

# Aspirina in prevenzione primaria nel paziente anziano

## Aspirin use for primary prevention in elderly patients

Pierfranco Terrosu

U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, AOU Sassari, Italy

### Abstract

The net clinical benefit of aspirin in primary prevention is uncertain as the reduction in occlusive events needs to be balanced against the increase in gastro-intestinal and cerebral bleedings. The meta-analysis of ATT (Anti Thrombotic Trialists) Collaboration in 2009 showed that aspirin therapy in primary prevention was associated with 12% reduction in cardio-vascular events, due mainly to a reduction in non-fatal myocardial infarction (0.18% vs 0.23% per year,  $p < 0.0001$ ). However, the benefit in term of coronary events was almost balanced by the increase in major bleedings. The balance between potential benefit and harm of aspirin differs in each person and appears to be favorable in subjects at higher cardio-vascular risk. Older people have increased risk of hemorrhage as well as increased risk of heart attack and stroke. As a consequence, it is important consider both likelihoods of benefits as well as harm within the lifespan and functioning of the person. The older people who most likely benefit from aspirin in primary prevention are those at higher cardio-vascular risk, with preserved functional abilities, low comorbidity, low risk of bleeding and a prolonged life expectancy.

### Riassunto

Il beneficio clinico netto dell'aspirina in prevenzione primaria è poco chiaro, a causa del bilancio critico tra riduzione delle occlusioni vascolari e aumento dei sanguinamenti gastro-intestinali e cerebrali. La metanalisi del 2009 del ATT (Anti Thrombotic Trialists) Collaboration mostra che l'aspirina in prevenzione primaria determina una riduzione

del 12% degli eventi cardiovascolari, principalmente dovuta ad una riduzione dell'infarto miocardico non-fatale (0.18% vs 0.23% per anno,  $p < 0.0001$ ). Tuttavia il beneficio in termini di eventi coronarici è controbilanciato dall'incremento dei sanguinamenti maggiori. Ne deriva che il bilancio tra vantaggi ed effetti avversi differisce nel singolo soggetto ed appare potenzialmente favorevole nei casi a più elevato rischio cardiovascolare. Nella popolazione anziana è aumentato sia il rischio trombotico che quello emorragico. Di conseguenza, è importante considerare il rapporto rischio/beneficio in relazione alla aspettativa di vita e alla capacità funzionale. In sostanza gli anziani che possono trarre vantaggio dall'aspirina in prevenzione primaria sono quelli a più alto rischio cardiovascolare, con mobilità conservata, scarsa comorbidità, basso rischio emorragico e lunga aspettativa di vita.

### Introduzione

Le evidenze scientifiche dimostrano l'efficacia dell'ASA nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e del cancro. Tuttavia i benefici potenziali sono controbilanciati dall'aumento del rischio emorragico gastro-intestinale e cerebrale. Nel complesso il vantaggio clinico netto è incerto e discutibile in prevenzione primaria, quando non è ancora presente una malattia cardiaca e il rischio di eventi è relativamente basso. La questione è ancor più delicata nei pazienti anziani, sottogruppo caratterizzato da un incremento contemporaneo del rischio sia trombotico che emorragico. D'altro canto, la strategia alternativa alla prevenzione primaria, ovvero attendere il primo evento vascolare per iniziare la terapia, è molto poco convincente nell'anziano dal momento che la prima manifestazione della malattia in questa fascia d'età è più spesso un evento fatale o una disabilità [1].

### Aspirina in prevenzione primaria: dati nella popolazione generale

I risultati generali dell'ASA in prevenzione primaria sono riassunti dalla metanalisi del ATT (Anti-Thrombotic Trialist) pubblicata nel 2009 [2]. Globalmente gli eventi vascolari maggiori erano diminuiti del 12%, principalmente per una riduzione dell'infarto miocardico non-fatale (0.18% vs 0.23 per anno,  $p < 0.0001$ ). Al contrario i dati sullo stroke e sulla morte vascolare non erano significativi. Come atteso, a fronte di questi benefici, si osservava un incremento complessivo dei sanguinamenti gastrointestinali e cerebrali (0.10% vs 0.07% annuo,  $p < 0.0001$ ). La conclusione degli autori era che il valore dell'ASA è incerto in prevenzione primaria e che è necessario valutare nel singolo paziente i vantaggi sugli eventi trombotici in relazione al rischio di emorragie maggiori. Più di recente la review della U.S. Preventive Services Task Force ha riesaminato 11 trial randomizzati dell'ASA in prevenzione primaria [3], confermando nella sostanza la metanalisi precedente, seppure con una maggior ricchezza di dettaglio e con alcune significative

Corresponding author: Pierfranco Terrosu, U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, via De Nicola 14, 07100 Sassari, Italy.  
Tel.: +39.079.2061561-538 - Fax: +39.079.210512.  
E-mail: pterrosu@hotmail.com

Key words: Aspirin; cardiovascular prevention; elderly.  
Parole chiave: Aspirina; prevenzione cardiovascolare; anziano.

Received for publication: 14 March 2016  
Accepted for publication: 21 March 2016

©Copyright P. Terrosu, 2015  
Tipografia PI-ME Editrice, Italy  
Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:728  
doi: 10.4081/monaldi.2015.728

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

differenze. In primis si conferma l'efficacia dell'ASA a bassa dose (<100 mg) nella prevenzione degli eventi aterotrombotici. Si osserva infatti una riduzione del 17% degli eventi coronarici (RR 0.83, CI 0.79-0.94) e di quelli cerebrali non-fatali (RR 0.86, CI 0.76-0.98). In aggiunta, la mortalità da tutte le cause appare marginalmente ridotta del 6% (RR 0.94, CI 0.89-0.99). L'analisi, supporta la probabilità che le età avanzate abbiano un maggior vantaggio sull'incidenza di infarto miocardico, ma i risultati sono variabili e soprattutto l'età >70 anni è troppo poco rappresentata per poter trarre deduzioni attendibili. A questi dati si aggiunga l'effetto protettivo dell'ASA sul cancro colon-rettale, che peraltro richiede 10-20 anni per manifestarsi sul piano clinico. In sintesi, si può riassumere che l'ASA in prevenzione primaria si traduce in un risparmio di 72 eventi vascolari, a fronte di 47 emorragie maggiori e circa 150 sanguinamenti minori ogni 10.000 persone trattate per 10 anni [4].

## Le peculiarità del paziente anziano

La maggior parte della letteratura scientifica sulla prevenzione cardiovascolare nell'anziano si riferisce alla fascia d'età compresa tra 65 e 75 anni, popolazione che viene più propriamente definita "younger elderly". Questa casistica differisce sostanzialmente dall'anziano in senso stretto (oltre i 75 anni) e ancor più dal paziente "very old" oltre gli 80-85 anni. Nelle età più avanzate, infatti, il quadro è condizionato da una biologia specifica e peculiare, caratterizzata da comorbidità multiple, fragilità, difficoltà nelle normali attività quotidiane e /o demenza. In tal senso la scelta dell'ASA, soprattutto in caso di una prevenzione primaria, passa attraverso un processo decisionale profondamente diverso rispetto alla popolazione più giovane: 1) gli usuali score di rischio cardiovascolare non solo validi nell'anziano, non tanto o non solo perché le carte del rischio poco contemplano gli ultrasettantacinquenni, ma ancor più perché le variabili predittive di mortalità sono rappresentate in età avanzata dalla capacità funzionale e da cause non cardiovascolari, piuttosto che dai fattori di rischio tradizionali [5]; 2) i dati sull'ASA in prevenzione primaria si basano su trials con follow-up medio di 3.7-10 anni, un tempo spesso più prolungato della aspettativa

di vita di un grande anziano. Ne deriva che i benefici potenziali dell'ASA possono essere troppo tardivi, mentre i rischi emorragici (che al contrario si verificano precocemente) rischiano di essere prevalenti [6]. Da queste considerazioni si evince che l'ASA è proponibile nelle età molto avanzate nel sottogruppo con aspettativa di vita adeguata. Negli USA la sopravvivenza media di un uomo di 75 anni è di circa 10 anni, a 85 anni è pari a 6 anni e a 90 anni è di 4 anni (nella donna rispettivamente 12, 7 e 5 anni per le stesse età). Queste dati medi variano in relazione al grado di comorbidità (Tabella 1) e alla mobilità nelle attività quotidiane [7] (Tabella 2). Sulla base di questi concetti Cho e colleghi [8] hanno pubblicato le stime della aspettativa di vita: si tratta di uno strumento essenziale per decidere della opportunità o meno di un trattamento terapeutico nel grande anziano (Figura 1).

Tabella 1. Gradi di comorbidità.

Comorbidità medio-bassa	Comorbidità alta
• Storia di infarto miocardico	• BPCO
• Ulcera peptica	• Insufficienza cardiaca
• Infarto miocardico acuto	• Epatopatia moderata-severa
• Collagenopatie	• Insufficienza renale cronica
• Arteriopatia periferica	• Cirrosi epatica
• Diabete	• AIDS
• Malattia cerebrovascolare	

Tabella 2. Stati funzionali.

Mobilità ridotta	Attività quotidiane ridotte
• Incapacità a camminare per 1/2 chilometro	• Incapacità a lavarsi, vestirsi e alimentarsi
• Incapacità a salire un piano di scale	• Incapacità alla igiene personale (pettinarsi/spazzolarsi etc.)
	• Incapacità funzionale al movimento (spostarsi su un luogo all'altro)

## Comorbidità, stato funzionale e aspettativa di vita

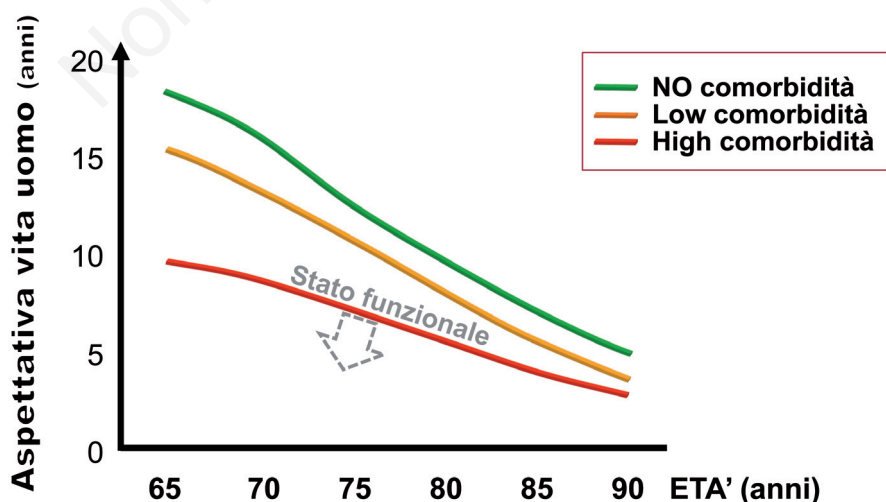


Figura 1. Aspettativa di vita nell'anziano negli USA in base alla comorbidità (vedi Tabella 1) e allo stato funzionale (vedi Tabella 2), derivate dalla popolazione Medicare recentemente descritta da Cho *et al.* [8]. Lo stato funzionale ridotto è indicato dalla freccia tratteggiata grigia e indica la riduzione media dell'aspettativa di vita a parità di altri parametri (modificata da Schwartz [10]).

## Processo decisionale nel grande anziano

Nella pratica clinica non si può non partire dal presupposto che il grande anziano ha un rischio elevato di sanguinamento, così come una aumentato rischio di infarto miocardico e stroke. Il bilancio tra benefici potenziali e rischi dell'ASA va valutato nel singolo soggetto e non può essere generalizzato alla popolazione in toto. Posto che il vantaggio della terapia è tanto maggiore quanto più elevato è il rischio coronarico del singolo soggetto [1], la U.S. Preventive Task Force ha calcolato il rapporto teorico rischio-beneficio nel paziente anziano (70-79 anni) [9], tenendo conto del rischio basale di eventi coronarici e di emorragie maggiori. Il calcolo deriva da assunzioni per loro natura relativamente imprecise, che vanno considerate nel contesto clinico globale. In particolare la stima si basa sul presupposto teorico che l'ASA riduca il rischio di infarto miocardico del 32% e sull'assunto che non vi sia storia di ulcera o di dolore gastrico. Il vantaggio in termini di prevenzione dell'infarto e lo svantaggio in termini di emorragie gravi si bilanciano per un livello di rischio coronarico del 11% a 10 anni (Figura 2). Oltre questo livello l'uso di ASA nell'ultrasettantacinquenne è favorevole e va incoraggiato anche in assenza di malattie cardiache manifesta. In sostanza i grandi anziani

Rischio CV a 10 anni	Stima n° IMA prevenuti (per 1000 maschi)		
	Età 45-59	Età 60-69	Età 70-79
1%	3.2	3.2	3.2
2%	6.4	6.4	6.4
3%	9.6	9.6	9.6
4%	12.8	12.8	12.8
5%	16	16	16
6%	19.2	19.2	19.2
7%	22.4	22.4	22.4
8%	25.6	25.6	25.6
9%	28.8	28.8	28.8
10%	32	32	32
11%	35.2	35.2	35.2
12%	38.4	38.4	38.4
13%	41.6	41.6	41.6
14%	44.8	44.8	44.8
15%	48	48	48
16%	51.2	51.2	51.2
<b>Emorragie gastriche</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>36</b>
<b>Stroke emorragico</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	<b>Eventi avversi stimati</b>		

Figura 2. Stima teorica degli infarti miocardici prevenuti dall'ASA nelle varie età in funzione del rischio CV a 10 anni. Le aeree in giallo indicano che il numero di eventi emorragici teorici (gastrointestinali e cerebrali, riportati in rosso) è superiore o approssimativamente uguale al numero di infarti prevenuti. Pertanto per l'età di 70-79 anni l'ASA in prevenzione primaria è vantaggiosa per un rischio CV del 12% o oltre (tratta da US Preventive Task Force Recommendation Statement [9]).

che possono trarre il massimo vantaggio in prevenzione primaria sono quelli ad alta probabilità di eventi aterotrombotici e con rischio emorragico accettabile. Ma soprattutto sono quei soggetti con capacità funzionale preservata e scarsa comorbidità, la cui aspettativa di vita sia pari o superiore alla estensione temporale dei trial che hanno esaminato gli effetti dell'ASA [10]. Al contrario, è improbabile che l'ASA possa conferire un qualche vantaggio ad un anziano con bassa probabilità di attacchi cardiaci, dove il rischio emorragico sarebbe comunque presente. In altre parole, a differenza di quanto suggerito da alcune linee-guida come quelle del ACCP del 2012 [11], il solo fattore età non è sufficiente per giustificare un trattamento antiaggregante preventivo. In conclusione, l'ASA in prevenzione primaria ha un ruolo limitato nel grande anziano a causa del rischio emorragico. La decisione di iniziare il farmaco dovrebbe essere sempre individualizzata, sulla base del rischio aterotrombotico generale, tenendo conto della aspettative di vita e del rapporto rischio-beneficio dell'ASA.

## Bibliografia

- Halvorsen S, Andreotti F, tenBerg 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.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. 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.
- Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016 [Epub head of print].
- Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review of the balance of evidence from reviews of randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e81970.
- Cruz M, Covinsky K, Widera EW, et al. Predicting 10-year mortality for older adults. *J Am Med Assoc* 2013;309:874-6.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602-12.
- Keeler E, Guralnik JM, Tian H, et al. The impact of functional status on life expectancy in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:727-33.
- Cho H, Klabunde CN, Yabroff KR, et al. Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. *Ann Intern Med* 2013;159:667-76.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404.
- Schwartz J. Primary prevention: do the very elderly require a different approach? *Trend Cardiovasc Med* 2015;25:228-39.
- 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:e637S-68.