



52,5 CREDITI ECM 2019

UNANNOINSIEME

F O R M A Z I O N E • E C M • F A D



1° CORSO ECM FAD **15 CREDITI ECM**

**Antiagggregazione nella prevenzione
cardio-oncologica: dalle evidenze scientifiche
alla pratica clinica quotidiana**

ONLINE DAL 25 MARZO AL 31 DICEMBRE 2019

www.unannoinsieme.it

Informazioni generali sul corso

Il Corso FAD è fruibile sul sito www.unannoinsieme.it

Fino al 31 dicembre 2019.

È stato accreditato per la categoria di Medico Chirurgo e Farmacista e sono stati attribuiti 15 crediti ECM. Una volta visionati online i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari direttamente sul sito e successivamente potrà scaricare l'attestato ECM. Il materiale didattico del Corso è disponibile in versione PDF.



52,5 CREDITI ECM 2019

UNANNOINSIEME

F O R M A Z I O N E • E C M • F A D

La popolazione italiana sta rapidamente invecchiando: nel 2050 la quota di ultra65enni ammonterà al 35,9% della popolazione totale, con un'attesa di vita media pari a 82,5 anni (79,5 per gli uomini e 85,6 per le donne). Questa popolazione che progressivamente invecchia si caratterizza per bisogni diversificati nelle varie fasi della vita, con differenze anche di genere. È dunque importante tenere presente quali tipologie di problematiche mediche saranno più frequentemente incontrate nell'attività ambulatoriale e quali strategie sarà opportuno mettere in campo per salvaguardare la salute e la qualità della vita dei propri assistiti di diversa età. Esempi significativi a tal proposito sono rappresentati dalle infezioni delle vie urinarie presenti tanto nel soggetto giovane quanto nell'anziano, tuttavia con diverso significato clinico; l'insonnia, disturbo che colpisce fino al 30%

dei giovani adulti e che raggiunge circa il 45% nell'età anziana o i disturbi metabolici come il diabete tipo 2 che interessa almeno il 6,2% della popolazione italiana, concentrata soprattutto nella fascia di età 40-80 anni. Va sottolineato tuttavia che la salvaguardia di un buono stato di salute degli assistiti di un medico trova nella prevenzione il suo più importante strumento: considerando che in Italia ogni anno le malattie cardiovascolari mietono oltre 220.000 vittime e quelle oncologiche circa 180.000, le strategie di prevenzione cardio-oncologica diventano una priorità per la sostenibilità del sistema sanitario nazionale. È dunque di estrema importanza possedere le conoscenze scientifiche più aggiornate su queste tematiche per un'attività professionale che unisca l'efficacia dell'atto medico all'efficienza socio-sanitaria.

1° CORSO FAD
ONLINE DAL 25 MARZO

Antiaggregazione nella prevenzione cardio-oncologica: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica quotidiana

15 CREDITI ECM

2° CORSO FAD
ONLINE DAL 15 APRILE

Fisiopatologia, aspetti clinici e terapeutici delle infezioni urinarie dall'infanzia alla terza età

22,5 CREDITI ECM

3° CORSO FAD
ONLINE DAL 15 MAGGIO

Il sonno e i suoi disturbi. Una revisione degli aspetti fisiologici, clinici e di trattamento

15 CREDITI ECM

Figure professionali accreditate:
Medico chirurgo e farmacista

Antiaggregazione nella prevenzione cardio-oncologica: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica quotidiana

L'intervento in via preventiva sui fattori di rischio delle patologie più impattanti sulla salute umana come quelle cardiovascolari e oncologiche ha dimostrato un beneficio rilevante in termini clinici, di accesso alle risorse sanitarie e di impiego delle risorse economiche. Le strategie di prevenzione si fondano sull'implementazione di misure volte alla promozione di corretti stili di vita e all'adozione di approcci farmacologici consolidati dalle evidenze della letteratura. Le strategie di prevenzione si sono dimostrate efficaci tanto nella prevenzione primaria quanto in quella secondaria. Per prevenzione primaria si intendono gli interventi non farmacologici e farmacologici volti ad evitare l'insorgenza di una patologia in soggetti che non ne hanno mai sofferto.

La prevenzione secondaria è definita come l'insieme di strategie, dalla modificazione dello stile di vita, al controllo dei fattori di rischio, all'impiego di farmaci, volte a ridurre l'evoluzione e le possibili conseguenze di una condizione patologica in fase iniziale. Per realizzare questo obiettivo è tuttavia necessario un continuo aggiornamento delle proprie conoscenze in merito alle evidenze scientifiche e alle nuove indicazioni e schemi di applicazione dei presidi farmacologici raccomandati per tutelare la salute dei propri assistiti.

Ciò è quanto si prefigge questo corso che affronta tematiche di grande attualità e rilevanza anche ai fini della sostenibilità del nostro sistema sanitario.

A questo proposito il progetto "Un anno insieme" offre la possibilità di approfondire queste importanti tematiche in tre diversi momenti formativi ECM scanditi durante l'anno

SCHEDA DEL CORSO

MODULO 1

Strategie di prevenzione primaria

- La presa in carico sul territorio del paziente con fattori di rischio cardio-oncologico
- Gli interventi farmacologici tra efficacia clinica Evidence Based e rischio di effetti collaterali

Autore: **Augusto Zaninelli**

Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Interna e Cardiologia, Medico di Medicina Generale a Romano di Lombardia BG

MODULO 2

Strategie di prevenzione secondaria

- La terapia antiaggregante nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari
- La doppia antiaggregazione piastrinica: come e quando attuarla

Autore: **Marino Carnovali**

Medico Chirurgo, Specialista in Cardiologia e Farmacologia Clinica, Rho MI

Strategie di prevenzione primaria

La presa in carico sul territorio del paziente con fattori di rischio cardiologico e gli interventi farmacologici tra efficacia clinica Evidence Based e rischio di effetti collaterali

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

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

Definizione ed obiettivi

L'assistenza primaria è il complesso delle attività e delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie dirette alla prevenzione e al trattamento delle malattie e degli incidenti di più larga diffusione e di minore gravità e delle malattie e disabilità ad andamento cronico, quando non necessitano di prestazioni specialistiche di particolare complessità clinica e tecnologica⁽¹⁾. Viene, quindi, citata la prevenzione. È inutile sottolineare l'importanza delle malattie cardiache e vascolari cerebrali come principale causa di mortalità e disabilità. Obiettivo della prevenzione cardio e cerebrovascolare è, pertanto, quello di determinare, in pazienti sani, il rischio cardiovascolare globale assoluto, calcolando la probabilità di essere colpiti da un evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi 10 anni in base al valore dei vari fattori di rischio come familiarità, genere, età, presenza di diabete mellito, abitudine al fumo, pressione arteriosa, colesterolemia totale e frazionata, trigliceridemia, uricemia, funzione renale, danno d'organo asintomatico.

La prevenzione primaria nel territorio

L'assistenza primaria, costituisce non solo un'area di offerta di servizi sanitari e socio-sanitari, ma un vero e proprio sistema organizzativo. Essa, infatti, è caratterizzata dall'offerta di interventi di primo livello, da una fase di primo contatto, da azioni di promozione della salute, prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione, counselling, rivolte a patologie acute a bassa complessità specialistica e tecnologica, a patologie croniche e a condizioni di fragilità e/o non autosufficienza, in varie sedi di trattamento (es. domicilio, residenze, ambulatorio). Tale livello di assistenza si occupa, inoltre, della presa in carico, dell'indirizzo unitario tra livelli assistenziali diversi e della garanzia della continuità assistenziale⁽²⁾. Nel sistema della medicina del territorio sono valorizzate, quindi, dimensioni organizzative quali le strategie di indirizzo, la managerialità per la promozione dell'integrazione tra servizi appartenenti anche a diversi settori (ad esempio sociale e sanitario), la governance degli operatori e l'autodeterminazione di assistiti e caregiver. All'interno della medicina del territorio si repertano elementi che caratterizzano situazioni di complessità e cioè la numerosità degli attori in gioco, l'eterogeneità tra le variabili in esame, la mutevolezza delle situazioni. In particolare, si riscontrano:

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

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

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

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

Naturalmente, i percorsi di prevenzione primaria si dedicano alle prime due categorie. È definita “Persona sana o apparentemente sana” il soggetto sul quale si può intervenire a scopo preventivo, basando l’approccio sull’educazione alla salute, sulla partecipazione strutturata a programmi di prevenzione attiva. Il “Paziente non classificato” è quel soggetto al primo contatto con il sistema sanitario, in regime di elezione od urgenza per situazioni “non complesse” dal punto di vista specialistico e/o tecnologico, ma anch’esso eleggibile all’inclusione nei programmi di prevenzione. I metodi usati sono sostanzialmente tre:

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

Per medicina di attesa si intende rispondere alle attese e quindi alle aspettative del Paziente. In questo caso la prevenzione primaria si esplicita in un modo più diretto in quanto è il Paziente che viene in studio dal Medico di Medicina Generale con la consapevolezza di valutare il proprio stato di salute ai fini della prevenzione cardio e cerebro vascolare, ad esempio dopo aver constatato di avere valori pressori elevati oppure dislipidemia. Con la medicina di opportunità, invece, si approfitta della possibilità, nel caso di un Paziente giunto in studio per un qualunque motivo, di affrontare il discorso della prevenzione ed eventualmente iniziare un percorso di approfondimento diagnostico per la valutazione migliore dei fattori di rischio e una adeguata loro stratificazione. Infine, con la medicina di iniziativa, detta anche medicina anticipatoria, si tende in-

vece a richiamare ad una visita di medicina preventiva coloro che per svariati motivi non vengono mai in studio. È evidente come questa ultima metodologia richieda una organizzazione personale, di studio e di distretto sociosanitario più complessa e adeguata. Infatti, con riferimento alla relazione tra elementi caratterizzanti la funzione di coordinamento/integrazione per specifiche popolazioni target del sistema territoriale, i risultati clinici ottenuti e, quando riportato, anche i costi sostenuti, sono stati rinvenuti 1093 titoli ed abstract, dei quali 111 sono stati inseriti in una revisione sistematica, perché rispondenti ai criteri di inclusione e di esclusione definiti per l’analisi⁽⁴⁾.

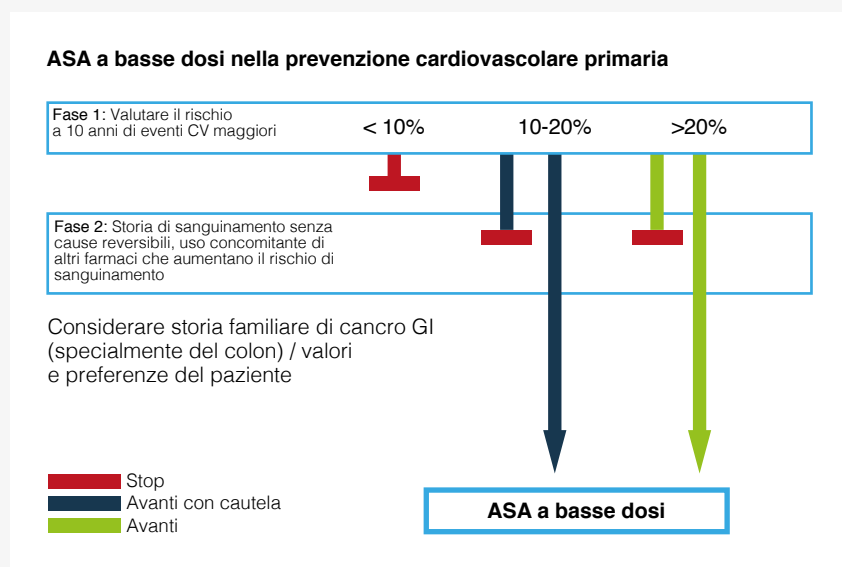
Dei 111 articoli selezionati il 72% (95% IC 0.63 - 0.80) presenta evidenza significativa in merito al miglioramento dei risultati clinici associato alla presenza della funzione di coordinamento/integrazione nei macro bersagli del territorio, inclusa la prevenzione primaria.

Nella revisione è emersa anche una differenza significativa tra la condizione di efficienza e quella di inefficienza [0.88 (95% IC 0.70 - 0.96) vs 0.12 (95% IC 0.04 - 0.30)], associate alla presenza della funzione di coordinamento/integrazione. In merito al secondo obiettivo, ossia individuare e studiare modelli concettuali in grado di favorire l’integrazione interdisciplinare nell’ambito dell’assistenza

primaria, gli Autori affermano che il funzionamento di un sistema sanitario necessita di collaborazioni multidisciplinari e multiprofessionali, per soddisfare il fabbisogno di integrazione rappresentato. Questo modello organizzativo è realizzabile tramite l’attivazione di reti e percorsi di assistenza, nel rispetto di un equilibrio tra principi universali di identificazione e attuazione del processo organizzativo di presa in carico da parte del sistema di regolamentazione, nonché di gestione attiva della continuità assistenziale, e dell’azione di risorse e competenze integrate a livello locale.

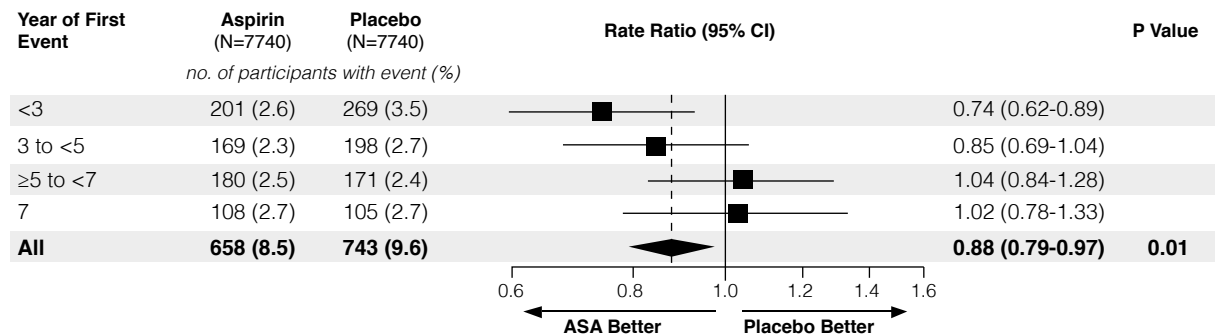
Acido acetilsalicilico (ASA) e prevenzione primaria nel territorio

Il setting della Medicina Generale Italiana è stato protagonista, all’inizio degli anni duemila, di una ricerca a suo modo rivoluzionaria. Lo studio Primary Prevention Project, infatti, fu il primo effettuato nel nostro Paese, in deroga ad una disposizione di legge che allora vietava ai Medici del Territorio, di partecipare, in qualità di sperimentatori, a ricerche clinico-farmacologiche. Lo studio Primary Prevention Program, vide il coinvolgimento di Medici di Medicina Generale per valutare l’effetto dell’ASA e della vitamina E nella prevenzione primaria in soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Anche



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 CollCardiol* 2014;64:319-27.

First Serious Vascular Event, According to Year of Follow up



The ASCEND Study Collaborative Group. NEJM 2018

se lo studio non può essere considerato esente da critiche metodologiche, i risultati indicarono che la vitamina E non era efficace nella prevenzione dell'ictus (RR 1,24; IC95% 0,62-2,31), mentre l'ASA riduceva gli eventi cardiovascolari totali (RR 0,77; IC95% 0,62-0,95) e sembrava ridurre il rischio totale di ictus, sia pure in modo non significativo (RR 0,67; IC95% 0,36-1,27)⁵¹.

Successivamente, altri studi sono stati realizzati con l'obiettivo di valutare il rapporto rischio/beneficio dell'ASA nella prevenzione primaria, studi spesso difficili da condurre, per la possibilità di arruolare persone a basso rischio, per le quali sarebbe stato necessario un tempo non sostenibile per una dimostrazione convincente e statisticamente importante, a netto favore del beneficio.

Una metanalisi del 2011⁶⁰ ha riassunto i risultati di sei studi "storici", come BMD (British Doctors' Trial), PHS (Physicians' Health Study), TPT (Thrombosis Prevention Trial), HOT (Hypertension Optimal Treatment), PPP (Primary Prevention Project) e WHS (Women's Health Study) a cui sono stati aggiunti AAAT (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial), POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial) e J-PAD (Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial). La meta-analisi pubblicata su The American Journal of Medicine, ha valutato gli effetti dell'ASA a bassa dose sulla mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare, sull'infarto miocardico,

l'ictus cerebrale ischemico e i sanguinamenti. In totale la coorte esaminata supera i 100.000 pazienti. I risultati hanno evidenziato come l'ASA riduca tutte le cause di mortalità (RR 0.94; 95% CI, 0.88-1.00), la comparsa di infarto del miocardio (RR 0.83; 95% CI, 0.69-1.00), la comparsa di ictus ischemico (RR 0.86; 95% CI, 0.75-0.98) e un end point composto da tutti e tre insieme i precedenti indicatori (RR 0.88; 95% CI, 0.83-0.94), anche se non risultava statisticamente ridotta la mortalità cardiovascolare (RR 0.96; 95% CI, 0.84-1.09).

Sul versante del profilo di sicurezza, il trattamento con ASA ha aumentato il rischio di ictus emorragico (RR 1.36; 95% CI, 1.01-1.82) e quello di sanguinamento maggiore (RR 1.66; 95% CI, 1.41-1.95), imponendo, quindi, una seria ed attenta valutazione della stratificazione del rischio in modo da somministrare l'ASA a basse dosi, in prevenzione primaria, in Pazienti in cui il beneficio di evitare un infarto o un ictus, fosse decisamente superiore al rischio di sviluppare una emorragia.

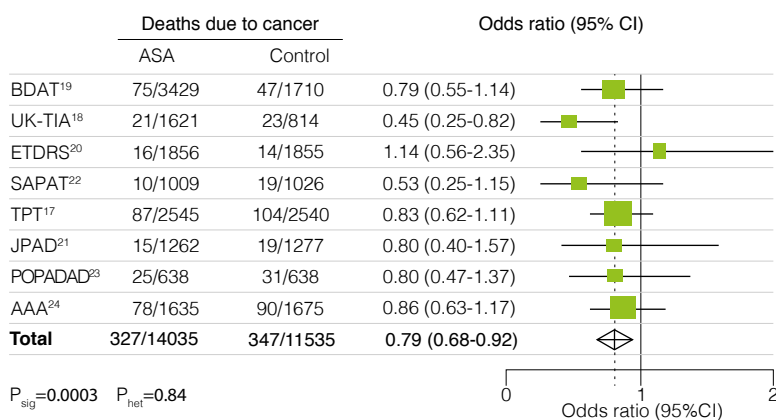
Quindi, a seconda dei vari criteri o scale o score adottati, la prevenzione primaria con ASA a basse dosi, è sicuramente utile nei soggetti a rischio alto e molto alto.

È probabilmente non utile in quanto rischio e beneficio praticamente si equivalgono per gli individui a basso rischio cardio e cerebro vascolare, mentre per quelli a rischio intermedio, che sono la maggioranza, si suggerisce di valutare il rapporto rischio/beneficio caso per caso, in base alla storia clinica, familiare, lavorativa, sociale, psicologica ed economica.

La prevenzione primaria nel sottogruppo dei Pazienti con diabete mellito di tipo 2

Il 26 agosto 2018, in contemporanea al Congresso Annuale della Società Europea di Cardiologia e sulla prestigiosa rivista internazionale New England Journal of Medicine, sono stati presentati i dati dello studio ASCEND⁵⁹, uno studio di prevenzione cardiovascolare in soggetti portatori di diabete mellito, nel quale si è valutato l'impatto sugli esiti dell'impiego di acido acetilsalicilico a 100 mg versus placebo. Lo studio è stato piuttosto sbrigativamente etichettato come negativo in quanto l'esiguità del numero degli eventi manifestatisi nel corso del periodo di osservazione in entrambi i gruppi da un lato e la prevalenza di maggiori effetti collaterali a carico del gruppo che faceva ASA dall'altro, hanno prodotto un giudizio di mancato obiettivo per quanto riguarda la valutazione del rischio/beneficio del trattamento.

Questo studio si inserisce nel sempre complicato problema della somministrazione di una terapia in prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nella popolazione generale, anche se l'aver selezionato i soli soggetti diabetici aggiunge un ulteriore fattore di rischio, a volte anche di sensibile importanza. Lo studio ha visto la partecipazione di 15.480 soggetti tutti con la presenza di diabete mellito, ma senza evidenza di malattia cardiovascolare in atto o pregressa e seguiti per un follow-up medio di 7,4 anni per la valutazione della comparsa di importanti eventi

Riduzione significativa sulla mortalità per cancro

Modificata da Rothwell PM et al. Lancet 2011

vascolari come l'infarto del miocardio, l'ictus, il TIA, o la morte per qualsiasi causa vascolare. Allo stesso tempo, altro obiettivo primario dichiarato era la valutazione di eventi emorragici maggiori come, per esempio, emorragie intracraniche, sanguinamento significativo corneale, sanguinamento del tratto gastro intestinale oppure altre condizioni di sanguinamento grave. I Partecipanti sono stati divisi in due gruppi assolutamente comparabili, uno dei quali assumeva acido acetilsalicilico 100 mg e l'altro invece il placebo. Durante il periodo di osservazione si è verificata una bassa percentuale di eventi cardiovascolari definiti secondo l'obiettivo primario in entrambi i gruppi, anche se il gruppo che faceva ASA ha avuto un numero significativamente minore di eventi rispetto al placebo (658 eventi [8.5%] vs. 743 [9.6%]; rate ratio, 0.88; CI 95%, 0.79 - 0.97; $P = 0.01$). Tuttavia, un maggior numero di sanguinamenti importanti si è osservato comunque nel gruppo che faceva l'ASA rispetto al gruppo placebo anche qui in modo statisticamente significativo, anche se numericamente il numero degli eventi collaterali è stato meno della metà degli eventi cardiovascolari, confermando quindi all'interno del totale dei partecipanti una esigua comparsa di effetti collaterali [314 (4.1%) nel gruppo ASA e 245 (3.2%) nel gruppo placebo, rate ratio 1.29; 95% CI, 1.09 to 1.52; $P = 0.003$]. Gli Autori del lavoro, quindi, concludevano dicendo che l'ASA previene la comparsa di eventi cardiovascolari nelle persone

con diabete e senza evidenti malattie cardiache all'ingresso dello studio, ma allo stesso modo produceva un maggiore sanguinamento per cui il possibile beneficio legato alla comparsa di malattia veniva largamente controbilanciato dal rischio di sanguinamento. Questo lavoro si presta a molti commenti e considerazioni. Il primo commento riguarda il fatto che rispetto ad una quindicina di anni fa, quando, soprattutto negli Stati Uniti, si adduceva l'assioma secondo cui un paziente con diabete mellito poteva essere di fatto assimilato ad un paziente che aveva già avuto un infarto del miocardio, l'interpretazione del valore clinico del diabete e del livello di rischio ultimamente è decisamente cambiato. Infatti, grazie anche ai nuovi farmaci, a precoci individuazioni di situazioni di iper- o dis-glicemia e a una maggiore consapevolezza della malattia diabetica della popolazione generale, non tutte le persone con diabete mellito possono essere classificate allo stesso livello di rischio cardiovascolare. In particolare, analizzando la tipologia della popolazione arruolata nello studio ASCEND si nota come non più di un sesto di tutti i pazienti, sia del gruppo di trattamento, sia nel gruppo placebo si potesse considerare a rischio elevato di sviluppare un evento cardiovascolare. A ciò si aggiunge un'altra doverosa considerazione legata al fatto che alcuni sottogruppi di pazienti diabetici hanno in passato dimostrato di avere delle alterazioni genetiche che riducono di molto la sensibilità all'ASA

oppure, ribaltando il concetto, risultano resistenti all'azione antiaggregante piastrinica di questo farmaco. Anche se gli Autori di questo lavoro, nel commento della discussione, riferiscono di non aver notato fenomeni di resistenza al farmaco. In realtà, il rischio generale globale della popolazione coinvolta nello studio, pur essendo costituita da pazienti con diabete mellito, era tutto sommato moderato o al massimo intermedio e questo spiega comunque l'esiguo numero di eventi. Tuttavia, pur di fronte a percentuali di comparsa di infarto del miocardio, ictus o morte vascolare nel complesso basse, la significatività statistica della riduzione del numero di eventi nel gruppo con ASA è in ogni caso un dato da considerare, sottolineare e osservare con attenzione. In merito al sanguinamento, le percentuali si sono dimostrate ancora più basse, pari circa alla metà delle percentuali degli eventi, con episodi emorragici che in quasi il 50% dei Pazienti, originavano nel tratto gastro intestinale soprattutto a livello delle alte vie. Percentuali ancora minori si sono avute per il sanguinamento congiuntivale, per sanguinamenti intracranici e emorragie provenienti da altri organi ed apparati come ematuria o epistassi. L'incidenza, tuttavia, di un sanguinamento fatale è stata uguale nei due gruppi, peraltro bassissima, iscrivendosi allo 0,2% di probabilità di comparsa sia per il gruppo ASA, sia per il gruppo placebo, così come l'incidenza di ictus emorragico assestatisi allo 0,3% per entrambi i gruppi. In conclusione, la definizione di studio negativo per la somministrazione di acido acetilsalicilico nei pazienti diabetici, in una forma di prevenzione per coloro che non hanno avuto evidenza di una malattia cardiovascolare manifesta, appare sicuramente un po' frettolosa. Dati positivi, in termini di efficacia preventiva, comunque emergono nello studio ASCEND e consentono di avere quindi una valutazione ulteriore nella gestione del rischio globale del Paziente diabetico. È evidente che il Medico deve mettere sui piatti della bilancia l'efficacia di un farmaco ed il rischio di effetti collaterali. Questa considerazione va rapportata alle caratteristiche del Paziente in osservazione. Come è noto, la medicina non è una scienza esatta, è una scienza del possibile e del probabile e quindi definire a priori l'inutilità della

somministrazione di acido acetilsalicilico in un Paziente con diabete mellito, sulla scorta dei risultati dello studio ASCEND, diventa un'affermazione superficiale e azzardata, in quanto la medicina è anche personalizzazione degli interventi e precisione delle scelte terapeutiche. Inoltre, va considerato che non più del 20% dei pazienti in studio assumevano degli inibitori della pompa protonica, che invece hanno dimostrato avere effetti protettivi sul sanguinamento del tratto superiore gastroenterico in pazienti che assumono ASA. Non va dimenticato al proposito che, rispetto al Regno Unito dove è stato condotto lo studio, nel nostro Paese molti più pazienti assumono inibitori della pompa protonica. L'impiego quindi, di acido acetilsalicilico, nel complesso terapeutico del paziente con diabete mellito va considerato, tenendo conto del livello globale di rischio del soggetto di sviluppare un evento cardiovascolare e del suo livello globale di sviluppare un sanguinamento.

Evidenze recenti e nuove raccomandazioni

Recentemente, Peter Rothwell e Collaboratori⁽⁷⁾ hanno approfondito l'osservazione in base alla quale la terapia in prevenzione primaria con ASA a basse dosi riduceva la mortalità per tutte le cause in modo statisticamente significativo, al contrario invece della sola mortalità cardiovascolare che non raggiungeva la significatività statistica. In definitiva, si è notato come la

maggior parte della riduzione della mortalità per tutte le cause era dovuta ad una importante riduzione della morte per cancro. Successivamente, si sono effettuate molteplici analisi retrospettive sui dati esistenti sia di prevenzione primaria, sia di prevenzione secondaria fino ad analizzare 51 studi clinici randomizzati con circa 77.000 pazienti coinvolti. In quest'analisi la riduzione complessiva del rischio di mortalità per cancro era del 15% nei soggetti trattati con ASA a basse dosi, rispetto ai controlli. Questo effetto si cominciava a manifestare a partire dal terzo anno di trattamento con modalità sovrapponibili fra il genere maschile e quello femminile. L'effetto più importante sembra essere a carico dei tumori del colon retto ma, in generale, altri tipi di tumori solidi, metastatici e linfomi hanno comunque avuto una significativa minore incidenza. Per questo motivo e per la sempre maggiore robusta evidenza di dati a favore di questa sorta di prevenzione oncologica, le linee guida ISO-SPREAD⁽⁸⁾, nel capitolo della prevenzione primaria, tra le prime linee guida in Europa, raccomandano nella valutazione del rischio globale cardio e cerebro vascolare, laddove si possa valutare una condizione di rischio intermedio, anche la possibilità di valutare la prevenzione di neoplasie. Il testo ufficiale della relativa raccomandazione è il seguente: "Raccomandazione 7.14.b Forte a favore. L'uso di ASA 100 mg al giorno per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari è raccomandato per i soggetti con

rischio stimato a 10 anni di eventi cardiovascolari superiore a 10%, nei quali il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento, tenendo anche conto dei possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo sullo sviluppo di neoplasie".

Conclusioni

L'efficacia preventiva di ASA a bassa dose nel paziente con pregresso evento vascolare maggiore o malattia aterosclerotica è indubbia, mentre in prevenzione primaria è più dibattuta a causa di recenti studi in pazienti a profilo di rischio molto basso.

Tuttavia, alcune importanti metanalisi confermano la riduzione significativa dei principali endpoint vascolari e una piccola ma importante riduzione della mortalità per tutte le cause. Le linee guida sono in generale favorevoli alla prevenzione con ASA in prevenzione primaria, a partire da diversi livelli di rischio cardiovascolare (soprattutto nel soggetto a rischio elevato); inoltre recenti evidenze relative ad un importante effetto protettivo sull'incidenza e mortalità per cancro, anche nel paziente con metastasi, inducono a considerare l'effetto protettivo di ASA sulle neoplasie, nel momento in cui si valuti il bilancio rischio/beneficio nel singolo paziente cardiovascolare.

In quest'ottica, il ruolo del Medico di Medicina Generale e della medicina del Territorio, appaiono fondamentali.

Bibliografia

1. Guzzanti E, Longhi T, 1985: Medicina di base e medicina ospedaliera. Federazione Medica; 9:1005-1011 (editoriale)
2. Damiani G, Colosimo SC, Cosentino M, Ricciardi W. Assistenza Primaria e Distretto, dallo sviluppo di modelli al modello di sviluppo. Spunti di riflessione per una Vision Sostenibile. In: Atti del 8° Congresso Nazionale CARD "La qualità del sistema di assistenza territoriale e il valore delle relazioni per un distretto con-vincente". Padova, 16-17-18 settembre 2010; 135-147
3. Plsek PE, Greenhalgh T. Complexity science: the challenge of complexity in health care. *BMJ*. 323 (7313): 625-8; Sep 15 2001
4. D'Amour D, Goulet L, Labadie JF, San Martin-Rodriguez L, Pineault R. A model and typology of collaboration between professionals in health care organizations. *BMC Health Serv Res*. 2008 Sep 21; 8:188
5. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89-95
6. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):621-9. Epub 2011 May 17.
7. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011, 377 (9759): 31-41
8. Gensini GF, Carolei A, Zaninelli A (Editors): Ictus Cerebrale – linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 21 luglio 2016. <http://www.iso-spread.it/index.php?azione=capitoli#end>
9. The ASCEND Study Collaborative Group: Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. August 26, 2018, at [NEJM.org](http://www.nejm.org). DOI: 10.1056/NEJMoa1804988

La terapia antiaggregante nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari: quale farmaco?

I problemi aperti nella prevenzione secondaria: quale farmaco? Quali pazienti? Un farmaco o più farmaci?

La terapia antiaggregante piastrinica rappresenta uno dei pilastri per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti a rischio, pazienti per i quali ha modificato in maniera significativa la prognosi in termini di qualità di vita e di sopravvivenza. Attualmente disponiamo di differenti classi di farmaci antiaggreganti, che esplicano il loro effetto farmacologico con differenti meccanismi d'azione.

A seguito di una adeguata stimolazione, la piastrina è in grado di liberare sostanze, come il trombossano A₂ (TXA₂) e l'adenosin-difosfato (ADP) che, interagendo con i loro recettori specifici di superficie, sono in grado di innescare l'attivazione della piastrina stessa e delle piastrine adiacenti, attivazione che darà luogo alla serie di eventi che porteranno alla formazione dell'aggregato piastrinico. Ciò avviene attraverso una serie di azioni enzimatiche all'interno della piastrina che avvengono per attivazione delle fosfodiesterasi.

La formazione e la stabilizzazione dell'aggregato piastrinico presuppone poi l'interazione delle piastrine attivate con il fibrinogeno, nella quale sono coinvolte alcune glicoproteine di superficie, tra cui la glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). L'ASA, il primo degli antiaggreganti resosi disponibile per l'impiego clinico, appartiene alla classe degli inibitori della cicloossigenasi 1 (COX-1) ed inibisce la liberazione di trombossano A₂ (TXA₂). Le tienopiridine (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) antagonizzano l'interazione tra l'ADP e il suo recettore specifico (P2Y₁).

Gli antagonisti del recettore delle GPIIa/IIIb (eptifidabide, tiofiban e abciximab) ne inibiscono l'interazione con il fibrinogeno. Infine, cilostazol e dipiridamolo agiscono da inibitori della fosfodiesterasi III dell'AMP ciclico. È pertanto possibile effettuare un

Tipo di pazienti	Morti prevenute per 1,000 trattati	P vs controllo
Progresso IMA	14	p=0.0006
IMA acuto*	23	p<0.0001
Progresso stroke/TIA	7	p=0.04
Stroke acuto*	5	p=0.05
Totale	15% riduzione	p<0.0001

*Acute data are recorded within ~30 days of a CV event. ATTC, Antithrombotic Trialists' Collaboration; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86

trattamento antiaggregante utilizzando le diverse classi farmacologiche descritte, singolarmente o in associazione. Di conseguenza quando si ritiene indicato mettere in atto un trattamento aggregante, la prima decisione da effettuare riguarda il tipo di antiaggregante da utilizzare.

Nell'ambito della prevenzione secondaria la scelta ricade attualmente sugli inibitori della COX-1, sulle tienopiridine o sugli inibitori della fosfodiesterasi III. I criteri che guidano questa scelta dipendono dalla tipologia di paziente, dal tipo di evento cardiovascolare che si intende prevenire e dal trattamento medico, interventistico o chirurgico, a cui il paziente è stato sottoposto durante la fase acuta del primo evento ischemico a livello cerebrale, coronarico o periferico.

L'ASA, l'antiaggregante ancora il più utilizzato, ha una lunga storia, iniziata nel 1897 quando il chimico tedesco Felix Hoffmann, alla ricerca di un antidolorifico efficace e ben tollerato, la sintetizzò combinando l'acido salicilico, antinfiammatorio già in uso, con l'acido acetico. Sono in seguito trascorsi 50 anni di uso del farmaco come antidolorifico, antinfiammatorio e antipiretico prima che venisse evidenziata la capacità dell'ASA di esercitare anche una azione antiaggregante piastrinica. Infatti, la sua capacità di prevenire la trombosi coronarica viene prospettata per la prima volta nel 1948 da parte di un medico di medicina

generale statunitense, che osservò empiricamente una riduzione del rischio di infarto miocardico negli uomini che assumevano cronicamente ASA a scopo antidolorifico. Dal 1960, studi clinici in numero progressivamente crescente hanno valutato la capacità degli antiaggreganti, ed in particolare dell'ASA, di prevenire la mortalità cardiovascolare in soggetti che avevano già avuto un primo evento ischemico, nell'ambito, cioè, di una prevenzione secondaria. Il primo importante contributo di letteratura⁽¹⁾ a cui ha riportato una valutazione sistematica dell'efficacia dell'antiaggregazione in profilassi secondaria è del 1994, allorché il gruppo Antiplatelet Trialist' Collaboration (APTC) pubblicò una metanalisi relativa a 174 studi clinici relativi ad un totale di oltre 100.000 pazienti, che mise in evidenza come il trattamento antiaggregante fosse in grado di influenzare significativamente il rischio di morte con una riduzione media del 17% considerando tutti i pazienti, del 14% nei pazienti con pregresso episodio ischemico cerebrale e del 15% nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto (IMA).

Lo stesso gruppo di ricerca, rinominato Antithrombotic Trialist' Collaboration (ATTC), ha pubblicato nel 2002 una nuova e più ampia metanalisi⁽²⁾ relativa a 287 studi clinici, per un totale di 212.000 pazienti trattati, nei quali l'ASA era il farmaco più frequentemente utilizzato.

I risultati di questo studio hanno confermato che la terapia antiaggregante è in grado di determinare una riduzione media della mortalità pari al 15%, altamente significativa dal punto di vista clinico e statistico. Per ogni 1000 pazienti trattati è risultato possibile evitare 14 morti in caso di pregresso IMA, 23 morti nel caso di IMA acuto, 7 decessi in caso di pregresso evento ischemico cerebrale e 5 morti in caso di ictus acuto. Le conclusioni degli autori sono state che l'ASA risultava l'antiaggregante più ampiamente utilizzato e documentato, da prescrivere a dosi non superiori a 325 mg/die, con una posologia ottimale, in termini di rapporto rischio/benefico, compresa tra 75 e 100 mg/die, mentre dosi inferiori potevano essere ritenute meno efficaci e quindi non consigliabili. Sempre il gruppo AATC ha in seguito pubblicato nel 2009 un'ulteriore metanalisi relativa al solo ASA, con lo scopo di valutarne comparativamente l'efficacia in prevenzione primaria e secondaria³⁾.

I risultati dello studio hanno evidenziato che mentre in prevenzione secondaria l'ASA determina costantemente una significativa riduzione degli eventi, sia per quanto riguarda i decessi che per le recidive non fatali di eventi ischemici coronarici o cerebrali, in prevenzione primaria l'azione protettiva risulta statisticamente significativa solo per gli eventi coronarici non mortali, comportando tuttavia un significativo incremento di eventi emorragici maggiori. Negli studi di prevenzione secondaria il trattamento con ASA ha determinato una maggiore riduzione degli eventi rispetto al gruppo di controllo (6.7% versus 8.2% per anno; $p < 0.0001$).

Sulla base di questi dati, gli autori hanno concluso ribadendo l'efficacia dell'ASA in prevenzione secondaria, per la quale il farmaco è da considerarsi costantemente indicato. Per la prevenzione primaria è invece da ritenersi necessaria, per ogni singolo paziente, una attenta valutazione del rapporto tra rischio ischemico e rischio emorragico.

Studi di confronto tra ASA ed altri antiaggreganti

CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic

events (CAPRIE). Lancet 1996 Nov 16; 348: 1329-39.

Anche in relazione a questi risultati, l'ASA è rimasta il farmaco più ampiamente utilizzato per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Relativamente agli altri antiaggreganti, per nessuno di essi è disponibile una documentazione clinica così vasta e qualitativamente attendibile come per l'ASA. Nessuno studio clinico controllato ha evidenziato una superiorità di altri antiaggreganti rispetto all'ASA in termini di efficacia e tollerabilità, con l'unica eccezione dello studio CAPRIE effettuato con clopidogrel⁴⁾.

Questo studio, pur avendo messo in evidenza una maggiore efficacia di clopidogrel relativamente all'end-point principale, rappresentato da ictus ischemico, IMA e morte vascolare ($p=0.043$), non ha evidenziato differenze significative per altri rilevanti end-point secondari, tra i quali ictus ischemico ($p=0.42$), morte vascolare ($p=0.29$), TIA ed ospedalizzazioni per angina ($p=0.089$), ictus di qualsiasi causa, IMA e mortalità generale ($p=0.081$). Relativamente al rapporto costo/beneficio dell'impiego di clopidogrel, più costoso rispetto all'ASA, sono state pubblicate svariate analisi di tipo farmaco-economico, alcune delle quali, come quella relativa al servizio sanitario tedesco, mettono in dubbio che la sostituzione dell'ASA con clopidogrel sia vantaggiosa in termini di rapporto costo/beneficio.

Nel nostro Paese, in base alla più recente analisi AIFA sull'utilizzo dei farmaci in Italia relativa all'anno 2017⁵⁾ i pazienti in trattamento con ASA a scopo antiaggregante sono circa 2.700.000, mentre quelli con clopidogrel sono circa 540.000.

Di conseguenza la sostituzione in tutti i pazienti dell'ASA con clopidogrel comporterebbe un onere economico aggiuntivo significativo per il Servizio Sanitario Nazionale, non giustificato in base alle attuali indicazioni delle linee guida internazionali e nazionali in merito al farmaco antiaggregante da utilizzare come prima scelta.

Infatti, le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), del 2018, ribadiscono che l'ASA alla dose di 75-100 mg/die è il farmaco raccomandato come prima scelta per la prevenzione secondaria nei pazienti che hanno presentato un IMA. Inoltre, anche le più recenti

linee guida nazionali SPREAD sull'ictus cerebrale, pubblicate nel 2017, raccomandano l'ASA alla dose di 100 mg come farmaco di prima scelta per la prevenzione secondaria nei pazienti che hanno presentato un evento ischemico cerebrale.

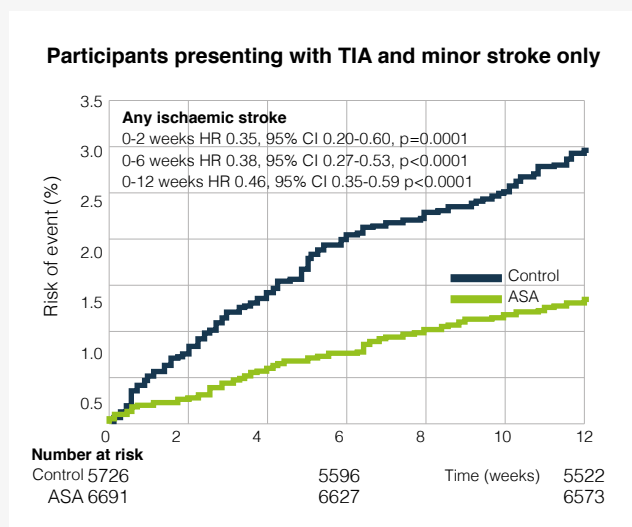
A fronte di queste indicazioni generali a favore dell'impiego in prima battuta dell'ASA in prevenzione secondaria, che mantengono una stretta attualità, non va dimenticato che alcuni pazienti possono risultare resistenti all'azione dell'ASA, verosimilmente per ragioni geneticamente determinate. Infatti, i polimorfismi relativi alla COX-1 di C50T, in particolare A842G e A1676G, vengono considerati collegati alla resistenza all'ASA.

Ovviamente allo stato attuale non è proponibile, ai fini di una eventuale scelta differenziata dell'antiaggregante in ogni singolo paziente, una analisi preliminare del genoma per valutare la possibile presenza di una resistenza all'ASA. Tuttavia, limitandoci a considerare manifestazioni fenotipiche facilmente rilevabili nella pratica clinica, è ragionevole, come consigliato dalle linee guida SPREAD, considerare l'alternativa del trattamento con clopidogrel in pazienti che presentino un nuovo evento ischemico cerebrale essendo già in trattamento di prevenzione secondaria con ASA.

Il problema della resistenza all'ASA in prevenzione primaria: quali cause possibili?

Al di là degli aspetti genetici implicati nei meccanismi di resistenza all'ASA, alcuni recenti contributi di letteratura orientano l'attenzione anche a possibili altri meccanismi alla base della mancata risposta all'ASA, particolarmente in prevenzione primaria. In particolare il recente studio di Rathwell et. al⁶⁾ ha focalizzato l'attenzione sulla possibile relazione tra l'entità della risposta clinica e il rapporto tra dose utilizzata e peso corporeo del paziente.

In particolare, gli Autori suggeriscono che vi possa essere, a parità di dose di ASA utilizzata, una diversa risposta nei pazienti con peso corporeo inferiore o superiore a 70 kg. Infatti, in prevenzione primaria nei pazienti con peso inferiore a 70 kg, considerando oltre al peso come covariante anche diabete, fumo di sigaretta ed età



Rothwell PM et al. Lancet 2016.

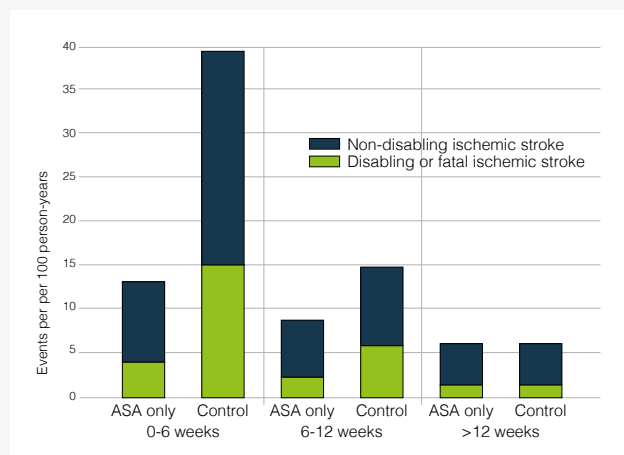
avanzata, vi sarebbe una tendenza ad una risposta più favorevole relativamente agli eventi ischemici cerebrali e cardiovascolari. Questi dati preliminari, che legano efficacia preventiva al peso corporeo, sono stati decisamente smentiti dal recente studio ASCEND, il più vasto mai realizzato condotto in prevenzione primaria nel paziente diabetico di tipo II⁽⁷⁾. Quindi il dibattito sulla dose migliore rispetto al peso del paziente rimane aperto.

Il problema della resistenza all'ASA in prevenzione primaria: è necessario personalizzare le dosi?

Pur non potendo fornire indicazioni conclusive, questo contributo di letteratura fa ritenere indicati i successivi approfondimenti su una possibile personalizzazione delle dosi di ASA da somministrare in ogni singolo paziente, particolarmente in prevenzione primaria, tenendo in considerazione alcune covarianti di semplice rilievo clinico come peso corporeo, diabete, fumo di sigaretta, età. In Italia AIFA riconosce l'indicazione alla prevenzione primaria solo alla dose di 100 mg/die.

Quanto deve durare la prevenzione secondaria? Prolungamento senza limiti nel tempo della terapia, in assenza di problemi di tollerabilità

Un altro aspetto clinicamente rilevante e non sufficientemente affrontato in merito all'uso degli antiaggreganti in prevenzio-



Pooled analysis of the effect of aspirin only versus control in secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke on the absolute risk of recurrent ischaemic stroke. $P(\text{interaction}) < 0.0001$ for both outcomes. Rothwell PM et al. Lancet 2016.

ne secondaria è la durata del trattamento preventivo. Le indicazioni della letteratura orientano a protrarre la somministrazione dell'antiaggregante senza limiti di tempo, in assenza di problemi di tollerabilità. Infatti, alcuni contributi di letteratura, come lo studio di Garcia Rodriguez et al⁽⁸⁾ effettuato con la collaborazione di medici di medicina generale, evidenziano che alla sospensione dell'ASA, prescritta per la prevenzione secondaria, il rischio di IMA possa aumentare del 50%.

L'entità del vantaggio è costante nel tempo?

Se da una parte è certo che la prevenzione secondaria non debba essere interrotta, dall'altra va anche considerato che il vantaggio quantitativo dell'antiaggregazione in termini di riduzione di eventi non è costante nel tempo. In particolare, nel 2016 Rothwell et al⁽⁹⁾ hanno pubblicato un'interessante metanalisi relativa alla

variazione nel tempo dell'efficacia preventiva del trattamento con ASA iniziato in occasione di un evento ischemico cerebrale acuto. La metanalisi ha considerato 12 studi clinici controllati, per un totale di 15.778 pazienti trattati, ponendo l'attenzione sugli effetti protettivi ottenuti in tre distinti periodi temporali: le prime 6 settimane di trattamento, le settimane comprese tra la 6a e la 12a e dopo la 12a settimana. Si può osservare come l'effetto protettivo del trattamento con ASA sia estremamente precoce, con una divaricazione delle curve di rischio molto ampia nelle prime 6 settimane di terapia ed ancora evidente tra la 6a e la 12a settimana.

Dopo la 12a settimana l'effetto protettivo appare meno marcato. Pertanto, per la prevenzione secondaria in occasione di TIA o Ictus ischemico sono fondamentali le prime 12 settimane di trattamento. In questi pazienti è quindi necessario iniziare la profilassi con ASA il più precocemente possibile.

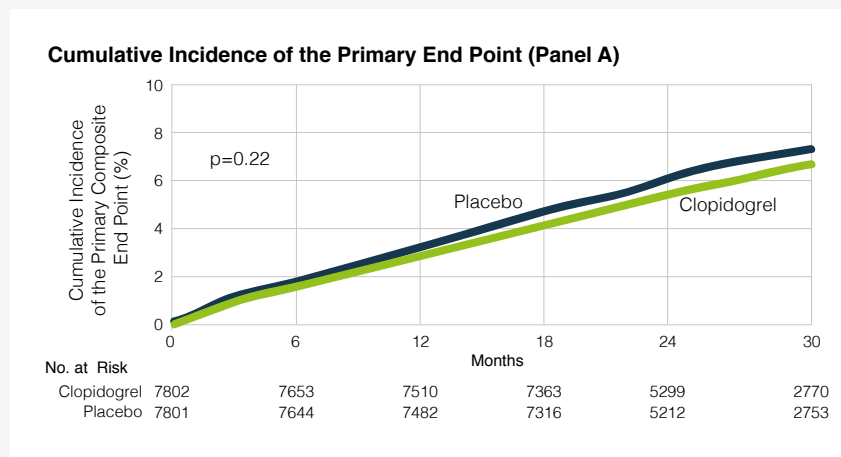
Bibliografia

- 1 Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1988;296:320-31
- 2 Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86.
- 3 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Lancet 2009, 373: 1849-60
- 4 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996 Nov 16; 348: 1329-39
- 5 AIFA L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale. Anno 2017. Disponibile sul sito AIFA
- 6 Rothwell PM et al. Lancet 2018; 392:387-99
- 7 ASCEND Study Collaborative Group. Bowman L et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018 Oct 18;379(16):1529-1539.
- 8 Garcia Rodriguez LA et al. BMJ 2011; 343:d4094
- 9 Rothwell PM et al. Lancet 2016;338:365-75

Il ruolo dell'ASA nella doppia antiaggregazione piastrinica

Doppia antiaggregazione piastrinica: per quali pazienti?

Come già in precedenza considerato, attualmente sono disponibili diverse classi di farmaci antiaggreganti piastrinici con differenti meccanismi d'azione. È pertanto ipotizzabile l'utilizzo di due o più farmaci antiaggreganti, in associazione estemporanea, nei pazienti in cui il rischio trombotico sia particolarmente rilevante e si renda pertanto necessario mettere in atto un blocco più intenso dell'attività piastrinica. In relazione a questa possibilità terapeutica, è tuttavia necessario chiarire due aspetti fondamentali relativi da una parte alle tipologie di pazienti per le quali si può rendere necessaria una antiaggregazione multipla, dall'altra, quali farmaci sia più opportuno associare. Infine, a fronte di un rischio emorragico inevitabilmente superiore, è indispensabile valutare, nelle diverse condizioni cliniche, per quanto tempo protrarre questa profilassi più efficace, ma più rischiosa. La prima condizione clinica da prendere in esame è quella relativa ai pazienti che hanno presentato un pregresso evento ischemico

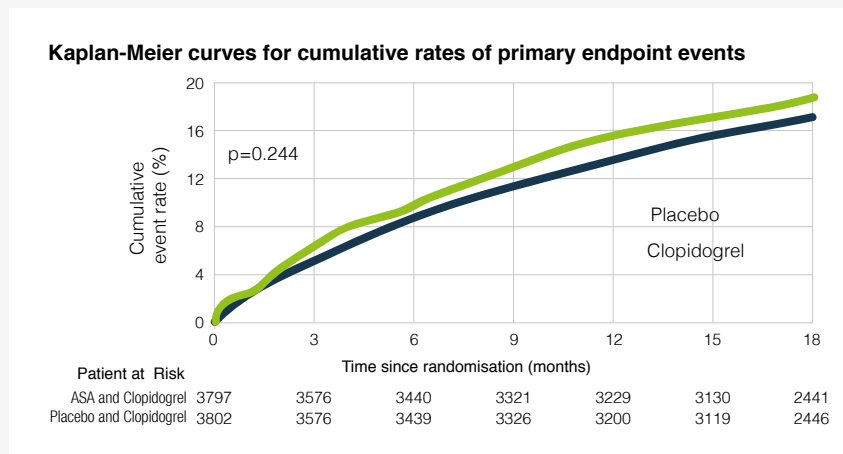


Cumulative Incidence of the Primary End Point. Bath DL et al. NEJM 2006

co a livello cerebrale. Da questo punto di vista, tra i contributi di letteratura da prendere in esame vi è quello di Diener et al⁽¹⁾ pubblicato nel 2004, che ha confrontato, nell'ambito di un disegno sperimentale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, l'efficacia preventiva dell'associazione tra ASA e clopidogrel versus il solo clopidogrel. Nello studio 7599 pazienti con recente ictus ischemico o TIA in trattamento con clopidogrel alla dose di 75 mg/die sono stati rando-

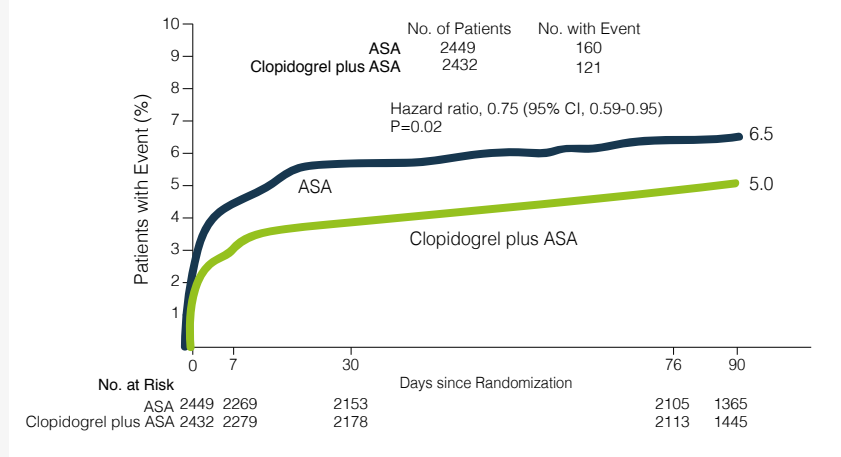
mizzati a ricevere in aggiunta ASA alla dose di 75 mg/die o placebo. L'end-point principale dello studio era di tipo cumulativo, comprendendo mortalità cardiovascolare e ictus o IMA non fatali. I risultati dello studio hanno evidenziato che l'aggiunta di ASA non determinava, nel corso di un follow-up protratto sino a 18 mesi, una significativa riduzione della frequenza degli eventi, mentre veniva incrementato il rischio di emorragie maggiori. Gli Autori hanno concluso che in pazienti con recente episodio ischemico cerebrale già trattati con clopidogrel, l'aggiunta di ASA non risultava utile e poteva incrementare il rischio emorragico.

Bhatt et al⁽²⁾ hanno eseguito uno studio sostanzialmente simmetrico, valutando cioè l'efficacia dell'associazione tra ASA e clopidogrel rispetto a solo ASA. Lo studio ha coinvolto 15.603 pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente evidente o fattori di rischio multipli, che sono stati randomizzati a ricevere ASA a basse dosi (75-162 mg/die) più clopidogrel (75 mg/die) o ASA a basse dosi più placebo. Anche in questo caso l'end-point principale era cumulativo e rappresentato da morte cardiovascolare, IMA non fatale e ictus non fatale.



Kaplan-Meier curves for cumulative rates of primary endpoint events. Diener HC et al. Lancet 2004

Primary efficacy outcome



Primary Efficacy Outcome. Johnston SC, et al. NEJM 2018

Durante il follow-up, protratto sino a 30 mesi, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento rispetto alla probabilità di presentare l'end-point principale cumulato. Pertanto, i risultati dello studio hanno evidenziato che, nella tipologia di paziente considerato, clopidogrel e ASA associati non sono più efficaci, ai fini della profilassi secondaria, rispetto a solo ASA. La seconda tipologia clinica da considerare è quella dei pazienti con ictus o TIA in atto. Da questo punto di vista è particolarmente interessante il recente studio condotto da Johnston et al^[3], pubblicato nel 2018.

Lo studio ha coinvolto pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio di recidiva, che sono stati randomizzati a ricevere o l'associazione tra clopidogrel (dose di carico 600 mg seguita dalla dose di 75 mg/die) e ASA (dose compresa tra 50 e 325 mg/die) o a solo ASA alla stessa dose. Anche in questo caso l'end-point era cumulativo: morte cardiovascolare, IMA non fatale e ictus non fatale.

I risultati hanno evidenziato che l'associazione tra ASA e clopidogrel è in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi con un Hazard Ratio (HR) di 0.75, statisticamente significativo (95% CI 0.59-0.95) ed indicativo di una riduzione del 25% dell'end-point principale. Tuttavia, a questo favorevole effetto protettivo nei confronti degli eventi ischemici ha fatto riscontro un netto incremento del rischio di emorragie maggiori, che nel gruppo

trattato con l'associazione sono risultate più che raddoppiate rispetto al gruppo trattato con solo ASA (23 casi versus 10 casi). Gli Autori concludono evidenziando questi effetti di segno altero della doppia antiaggregazione, in cui l'incremento delle emorragie tende ad annullare il vantaggio conseguito sul versante della riduzione degli eventi cardiovascolari.

Pertanto, la messa in atto di un trattamento di associazione tra ASA e clopidogrel in questa tipologia di pazienti richiede una attenta valutazione di ogni singolo caso clinico, con particolare riferimento al rischio emorragico stimato per ciascun paziente. Sempre per il paziente con evento cerebrovascolare ischemico acuto, è stata anche prospettata la possibilità di una triplice terapia antiaggregante con ASA, clopidogrel e dipiridamolo, valutata nell'ambito dello studio TARDIS^[4].

In questo studio sono stati arruolati pazienti nelle prime 48 ore dopo un ictus ischemico o un TIA, che sono stati randomizzati a ricevere una terapia antiaggregante intensiva per 30 giorni con ASA 75 mg, clopidogrel 75 mg e dipiridamolo 200 mg due volte al giorno. I pazienti di controllo sono stati trattati secondo le linee guida adottate dai singoli Centri sperimentali, che potevano comprendere anche il trattamento con il solo clopidogrel o l'associazione tra ASA e dipiridamolo. I risultati dello studio hanno messo in evidenza che il trattamento aggressivo con la triplice associazione di antiaggreganti

non è più efficace del trattamento da linea guida né per quanto riguarda le recidive di ictus o TIA né per la riduzione della mortalità. In particolare, il trattamento intensivo, pur riducendo il numero di TIA e ictus minori non ha significativamente ridotto gli ictus di maggiore gravità e quelli fatali.

Per contro, l'incidenza di eventi emorragici gravi o fatali è risultata più che raddoppiata, con significativo incremento anche delle emorragie intracraniche, sia intraparenchimali che subdurali o extradurali. Gli Autori concludono che nei pazienti con ischemia cerebrale recente la triplice terapia antiaggregante non deve essere utilizzata nella pratica clinica in quanto non riduce la frequenza di recidive di ictus ed incrementa significativamente il rischio di eventi emorragici. In sintesi, alla luce dei risultati clinici esposti e alla luce delle linee guida SPREAD si può concludere che nei pazienti con eventi ischemici cerebrovascolari che sono ad alto rischio di recidiva può essere indicata per 1-3 mesi la doppia antiaggregazione piastrinica con ASA 100 mg e clopidogrel 75 mg al giorno.

La situazione appare invece radicalmente diversa nei pazienti con sindromi ischemiche coronariche acute (SCA) o IMA.

Infatti, l'efficacia della doppia antiaggregazione piastrinica in profilassi secondaria è significativamente differente nei pazienti con evento ischemico coronarico rispetto a quelli con evento ischemico cerebrale. Questa differenza è ampiamente dimostrata dalla già presentata metanalisi di Bowry et al^[5].

La metanalisi ha infatti evidenziato che, a differenza degli studi condotti in pazienti con eventi ischemici in altri distretti vascolari (MATCH, CHARISMA), quelli effettuati in pazienti con sindrome coronarica acuta (CURE, COMMIT, CLARITY) o sottoposti ad angioplastica (PCI-CURE, CREDO, PCI-CLARITY) hanno dato risultati costantemente a favore della doppia antiaggregazione piastrinica con ASA e clopidogrel rispetto a solo ASA.

In particolare, il vantaggio in termini di prevenzione degli eventi è risultato maggiormente rilevante, dal punto di vista clinico e statistico, negli studi a lungo termine rispetto agli studi che hanno messo in atto un trattamento di breve durata.

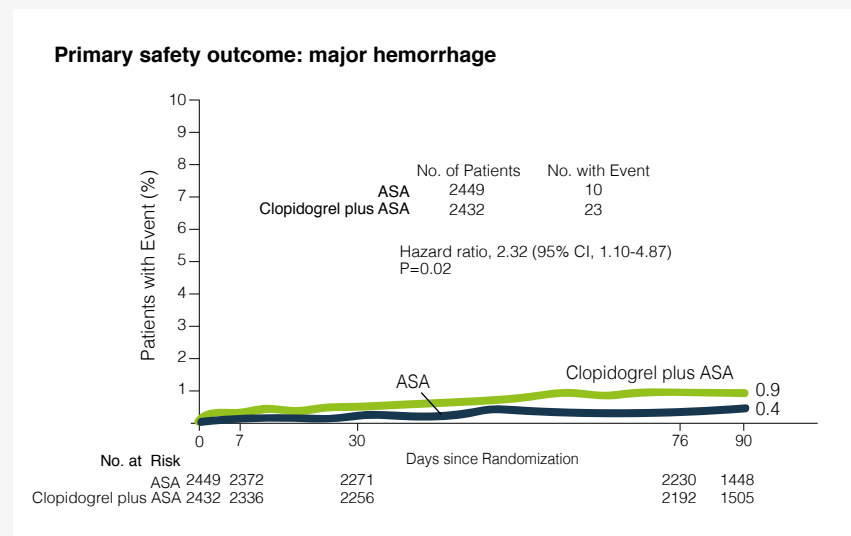
Pertanto, anche considerando il moderato incremento del rischio di eventi emorragici maggiori osservati, il bilancio rimane favorevole alla doppia antiaggregazione piastrinica.

Sulle modalità di effettuazione della doppia antiaggregazione piastrinica nei pazienti con eventi ischemici coronarici, sia in caso di semplice trattamento medico sia in caso di procedure di rivascolarizzazione (endovascolari o chirurgiche), le linee guida europee forniscono chiare indicazioni che è opportuno conoscere ed applicare. In particolare, il riferimento obbligato è alle linee guida ESC relative alla gestione della doppia antiaggregazione piastrinica, pubblicate nel 2017⁽⁶⁾.

La prima considerazione è relativa al fatto che, in tutti gli studi di prevenzione secondaria effettuati con la doppia antiaggregazione in pazienti con ACS o IMA, l'ASA era uno dei due antiaggreganti utilizzati. Da questo punto di vista, è utile ribadire che l'ASA costituisce il cardine della doppia antiaggregazione piastrinica e rappresenta anche l'antiaggregante la cui somministrazione deve protrarsi, senza limiti di tempo, anche dopo il termine della doppia antiaggregazione. In considerazione del fatto che la doppia antiaggregazione si associa ad un aumento del rischio di emorragie maggiori, nel definire l'indicazione alla doppia antiaggregazione e la sua durata nel tempo questo rischio deve essere sempre attentamente considerato.

A questo scopo sono stati elaborati degli score predittivi tra i quali quelli più utilizzati sono il PRECISE-DAPT score e il DAPT score. Il primo è da applicarsi al termine delle procedure di rivascolarizzazione al fine di valutare la durata minima della doppia antiaggregazione, il secondo a distanza di 12 mesi dalle procedure per valutare se interrompere la doppia antiaggregazione o prolungarla ulteriormente (sino a 30 mesi). L'utilizzo di questi score viene fortemente raccomandato dalle linee guida, con livello di raccomandazione di grado A.

Per garantire il maggior grado di sicurezza durante la fase di doppia antiaggregazione piastrinica, le linee guida raccomandano anche di mettere in atto tutte le misure finalizzate alla riduzione del rischio di complicanze emorragiche. Tra queste



Primary Safety Outcome: Major Hemorrhage. *N Engl J Med* 2018;379:215-25

vanno considerate l'accesso radiale per la procedura di rivascolarizzazione, l'utilizzo di dosi di ASA non superiori a 75-100 mg/die, la somministrazione congiunta di un inibitore di pompa protonica.

E' importante ribadire che la durata della doppia antiaggregazione piastrinica differisce in funzione delle procedure messe in atto a seguito dell'episodio ischemico coronarico. In caso di PCI, se la procedura è stata eseguita in pazienti per una malattia coronarica stabile, la doppia antiaggregazione deve essere effettuata con l'associazione tra ASA e clopidogrel, protraendola sino a 12 mesi in assenza di alto rischio emorragico, o limitandola a 3 mesi in presenza di alto rischio emorragico.

In caso di procedura effettuata in pazienti con SCA, se il rischio emorragico è basso l'associazione consigliata è tra ASA e prasugrel o ticagrelor da protrarre per almeno 12 mesi, eventualmente estendibile sino a 30 mesi.

In caso di intervento di by-pass per malattia coronarica stabile non è necessaria una doppia antiaggregazione. Se l'intervento è stato invece effettuato in un paziente con SCA, la doppia antiaggregazione è indicata sino a 12-30 mesi in caso di basso rischio emorragico o per 6 mesi in caso di rischio emorragico elevato. Per i pazienti in cui viene effettuato solo il trattamento medico, la doppia antiaggregazione non è indicata in caso di malattia coronarica stabile, mentre è indicata,

in caso di SCA, per un periodo di 12-30 mesi se vi è basso rischio emorragico o per 6 mesi in caso di rischio emorragico elevato.

Come comportarsi con la doppia antiaggregazione piastrinica nel caso vi sia indicazione anche a terapia anticoagulante orale?

Un altro rilevante interrogativo clinico è quello relativo a come comportarsi con la DAPT nei pazienti in cui vi sia indicazione anche a terapia anticoagulante orale, ad esempio per la presenza di una fibrillazione atriale cronica o in caso di esiti di sostituzione valvolare con protesi meccaniche. Per questi pazienti complessi è necessario valutare di caso in caso se sia prevalente il rischio ischemico o quello emorragico.

Nel primo caso, la doppia antiaggregazione congiunta alla terapia anticoagulante può essere protratta per 6 mesi, dopo i quali è opportuno continuare con un solo antiaggregante (ASA o clopidogrel) sino a 12 mesi, per poi proseguire con la sola terapia anticoagulante orale.

Nel caso in cui sia prevalente il rischio emorragico, l'effettuazione in concomitanza di doppia antiaggregazione piastrinica e terapia anticoagulante orale deve essere limitata a un mese, proseguendo poi sino al 12° mese con un solo antiaggregante (ASA o clopidogrel) e la terapia anticoagulante.

Come comportarsi per ridurre il rischio di complicanze emorragiche nei pazienti in cui è indicato anche un trattamento anticoagulante orale?

Per ciascuna tipologia di pazienti vanno messe in atto tutte le misure atte a ridurre la probabilità di eventi emorragici maggiori. Viene pertanto raccomandato di utilizzare gli score di valutazione del rischio emorragico legato alla TAO (HAS-BLED), effettuare congiuntamente doppia antiaggregazione e terapia anticoagulante per il più breve periodo possibile, utilizzare un anticoagulante orale diretto (DOAC) anziché il warfarin, utilizzare dosi di ASA non superiori a 100 mg/die e prediligere il clopidogrel come secondo antiaggregante.

Un'ulteriore domanda di rilevante interesse clinico in caso di doppia antiaggregazione è quella relativa al fatto di doversi comportare in maniera differenziata o meno nei pazienti dei due sessi. In base a quanto sinora noto, non vi sono motivazioni per avere un comportamento prescrittivo differenziato per genere. Per quanto riguarda il comportamento da tenere in occasione di interventi chirurgici, le linee guida raccomandano di dilazionare, ove possibile, gli interventi in elezione dopo il termine della DAPT. In caso di intervento non dilazionabile, l'ASA non deve essere sospesa, mentre il secondo antiaggregante va interrotto 7, 5 o 3 giorni prima dell'intervento rispettivamente per prasugrel, clopidogrel e ticagrelor. Infine, è bene ricordare che dopo il termine della DAPT, nel paziente che ha presentato una SCA con STEMI vi è indicazione a proseguire indefinitamente con ASA a dosi comprese tra 75 e 100 mg/die. Una menzione merita il trial Global Leaders che si proponeva come migliorare

l'outcome della terapia antiplastrinica in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta o coronaropatia stabilizzata dopo intervento di rivascolarizzazione percutanea (PCI) tramite un nuovo schema terapeutico⁽⁷⁾. Più in dettaglio, i pazienti del braccio sperimentale sono stati sottoposti per un mese a DAPT con ASA (75-100 mg/die) e ticagrelor (90 mg bis die) e, successivamente, per 23 mesi, a monoterapia con ticagrelor. I pazienti del braccio di trattamento standard, invece, sono stati trattati per 12 mesi con DAPT a base di ASA e un inibitore di P2Y12 (clopidogrel 75 mg nei pazienti con coronaropatia stabilizzata, ticagrelor 90 mg bis die nei pazienti con sindrome coronarica acuta) e successivamente, per 12 mesi, con ASA in monoterapia.

L'endpoint primario considerato è stato quello della mortalità per tutte le cause o dell'incidenza di eventi di infarto del miocardio non fatale e due anni, mentre l'endpoint secondario, invece, era dato dal tasso di eventi emorragici moderati o severi nel corso di due anni di osservazione. A due anni dall'inizio dello studio, i ricercatori hanno documentato il raggiungimento dell'endpoint primario in 304 pazienti (3,8%) del gruppo sottoposto a monoterapia con ticagrelor e in 349 pazienti (4,4%) del gruppo sottoposto a trattamento standard (RR=0,87; IC95%=0,75-1,01, p=0,073). La mortalità

per tutte le cause si è palesata in 224 pazienti (2,8%) del gruppo sottoposto a monoterapia con ticagrelor e in 253 pazienti (3,2%) del gruppo sottoposto a trattamento standard (dato non significativo) l'incidenza d'infarto del miocardio non fatale è stata verificata, rispettivamente, nell'1% e nell'1,3% dei pazienti dei due gruppi (dato non significativo). Infine, per quanto riguarda la safety, il tasso di emorragie moderate o severe è stato sovrapponibile.

Quindi il nuovo schema terapeutico proposto dallo studio Global Leaders per il paziente post PCI, basato sull'utilizzo esteso di ticagrelor dalla fase di doppia terapia antiplastrinica (DAPT) fino alla monoterapia a lungo termine, si è rilevato valido ma non superiore o più sicuro della terapia classica incentrata sull'utilizzo di ASA a bassa dose (prima in associazione DAPT poi da sola). Per questo l'editoriale di Bhatt che ha accompagnato la pubblicazione dello studio Global Leaders si intitola "Aspirin still the global leader in antiplatelet therapy"⁽⁸⁾.

In conclusione, alla luce delle articolate considerazioni esposte, l'ASA continua a rivestire il ruolo di protagonista assoluto per la prevenzione cardiovascolare, indicazione relativamente alla quale, per efficacia, sicurezza e costo, è raccomandata in tutto il mondo come farmaco di prima scelta.

Bibliografia

- 1 Diener HC et al. Lancet 2004;364:331-37
- 2 Bath DL net al. N Engl J Med 2006;354:1706-17
- 3 Johnston et al. N Engl J Med 2018;379:215-25
- 4 Bath et al. Lancet 2018; 391:850-59
- 5 Bowry et al. Am J Cardiol 2008;101:960-966
- 6 Linee Guida ESC 2017. European Heart Journal 2018; 39:213-254.
- 7 Vranckx P, et al Lancet. 2018 Sep 15;392(10151):940-949.
- 8 Bhatt DL. Lancet. 2018 Sep 15;392(10151):896-897

Come ottenere i crediti ECM

Il corso FAD è fruibile sul sito www.unannoinsieme.it.

Una volta visionati i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari di valutazione e gradimento direttamente sul sito scaricare poi l'attestato ECM.

Per eventuali informazioni contattare Axenso, il provider ECM, al n. 02 36692 890

Progetto realizzato da Axenso con il contributo incondizionato di

