione cardiovascolare. Il beneficio dei farmaci antiplastrici – aspirina, associazione di aspirina e dipiridamolo, e inibitori del recettore P2Y₁₂ – nel ridurre la mortalità e/o nuovi eventi cardiovascolari con un rischio di sanguinamento accettabile in pazienti con evidenza di pregresse MCV (prevenzione secondaria) è stato dimostrato chiaramente, e questi farmaci sono perciò raccomandati in tali condizioni con specifiche indicazioni³⁻⁵. Tuttavia, in pazienti senza precedenti clinici di MCV (prevenzione primaria) l'indicazione all'uso dei farmaci antitrombotici è ancora poco chiara. In questa popolazione l'aspirina – unico farmaco antitrombotico studiato in coorti sufficientemente ampie di pazienti – produce una riduzione statisticamente significativa nel rischio di un primo infarto miocardico (IM), ma aumenta il rischio di sanguinamento sia gastrointestinale (GI) che cerebrale (ictus emorragico)⁶. Per questo motivo, sia linee guida che opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso rapporto beneficio-rischio.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 27.06.2014.

Il prof. De Caterina ha ricevuto onorari e finanziamenti per progetti di ricerca da AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Daiichi Sankyo e Sanofi-Aventis. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Volpe Cattedra e S.C. di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, c/o Ospedale Sant'Andrea, Via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Prof. Raffaele De Caterina Istituto di Cardiologia e U.O. di Cardiologia Universitaria, c/o Ospedale SS. Annunziata, Via dei Vestini 31, 66013 Chieti e-mail: rdecater@unich.it

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

Questo documento rivede e discute le evidenze più recenti circa l'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria sul modello di una proposta del Working Group on Thrombosis della Società Europea di Cardiologia (ESC)⁷, con lo scopo principale di dare raccomandazioni pratiche per il suo uso in questo contesto in Italia. Il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono pesati e graduati secondo il sistema dell'ESC⁸. Il presente documento riprende altresì alcune argomentazioni al riguardo di alcuni degli autori⁹.

LA STIMA DEL RISCHIO BASALE

In prevenzione cardiovascolare primaria, in cui la probabilità di sviluppare un evento trombotico nel singolo paziente è bassa, diventa essenziale stimare il rischio individuale basale di tale tipo di eventi bilanciandolo contro quello di avere eventi avversi legati alla terapia. Per far questo occorre far riferimento ai punteggi di rischio, alcuni dei quali, come lo SCORE dell'ESC, valutano la probabilità di morte cardiovascolare (www.HeartScore.org), altri, come quello di Framingham, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori¹⁰. Chiaramente, il rischio di eventi fatali e non fatali globalmente considerati è più alto che non quello dei soli eventi fatali. Per un rischio a livello del 5% di eventi fatali, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in totale è di circa il 15%⁸. Questo fattore moltiplicativo di 3 diventa più piccolo negli anziani, in cui il rischio di un primo evento ha maggiori probabilità di essere fatale. In Italia, un buon metodo di valutazione del rischio cardiovascolare è quello offerto dalla Carta del Rischio del Progetto CUORE sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità¹¹ (<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>). Va ricordato inoltre che l'algoritmo online offerto dal Progetto CUORE consente di inserire due ulteriori importanti parametri di rischio, quali il trattamento antipertensivo e i livelli di colesterolo HDL, nonché di ricavare una stima puntuale e non categorica del rischio cardiovascolare del soggetto.

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA

L'aspirina è stata studiata in 9 grandi trial clinici randomizzati (RCT) comprendenti oltre 100 000 soggetti partecipanti (Tabella 1)¹²⁻²⁰.

Metanalisi dei trial con aspirina in prevenzione primaria

La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration del 2009⁶ includeva i primi 6 trial effettuati in quest'ambito¹²⁻¹⁷ (95 000 soggetti) e dimostrava che, in un periodo di 10 anni, la terapia con aspirina era associata a 6 infarti in meno per 1000 soggetti a basso rischio trattati (con un rischio del 5% di eventi cardiovascolari maggiori a 10 anni secondo il punteggio di Framingham). Per soggetti a rischio moderato (rischio di evento cardiovascolare maggiore 10-20% a 10 anni, 15% della popolazione analizzata) o alto (rischio >20%, 25% della popolazione), l'uso dell'aspirina determinava una riduzione rispettivamente di 19 e 31 infarti per 1000 soggetti trattati¹⁰. L'aspirina non sembrava invece ridurre l'ictus. Per la mortalità, infine, veniva evidenziato un piccolo effetto protettivo, con 0-6 morti in meno per 1000 soggetti trattati a 10 anni, presente in tutte le classi di rischio. Il dato negativo era rappresentato dal fatto che il rischio di sanguinamento aumentava con l'aumento del rischio cardiovascolare. Pertanto, complessivamente,

la riduzione nel numero di infarti veniva quasi bilanciata da un aumento dei sanguinamenti in pressoché tutte le categorie di rischio. Inoltre, è stato arguito che il divario tra eventi trombotici risparmiati con l'uso di aspirina ed eventi emorragici causati con il suo uso verrebbe a ridursi ulteriormente nel caso che il farmaco venga somministrato in combinazione con altri farmaci in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come le statine²¹.

Quattro ulteriori metanalisi sono state effettuate da altri gruppi e pubblicate nel 2011-2012²²⁻²⁵. In tutte sono stati inclusi tre ulteriori studi: il JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes)¹⁸, il POPADAD (Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes)²⁰ e l'AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)¹⁹ (Tabella 1). Questi ultimi studi erano per alcuni versi non omogenei con i precedenti, comprendendo soggetti che, sebbene asintomatici, erano a rischio maggiore per la presenza in storia clinica di altri fattori di rischio per MCV come preesistente diabete, vasculopatia periferica, o entrambi. Il numero totale risultante di partecipanti in tali metanalisi è stato tra 90 000 a 102 511 soggetti, per motivi non chiaramente esplicitati. In 3 di tali metanalisi²³⁻²⁵ è stata usata una procedura "a effetto random", che permetteva di aggiustare l'analisi per l'eterogeneità degli studi. La dimensione dell'effetto è stata espressa come odds ratio (OR) in 2 analisi^{22,25} e come rischio relativo o rapporto di rischio (risk ratio) nelle altre 2^{23,24}. Tali differenze non sono tuttavia molto rilevanti per la buona concordanza dei risultati. In queste metanalisi, la mortalità per tutte le cause – più che la mortalità vascolare – era ridotta di poco, ma in maniera molto coerente, reiterando un rapporto di rischio di 0.94 con limiti di confidenza uniformi (da 0.88 a 1.00), senza raggiungere, ancorché di poco, la significatività statistica formale. Queste cifre si confrontano bene con quelle (da 0.88 to 1.02) della metanalisi dell'ATT Collaboration⁶. La pretesa di raggiungimento di una significatività statistica nella riduzione della mortalità dichiarata in una delle metanalisi²³ non è formalmente giustificata dai dati^{26,27}.

Un'ulteriore recente ampia revisione sistematica effettuata nel 2013²⁸ conferma che non si osservano differenze statisticamente significative tra aspirina e placebo per la mortalità totale e per quella vascolare, l'infarto e l'ictus in pazienti con vasculopatia periferica asintomatica.

Eventi avversi nella prevenzione primaria con aspirina

Il più comune evento avverso associato con la terapia anti-trombotica è il sanguinamento. La metanalisi dell'ATT Collaboration riporta che l'allocatione all'aspirina aumenta di circa il 50% (0.10% contro 0.07% per anno; risk ratio 1.54 [1.30-1.82], $p < 0.0001$) il rischio di emorragia GI maggiore e di altri sanguinamenti extracranici (definiti come "sanguinamenti richiedenti trasfusioni o con esito in morte")⁶. Recentemente è stato osservato che il rischio emorragico è più elevato in soggetti a più alto rischio cardiovascolare: in un arco di 10 anni, la popolazione ad alto rischio contenebbe 22 sanguinamenti in più su 1000 persone trattate con aspirina rispetto al placebo; per converso, una popolazione a basso rischio avrebbe un eccesso di soli 4 eventi emorragici su 1000 persone trattate¹⁰. Questo è plausibile considerando che molti fattori di rischio cardiovascolare, in primis l'età, sono anche fattori di rischio per il sanguinamento. Un identico fenomeno, infatti, si verifica per quanto riguarda il rischio emorragico e tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare^{29,30}. Una metanalisi di 16 RCT e controllati con placebo, che comprendeva un totale

Tabella 1. Caratteristiche dei trial con aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria.

Trial	Anno	N. partecipanti	Maschi (%)	Età media (anni)	Dose di aspirina	Durata follow-up (anni) ^a	Endpoint primario	NNT per prevenire un evento CV maggiore	NNH per causare un sanguinamento maggiore	NNH per causare un sanguinamento GI maggiore
BDT ¹²	1988	5139	100	63.6	500 o 300 mg/die	6.0	IM, ictus o morte CV	3266	1260	3163
PHS ¹⁵	1989	22 071	100	53.8	325 mg a giorni alterni	5.02	IM, ictus o morte CV	875	2760	Dato mancante
HOT ¹⁷	1998	18 790	53	61.5	75 mg/die	3.8	Eventi CV maggiori	956	650	894
TPT ¹⁶	1998	5085	100	57.5	75 mg/die	6.4	Eventi coronarici maggiori	501	2335	4094
PPP ¹⁴	2001	4495	42	64.4	100 mg/die	3.6	IM, ictus o morte CV	451	442	663
WHS ³	2005	39 876	0	54.6	100 mg a giorni alterni	10.1	IM, ictus o morte CV	4495	4372	5587
POPADAD ²⁰	2008	1276	44	60.3	100 mg/die	6.7	IM, ictus, morte CV o amputazione	1425	-1069	-1425
JPAD ¹⁸	2008	2539	55	64.5	81 o 100 mg/die	4.37	Qualsiasi evento aterotrombotico	325	547	1379
AAA ¹⁹	2010	3350	28	61.6	100 mg/die	8.2	Evento coronarico fatale o non fatale, ictus o rivascularizzazione	-2747	981	13 735

CV, cardiovascolare; GI, gastrointestinale; IM, infarto miocardico; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat.

^a la durata del follow-up rappresenta la durata mediana per POPADAD e JPAD, la durata media per gli altri trial.

AAA, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; BDT, British Doctors' Trial; HOT, Hypertension Optimal Treatment; JPAD, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; PHS, Physicians' Health Study; POPADAD, Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes; PPP, Primary Prevention Project; TPT, Thrombosis Prevention Trial; WHS, Women's Health Study.

di 55 462 pazienti, ha pure mostrato che il trattamento con aspirina si associa a un rischio aumentato di ictus emorragico (rischio relativo 1.84; $p < 0.001$)³¹. In termini assoluti, si possono perciò prevedere 12 casi incidenti di ictus su 10 000 pazienti trattati cronicamente con l'aspirina³². L'ATT Collaboration ha anche riportato un'incidenza aumentata significativamente del 22% di ictus emorragico in pazienti trattati con farmaci antiplastrinici, in larga parte aspirina³³.

Tutte queste considerazioni devono essere messe in conto in un modello che discuta i rischi e i benefici dell'aspirina in prevenzione primaria.

Gli effetti dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria della popolazione diabetica

È noto che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 le piastrine manifestano sia una maggiore attivazione in condizioni di base sia un'aumentata reattività rispetto ai soggetti normali. Questa iperreattività piastrinica, conseguente a una disregolazione delle vie intracellulari di trasduzione del segnale, provoca una maggiore tendenza delle piastrine dei diabetici ad attivarsi ed aggregarsi in risposta agli stimoli. L'eziologia di tale fenomeno è multifattoriale: fattori biochimici come iperglicemia ed iperlipemia, resistenza insulinica e condizioni flogistiche e ossidative³⁴. L'attivazione piastrinica contribuisce al determinismo degli eventi ischemici acuti non solo stimolando la formazione dei trombi ma anche causando una microembolizzazione a livello dei capillari e il rilascio di sostanze costrittive, ossidative e mitogene che accelerano la progressione delle lesioni vascolari.

Con queste premesse, non sorprende il fatto che gli individui affetti da diabete mellito presentano un rischio di eventi cardiovascolari da 2 a 4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici, e la mortalità cardiovascolare risulta di 1.5-4.5 volte superiore rispetto alla popolazione generale³⁵. L'aumento di incidenza di eventi coronarici è maggiore per gli eventi più gravi, quali l'IM e la morte improvvisa, rispetto a quelli meno gravi, come l'angina stabile³⁵. Inoltre, il tasso di mortalità dopo un IM tra gli individui con diabete è superiore. Infatti, dopo un primo evento cardiaco, il 50% dei pazienti con diabete muore entro 1 anno, e la metà di coloro che muoiono lo fanno prima di raggiungere l'ospedale³⁶. L'elevata mortalità rende particolarmente rilevanti le strategie di prevenzione primaria nella popolazione diabetica.

Questi dati sembrano quindi sottolineare l'importanza della prevenzione primaria nel paziente diabetico e suggeriscono la necessità di trattare i fattori di rischio cardiovascolare in modo aggressivo. In passato, dati ottenuti da Haffner et al.³⁷ hanno suggerito che i soggetti diabetici senza cardiopatia ischemica presentino un rischio di eventi futuri coronarici sovrapponibile a quelli senza diabete con cardiopatia ischemica precedente. Tuttavia, una metanalisi di 13 studi, che coinvolgeva 45 108 pazienti³⁸, non supporta l'ipotesi che il diabete sia un equivalente di cardiopatia ischemica. Questa analisi, infatti, ha mostrato che il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici è notevolmente inferiore rispetto a quello dei pazienti senza diabete ma con precedenti eventi cardiovascolari³⁸.

Tre RCT condotti in pazienti affetti da diabete mellito, il JPAD, il POPADAD e l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)^{18,20,39}, e 6 RCT in cui i pazienti con diabete erano sottogruppi tracciabili (1-22%) (il BDT [British Doctors' Trial], il WHS [Women's Health Study], il PPP [Primary Prevention Project], il PHS [Physicians' Health Study], il TPT [Thrombosis Prevention Trial] e l'HOT [Hypertension Optimal Treatment])¹²⁻¹⁷

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

non hanno fornito risultati definitivi sugli effetti dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici. Una metanalisi di questi 9 RCT ha indicato che l'aspirina si associa a riduzioni statisticamente non significative di eventi coronarici (-9%) e di eventi cerebrovascolari (-11%)⁴⁰. Tre altre metanalisi hanno riportato stime analoghe⁴¹⁻⁴³. Sulla base dei risultati complessivamente negativi di questi RCT, vi è un prevalente consenso generale sul fatto che l'aspirina sia meno efficace nei pazienti con diabete. Differenze tra i due sessi, anche di recente riportate⁴⁴, non sono al momento certe. Peraltro va ricordato che la metanalisi dell'ATT Collaboration ha dimostrato un effetto favorevole dell'aspirina sugli eventi cardiovascolari maggiori simile nei partecipanti con e senza diabete (risk ratio 0.88, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.67-1.15, e 0.87, IC 95% 0.79-0.96, rispettivamente)⁶.

In questo momento è in corso in Italia il trial randomizzato, controllato, a singolo cieco ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes). I ricercatori hanno arruolato circa 5000 pazienti diabetici, senza precedenti cardiovascolari, già in terapia con statine, al fine di valutare gli effetti di 100 mg/die di aspirina sull'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, durante un follow-up di 5 anni. Questo studio potrà fornire importanti informazioni sul ruolo preventivo dell'aspirina nei pazienti diabetici, quando utilizzata in aggiunta alle altre strategie finalizzate al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, almeno nella realtà italiana⁴⁵.

Per quanto concerne la sicurezza della terapia cronica con aspirina a basse dosi, dati dell'esperienza italiana provengono da uno studio osservazionale di coorte durato 5 anni, svolto in numerosi comuni della regione Puglia, che ha arruolato 186 425 pazienti in terapia con aspirina (<300 mg/die) ed altrettanti controlli non in terapia. Questa analisi ha prodotto risultati parzialmente incoraggianti. Infatti, seppure in assoluto la terapia con aspirina sia stata associata ad un eccesso di sanguinamenti GI o emorragie cerebrali, non esisteva differenza significativa nel sottogruppo di pazienti diabetici (circa 27 000 soggetti) rispetto ai controlli⁴⁶.

Un ricambio piastrinico accelerato nei pazienti diabetici⁴⁷⁻⁴⁹ potrebbe spiegare la minore incidenza di effetti negativi legati all'aspirina, così come la sua apparente limitata efficacia nella prevenzione cardiovascolare⁴¹.

Nuovi dati riguardo all'uso dell'aspirina in prevenzione primaria: la prevenzione di neoplasie

Nel corso degli ultimi 10 anni, è stata proposta l'ipotesi di un effetto terapeutico non cardiovascolare dell'aspirina sulla prevenzione della mortalità per neoplasie. Questo concetto, derivato dapprima da casistiche di pazienti affetti da cancro del colon-retto, è stato successivamente confermato per altre neoplasie, in particolare per gli adenocarcinomi. In una metanalisi di Rothwell et al.⁵⁰, che ha considerato 8 RCT di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, seppure non omogenei riguardo al livello di rischio cardiovascolare della popolazione di base e la dose di aspirina somministrata (75-650 mg/die), la mortalità totale era del 10.2% nel gruppo trattato con aspirina contro l'11.1% nel gruppo controllo (OR 0.92, IC 95% 0.85-1.00). Il rischio relativo, calcolato in un'analisi tempo-dipendente in 7 dei suddetti trial, ha prodotto un valore di 0.82 per la riduzione della mortalità totale (IC 95% 0.70-0.95, $p < 0.01$). La riduzione della mortalità per cancro ha rappresentato il fattore più rilevante di questi dati, diventando evidente dopo 5

anni (hazard ratio [HR] 0.66) e persistendo anche dopo 20 anni per i tumori del tratto GI ed altri tumori solidi (HR 0.65). La somministrazione giornaliera costante di aspirina si è rivelata necessaria per conferire tale beneficio. Questi dati sono riprodotti in una recente metanalisi che ha preso in esame più di 11 RCT, prevalentemente di prevenzione cardiovascolare secondaria con l'aspirina a basse dosi (75-325 mg/die), ottenendo una riduzione significativa della mortalità per cancro (risk ratio 0.77, IC 95% 0.63-0.95)^{43,51}. Esistono però al riguardo anche dati discordanti di una metanalisi del 2012 che nega un effetto dell'aspirina sulla mortalità per cancro²⁵.

Risultati suggestivi di una riduzione dell'incidenza del cancro sono stati ottenuti anche mettendo in comune 6 studi di prevenzione cardiovascolare primaria (OR 0.76, IC 95% 0.66-0.88)⁵². Anche gli ultimi dati provenienti dal WHS sono in linea con queste evidenze⁵³.

Dati incoraggianti riguardo agli effetti su neoplasie di altri organi specifici provengono anche da una recente metanalisi di studi caso-controllo e di coorte, che ha mostrato una riduzione del rischio di cancro gastrico di circa il 10% in pazienti trattati con aspirina per almeno 4 anni, e una riduzione del 29% nei pazienti trattati per oltre 12 anni⁵⁴.

Va comunque rilevato che i dati favorevoli sono comparsi dopo il completamento degli studi iniziali, e quindi quando i trattamenti sperimentali erano stati interrotti (compatibilmente però con una latenza notevole dell'effetto del farmaco), e da dati metanalitici di studi nei quali incidenza e mortalità per cancro non erano endpoint predefiniti.

Il beneficio clinico netto

I tentativi di raccogliere dati riguardo al beneficio clinico netto dell'assunzione di aspirina nella popolazione di individui sani sono stati resi difficili dall'imprecisione nella valutazione dei benefici e dei rischi, in particolare per eventi rari come l'emorragia intracranica, e dalla difficoltà di raffrontare il valore degli episodi ischemici contro quelli emorragici. Una recente ampia revisione sistematica sul ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria conclude che "c'è un sottile equilibrio tra benefici e rischi derivanti dall'uso regolare di aspirina in prevenzione primaria della malattia cardiovascolare"²⁷. Tuttavia, questa analisi fornisce dati utili, come mostrato in Tabella 2.

Tabella 2. Numero di eventi evitati o procurati nel caso che 10 000 persone siano trattate con aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria e seguite per 10 anni.

	Range	Media
Eventi evitati		
Morti (per tutte le cause)	33-46	39.5
Eventi CV maggiori (morti CV, infarti, ictus)	60-84	72
Eventi ischemici coronarici totali	47-64	55.5
Morti per cancro colo-rettale	34-36	35
Morti per cancro	17-85	51
Eventi procurati		
Sanguinamenti maggiori	46-48	47
Sanguinamenti GI	117-182	149.5
Ictus emorragici	8-10	9

CV, cardiovascolare; GI, gastrointestinale.
Modificata da Sutcliffe et al.²⁷.

Complessivamente, il numero di eventi ischemici evitati (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 sarebbe associato con circa 40 morti evitate contro una media di 9 ictus emorragici avvenuti.

Si è sostenuto che la dimensione del beneficio assoluto derivante dall'uso dell'aspirina potrebbe essere dimezzata a causa della riduzione del rischio cardiovascolare associata all'uso di altri farmaci efficaci nel campo della prevenzione cardiovascolare (es. la terapia con statine⁶), abolendo praticamente la differenza tra il numero di eventi vascolari evitati e i sanguinamenti maggiori causati dall'aspirina. Tuttavia, lo stesso effetto potrebbe essere atteso riguardo alle complicanze emorragiche grazie all'uso, in associazione all'aspirina, di efficaci strategie citoprotettive (es. l'eradicazione di *Helicobacter pylori* e/o l'inibizione della pompa protonica della mucosa gastrica)⁵⁵.

LE LINEE GUIDA ATTUALI

Recentemente l'ESC⁸ e l'American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰ hanno trattato il ruolo dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria pervenendo a conclusioni diverse. Secondo l'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, grado di evidenza debole)⁸. Al contrario, le linee guida ACCP consigliano basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) per le persone di età >50 anni senza patologia cardiovascolare sintomatica (grado 2b)¹⁰, in quanto l'aspirina ridurrebbe la mortalità totale a prescindere dal profilo di rischio cardiovascolare qualora venga assunta per almeno 10 anni.

Per quanto riguarda il 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), American Heart Association e American College of Cardiology hanno prodotto le seguenti raccomandazioni:

1. la prevenzione cardiovascolare primaria con aspirina è ragionevole nei pazienti diabetici in cui il rischio di eventi a 10 anni è >10% (uomini >50 anni, donne >60 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo: fumo, ipertensione, dislipidemia, albuminuria, storia familiare di MCV) e che non siano ad aumentato rischio di sanguinamento (senza storia di sanguinamento GI o di ulcera peptica, nessun uso concomitante di altri farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento);
2. l'aspirina non dovrebbe essere raccomandata nei pazienti diabetici a basso rischio di eventi cardiovascolari, in quanto i potenziali effetti negativi derivanti dal sanguinamento eguagliano i potenziali benefici;
3. l'aspirina può essere considerata per i pazienti diabetici a rischio intermedio di eventi cardiovascolari (pazienti di età <50 anni con almeno un fattore di rischio, i pazienti più anziani senza altri fattori di rischio, o pazienti con un rischio globale del 5-10% a 10 anni).

Al contrario, recentemente le raccomandazioni delle Joint British Societies sulla prevenzione delle MCV hanno escluso il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria anche nel paziente affetto da diabete mellito o insufficienza renale cronica⁵⁶.

Infine, anche secondo le recenti linee guida ESC del 2013 sul diabete mellito, sviluppate in collaborazione con la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la terapia antiaggregante con aspirina nei pazienti diabetici a basso rischio non è raccomandata (classe III, livello A), ma potrebbe essere presa in considerazione in prevenzione primaria, su basi individuali, nei diabetici ad alto rischio (classe IIb, livello A)⁵⁷. D'altra parte, non si può non ricordare che secondo le linee guida ESC del 2012 sulla prevenzione cardiovascolare⁸ tutti i diabetici di tipo 1 e 2 senza segni di danno d'organo o fattori di rischio associati sono, in effetti, considerati ad alto rischio (tutti gli altri sono a rischio molto alto).

TRIAL IN CORSO

La maggior parte dei dati riguardo al ruolo dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria sono stati ottenuti da trial condotti su popolazioni a basso rischio cardiovascolare, con tassi di eventi coronarici stimati <1% anni-persona. Per colmare questa lacuna, sono in corso 5 RCT riguardo all'efficacia e alla sicurezza dell'aspirina a basse dosi rispetto al placebo in oltre 60 000 uomini e donne ad un livello superiore di rischio cardiovascolare, cioè senza MCV ma con tassi stimati di eventi coronarici dell'1-2% anni-persona (o del totale di eventi cardiovascolari ~3% anni-persona). In tutti e 5 questi RCT, l'endpoint primario di efficacia comprende la morte vascolare, l'IM non fatale e l'ictus non fatale, contro i sanguinamenti maggiori (principalmente del tratto GI ed intracranici). La durata del follow-up è 4-7.5 anni o guidata dal numero di eventi maturati. Le popolazioni in studio variano da soggetti non diabetici con >2-3 fattori di rischio (<http://www.arrive-study.com/EN/study.cfm>), ad anziani >70 anni⁵⁸, anziani (60-85 anni) con ulteriori fattori di rischio⁵⁹, diabetici (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135226>) e diabetici in terapia con statine⁴⁵. L'ENVIS-ion (Aspirin for the prevention of cognitive decline in the Elderly: a Neuro-Vascular Imaging Study), infine, è un sottostudio del trial ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) sugli effetti dell'aspirina contro placebo sulle lesioni cerebrali valutate con la risonanza magnetica dopo 3 anni di trattamento⁶⁰.

IL PARERE INTERSOCIETARIO:

LA GESTIONE DELLA TERAPIA IN BASE AL RISCHIO CARDIOVASCOLARE È ANCORA LA SCELTA CLINICA MIGLIORE

Nella prevenzione cardiovascolare primaria, dove il rischio di sviluppare eventi aterotrombotici per ogni singolo paziente è generalmente basso, è essenziale la stima del rischio individuale di base al fine di soppesare gli effetti collaterali della terapia, come il sanguinamento. Il rischio cardiovascolare può essere 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 (Figura 1). Non vi è infatti alcuna ragione teorica, né alcuna prova, che suggerisca una discontinuità degli effetti dell'aspirina. Il beneficio del trattamento (riduzione di eventi cardiovascolari maggiori) è chiaramente superiore al rischio di indurre emorragie maggiori nel contesto della prevenzione secondaria. Nella categoria di rischio più basso di prevenzione secondaria, ovvero l'angina stabile, è stato dimostrato dal SAPAT (Swedish An-

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

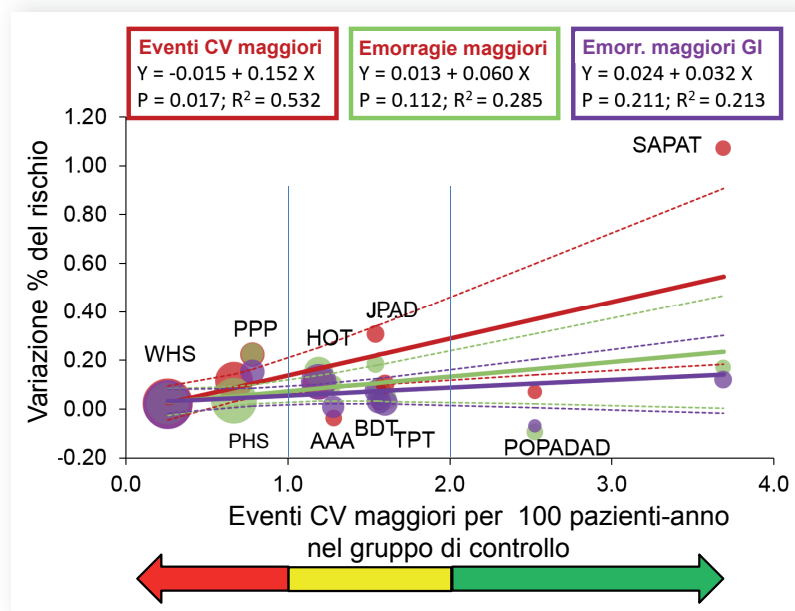


Figura 1. Correlazioni tra entità del beneficio antitrombotico e del rischio emorragico connessi con l'uso dell'aspirina e il rischio cardiovascolare assoluto in varie categorie di soggetti in prevenzione primaria. L'entità del beneficio antitrombotico e del rischio di sanguinamento connessi con l'uso di aspirina (entrambi sull'asse verticale) è rappresentata in funzione del rischio cardiovascolare assoluto (sull'asse orizzontale) in vari sottogruppi di soggetti in prevenzione primaria.

Trial compresi nell'analisi: PHS (Physicians' Health Study)¹⁵, BDT (British Doctors' Trial)¹², TPT (Thrombosis Prevention Trial)¹⁶, HOS (Hypertension Optimal Treatment)¹⁷, PPP (Primary Prevention Project)¹⁴, WHS (Women's Health Study)¹³, POPAPAD (Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes)²⁰, JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes)¹⁸ e AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)¹⁹. I dati dal SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) con l'aspirina nell'angina stabile⁶¹ sono pure inclusi come riferimento alla categoria di rischio cardiovascolare più bassa in prevenzione secondaria. Per riferimento alla procedura di costruzione del grafico e a dettagli degli studi e all'estrazione dei dati si rimanda a Halvorsen et al.⁷. I risultati sono riportati assieme agli intervalli di confidenza al 95%. La dimensione dei cerchi per ciascuno studio è proporzionale all'inverso della varianza delle differenze di rischio. La freccia rossa denota l'area in cui il beneficio probabilmente eguaglia il rischio, l'area gialla denota l'area di incertezza prescrittiva e la freccia verde l'area in cui il beneficio più probabilmente eccede il rischio.

Variazione del rischio assoluto è la riduzione del rischio assoluto per gli eventi cardiovascolari e l'aumento del rischio assoluto per i sanguinamenti gastrointestinali maggiori e i sanguinamenti totali.

Linea continua = regressione lineare; linea punteggiata = intervallo di confidenza superiore e inferiore al 95%.

CV, cardiovascolare; GI, gastrointestinale.

Riprodotta con permesso da Halvorsen et al.⁷.

gina Pectoris Aspirin Trial)⁶¹ 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 pazienti.

È difficile immaginare che, percorrendo lo spettro del rischio cardiovascolare 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 salti. Infatti, una valutazione grafica del rapporto rischio-beneficio, come raffigurato nella Figura 1, indica una vasta area di rischio cardiovascolare in prevenzione primaria in cui mancano i dati provenienti da studi, ma in cui è probabile che il beneficio sia ancora superiore al rischio. Gli studi in corso cercheranno di rispondere a questa domanda.

Alcuni argomenti a favore e contro l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria sono riportati nella Tabella 3. La maggior parte dei modelli sviluppati finora tende ad attribuire lo stesso

peso, in termini di preferenza dei pazienti, ad un evento cardiovascolare non fatale (IM e ictus ischemico) rispetto ad un sanguinamento maggiore. Con l'eccezione dell'ictus emorragico, che come detto in precedenza è poco frequente, questo appare difficile da accettare. Anche se non del tutto trascurabile in termini di mortalità e disabilità⁶², il rischio di ictus emorragico sembra essere intorno a un quinto di tutti gli eventi emorragici sostenuti a causa dell'uso di aspirina, e la mortalità conseguente è già compresa nelle stime dei decessi totali associati all'uso di aspirina, che ciononostante indicano un beneficio netto²⁷. Inoltre le presunte differenze di genere¹³ non emergono ad un'analisi globale⁶.

La definizione del valore soglia oltre il quale trattare

Secondo quanto detto, si dovrebbe individuare un livello soglia di rischio oltre il quale l'uso di aspirina produrrebbe più bene-

Tabella 3. Argomenti contro o a favore dell'uso di aspirina in prevenzione primaria.

Contro	A favore
I sanguinamenti indotti eguagliano numericamente gli eventi ischemici prevenuti.	Mentre questo è stato osservato in alcuni degli studi di prevenzione primaria, è improbabile che si verifichi nella prevenzione primaria di soggetti ad alto rischio, dove non ci sono dati al momento attuale, ma dove le proiezioni (Figura 1) indicano un NNH più alto del NNT.
I sanguinamenti indotti hanno una valenza prognostica quantitativamente simile a quella degli eventi ischemici prevenuti.	Con l'eccezione del raro verificarsi di un'emorragia intracranica (circa 1/5 di tutti i sanguinamenti maggiori), questo è improbabile, poiché gli eventi ischemici non fatali sono prevalentemente infarti miocardici spontanei e ictus (ischemici). Preferenze dei pazienti: la maggior parte dei pazienti preferirebbero un sanguinamento maggiore non fatale rispetto a un infarto miocardico o un ictus non fatali. L'aspirina può ridurre a lungo termine il rischio di cancro, estendendo il beneficio oltre la prevenzione cardiovascolare, cosa finora sottostimata nei follow-up relativamente brevi degli studi di prevenzione cardiovascolare.
Le stime del rischio sono basate su carte o algoritmi relativamente datati, come il punteggio di Framingham o il punteggio SCORE della Società Europea di Cardiologia, che possono sovrastimare il rischio di malattia cardiovascolare.	Questa è una limitazione inevitabile di tutte le analisi basate sul calcolo del rischio. È probabile in ogni caso che l'effetto sia minore.

NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat.

fici che eventi avversi. In linea con la posizione dell'ESC Working Group on Thrombosis noi proponiamo tale soglia a un rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, IM e ictus) $\geq 2/100$ pazienti-anno, secondo le stime di rischio più accurate e specifiche per ogni paese (Figura 2). Tale proposta è (a) logicamente derivata dalle evidenze sopra descritte, e (b) conservativa, privilegiando la sicurezza rispetto all'efficacia. Da quanto emerge dalla Figura 1, si potrebbe sostenere che le rette raffiguranti la correlazione tra il livello di rischio-beneficio ed il rischio cardiovascolare di base divergano anche prima del livello di 2/100 pazienti-anno. Bisogna però anche considerare gli ampi intervalli di confidenza delle stime, per cui sembra ragione-

vole indicare "un'area di incertezza", a livelli di rischio da 1 a 2/100 pazienti-anno, in cui la decisione di prescrivere o non prescrivere l'aspirina è lasciata alla discrezione del medico e alle preferenze del paziente.

I principi generali su cui è basata tale proposta sono condivisi da molti altri gruppi^{10,40}, anche se i livelli di soglia variano. Il limite proposto da noi è superiore rispetto a quello proposto dalla US Preventive Services Task Force⁶³ (0.6/100 pazienti-anno) ed a quello indicato dall'American Heart Association (1/100 pazienti-anno)⁶⁴. È inoltre significativamente superiore rispetto a quello delle raccomandazioni attuali dell'ACCP¹⁰ che suggeriscono basse dosi di aspirina per tutte le persone di età >50 an-

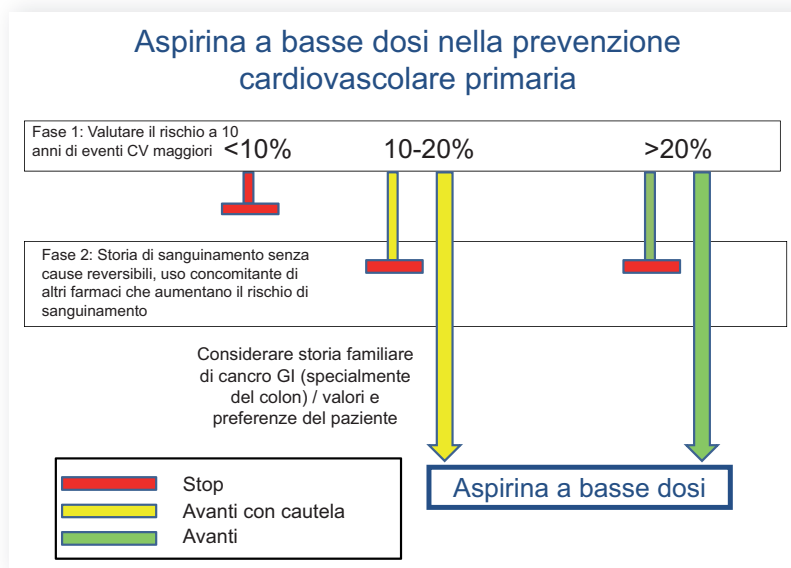


Figura 2. Algoritmo pratico proposto dal Consenso Intersocietario per la prescrizione di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria. CV, cardiovascolare; GI, gastrointestinale. Riprodotta con permesso da Halvorsen et al.⁷.

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

ni. Il nostro livello di soglia di rischio corrisponde approssimativamente ad un rischio SCORE del 7-10% a 10 anni ed è sufficientemente conservativo per ipotizzare un beneficio cardiovascolare netto. Inoltre l'effetto aggiuntivo dell'aspirina nella prevenzione delle morti non cardiovascolari a lungo termine, come quelle per neoplasia, rafforza tali raccomandazioni in attesa dei dati definitivi che forniranno i trial in corso.

Al di fuori della routine, si consiglia inoltre la ricerca di dati supplementari circa il rischio globale dell'individuo che possano indurre i medici e i pazienti ad adottare o evitare la terapia antitrombotica in condizioni di incertezza⁶⁵.

Ambiti particolarmente dibattuti sono quelli della popolazione diabetica o di pazienti con malattia arteriosa periferica asintomatica, in cui la mera presenza di diabete o di arteriopatia periferica asintomatica non sembra sufficiente a conferire all'aspirina un'efficacia nettamente superiore al rischio.

Va detto infine che tutte le raccomandazioni sull'aspirina in prevenzione primaria andrebbero ristrette alle basse dosi (75-100 mg/die), considerato l'impatto significativo che anche piccoli incrementi di dose sembrano avere sulle complicazioni emorragiche gastroenteriche^{66,67}.

Conclusioni e raccomandazioni (Figura 2)

1. Si raccomanda che l'uso dell'aspirina a basse dosi in prevenzione cardiovascolare primaria in soggetti di entrambi i sessi sia guidato da una valutazione del rischio cardiovascolare di base e del rischio emorragico (**grado di raccomandazione I, livello di evidenza B**).
2. Si consiglia che l'aspirina a basse dosi venga considerata nella prevenzione primaria delle MCV in soggetti di entrambi i sessi ad un livello di rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, IM e ictus) >2/100 soggetti-anno a con-

dizione che non sussista una chiara evidenza dell'aumentato rischio di sanguinamento (emorragia GI o ulcera peptica, uso concomitante di altri farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento) (**grado di raccomandazione IIa, livello di evidenza B**).

RIASSUNTO

Le indicazioni per l'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria continuano ad essere argomento di dibattito, con divergenze importanti tra le principali linee guida internazionali.

Questo documento italiano redatto da rappresentanti delle principali Società Scientifiche nazionali coinvolte nella prevenzione cardiovascolare, facendo proprio un recente documento del Working Group on Thrombosis della Società Europea di Cardiologia, riassume brevemente le evidenze pro e contro l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria sulla base dei dati accumulati sinora, compresi dati recenti sul suo ruolo nella protezione dai tumori. In attesa dei risultati di diversi studi in corso, questo documento supporta un approccio pragmatico, proponendo l'uso dell'aspirina a basse dosi in prevenzione primaria nei pazienti ad alto rischio, definito come ≥ 2 eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto o ictus) previsti per 100 soggetti-anno e che non siano a rischio aumentato di sanguinamento.

Parole chiave. Aspirina; Cancro; Infarto miocardico; Morte; Prevenzione primaria; Sanguinamento.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il dr. Marco Scarano per l'aiuto nell'estrazione dei dati e nella realizzazione della Figura 1 e la dr.ssa Allegra Battistoni per la collaborazione prestata nell'elaborazione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
2. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008;263:517-27.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
4. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
5. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare profes-

- sionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
6. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
7. 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.
8. 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 and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
9. De Caterina R, Orlando D, Berti V, Coc-

- cheri S. Aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari: come bilanciare rischi e benefici. *G Ital Cardiol* 2012;13:494-502.
10. 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(2 Suppl):e637S-68S.
11. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al.; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:177-85.
12. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296:313-6.
13. 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.
14. 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. *Lancet* 2001;357:89-95.

15. 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;321:129-35.
16. 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;351:233-41.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. 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.
21. Verheugt FW. Aspirin, the poor man's statin? *Lancet* 1998;351:227-8.
22. Bartolucci AA, Tenders M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011;107:1796-801.
23. 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;124:621-9.
24. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, 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;162:115-24.e2.
25. 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.
26. Perego F, Casazza G. Why meta-analyses on the same topic lead to different conclusions? *Intern Emerg Med* 2012;7:381-3.
27. 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.
28. Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S, et al. Treatment strategies for patients with peripheral artery disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2013.
29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
30. Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F, et al. Documento ANMCO su prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale e ruolo dei nuovi anticoagulanti orali. *G Ital Cardiol* 2013;14:295-322.
31. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
32. Cattaneo M. Haemorrhagic stroke during anti-platelet therapy. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:12-5.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
34. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *Int J Endocrinol* 2011;2011:742719.
35. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-2.
36. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
37. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 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;339:229-34.
38. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
39. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
40. 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;121:2694-701.
41. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
42. 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;87:211-8.
43. 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;32:2300-6.
44. Ekstrom N, Cederholm J, Zethelius B, et al. Aspirin treatment and risk of first incident cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2013;3.
45. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al.; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
46. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettoire A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286-94.
47. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30:1279-86.
48. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180-7.
49. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220-30.
50. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. 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.
51. Mills EJ, Wu P, Alberman M, Kanters S, Lanus A, Lester R. Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2012;125:560-7.
52. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et

L'ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

- 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;379:1602-12.
- 53.** Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:77-85.
- 54.** Ye X, Fu J, Yang Y, Gao Y, Liu L, Chen S. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e71522.
- 55.** Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;125:375-80.
- 56.** JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1-ii67.
- 57.** Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
- 58.** Nelson M, Reid C, Beilin L, et al.; ASPREE Study Group. 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* 2003;20:897-903.
- 59.** Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP) - a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J* 2010;159:361-369.e4.
- 60.** Reid CM, Storey E, Wong TY, et al.; ASPREE study Group. Aspirin for the prevention of cognitive decline in the elderly: rationale and design of a neuro-vascular imaging study (ENVIS-ion). *BMC Neurol* 2012;12:3.
- 61.** Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R; Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
- 62.** 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.
- 63.** US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
- 64.** Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
- 65.** Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;30:1056-64.
- 66.** Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119(1 Suppl):39S-63S.
- 67.** Gresele P. Antiplatelet agents in clinical practice and their haemorrhagic risk. *Blood Transfus* 2013;11:349-56.