

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Conoscenza della farmacovigilanza tra i pediatri italiani

Pellegrino P, Carnovale C, Cattaneo D, et al.
Pharmacovigilance knowledge in family paediatricians. A survey study in Italy
Health Policy 2013; 133: 188-198

RIASSUNTO

Introduzione

La sorveglianza post-marketing ha un ruolo cruciale nella sicurezza dei farmaci, attraverso la segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR). Tale sorveglianza è di fondamentale importanza in ambito pediatrico, a causa della relativa scarsità di studi di pre-registrazione. Una delle principali debolezze del sistema di farmacovigilanza in pediatria è la sottosegnalazione delle ADR, con conseguente sottostima della loro frequenza e quindi con un impatto negativo sulla capacità del sistema di sorveglianza di rilevare i segnali di pericolo e di definire il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci in commercio. Inoltre, la segnalazione selettiva delle ADR da parte dei pediatri di famiglia può introdurre una distorsione nel sistema di sorveglianza. Le ADR non gravi, non essendo pericolose per la vita e non costituendo un rischio immediato per la salute del paziente, non vengono generalmente riportate e quantificate con la stessa diligenza delle ADR gravi e non note.

L'analisi del sistema di sorveglianza italiano tra gli anni 2004 e 2008 ha rivelato che meno del 5% delle segnalazioni complessive di ADR in Italia è giunto dai pediatri, il che indica una diffusa mancanza di *compliance* all'attività di segnalazione. Diversi studi spiegano il fenomeno della sottosegnalazione con la mancanza di tempo, la scelta di diverse priorità nell'assistenza, l'incertezza sul nesso di causalità tra farmaco e ADR, difficoltà di accesso/compilazione dei moduli per le segnalazioni e la mancanza di conoscenza dello scopo e dell'utilità clinica della farmacovigilanza.

Metodi

Si è voluto valutare lo stato di conoscenza e l'atteggiamento dei pediatri nei confronti della farmacovigilanza, al fine di programmare interventi adeguati. È stata eseguita una survey utilizzando un metodo veloce e a basso costo. Un team di esperti, composto da due farmacisti, un farmacologo clinico, due pediatri e uno statistico, ha formulato il questionario da sottomettere ai pediatri via web. Il sondaggio web era aperto a tutti i pediatri su base volontaria e progettato in modo tale che essi potevano aderire alla survey una sola volta. Il questionario valuta-

va la conoscenza globale della farmacovigilanza, la *compliance* nella segnalazione di ADR e le percezioni circa la necessità di informazioni nell'ambito della farmacovigilanza. Sono state incluse anche alcune domande per registrare le caratteristiche demografiche dei partecipanti.

Risultati

Dei 6391 pediatri italiani, 552 hanno partecipato al sondaggio (tasso di risposta 8,64%). La maggioranza dei partecipanti aveva tra i 46 e i 65 anni di età, con oltre 15 anni di esperienza e più di 700 pazienti in cura. La fascia di età tra i 45 e i 55 anni di età ha fornito il maggiore *feedback*.

Quasi l'80% dei partecipanti non era in grado di rispondere correttamente alla definizione di evento avverso da farmaco (ADE), mentre la maggior parte ha risposto correttamente alla definizione di ADR. Inoltre, il 50% dei pediatri era in grado di fornire la giusta definizione di segnalazione spontanea o di indicare la classe di farmaci più frequentemente associata alle reazioni avverse nei bambini. I partecipanti mostravano comunque una buona conoscenza della farmacovigilanza. Non sono state osservate differenze significative nelle frequenze di risposte corrette tra le diverse regioni.

Due domande miravano a valutare la *compliance* dei pediatri alla segnalazione spontanea di reazioni avverse. Esse riguardavano la frequenza di segnalazione negli ultimi 3 anni e nella carriera medica complessiva. I risultati mostrano che il 56% dei rispondenti non aveva mai riportato una ADR nella propria carriera di medico e il 64% non aveva segnalato ADR nel corso degli ultimi 3 anni. Solo il 2% dei pediatri ha riferito di aver segnalato più di 5 ADR negli ultimi 3 anni, mentre il 6% di loro

Risposte corrette dei pediatri

Domande	Media	IC 95%*
Definizione di farmacovigilanza	78%	73%-82%
Definizione di evento avverso da farmaco (ADE)	22%	12%-31%
Definizione di reazione avversa da farmaco (ADR)	97%	94%-98%
Definizione di fitovigilanza	90%	85%-94%
Definizione di segnalazione spontanea di ADR	53%	46%-62%
Segnalazione di ADR da vaccini	71%	62%-80%
Segnalazione di ADR da farmaci sotto monitoraggio attivo	93%	90%-96%
C'è differenza tra ADR nei bambini e negli adulti?	93%	90%-96%
Definizione di patologia iatrogena	86%	80%-91%
Classi di farmaci più frequentemente associate ad ADR nei bambini	59%	49%-68%
Selezione degli outcome nei trial clinici pediatrici	93%	90%-96%

*distribuzione per regioni differenti.

aveva segnalato più di 5 ADR in tutta la carriera medica. La Lombardia era la regione con la più alta frequenza di ADR segnalate. Coerentemente, il 7% e il 13% dei pediatri lombardi aveva riportato più di 5 ADR rispettivamente negli ultimi 3 anni e nella carriera complessiva. Quattro domande riguardavano la percezione della farmacovigilanza da parte dei pediatri, chiedendo anche di valutare interventi specifici volti ad aumentare il tasso di segnalazione delle ADR. La maggior parte dei partecipanti considerava la preparazione accademica nella farmacovigilanza "insufficiente" (76,5%) e solo l'1% definiva la propria preparazione come "esaustiva". Tuttavia, il 92% dei pediatri riferiva la percezione che la farmacovigilanza possa migliorare la cura dei pazienti e il 78% sarebbe disposto a partecipare a formazione specifica, se possibile. Inoltre, l'ipotesi di una informatizzazione dei moduli ufficiali italiani di segnalazione delle ADR da inserirsi nel sistema informatizzato di gestione del paziente era considerata come una innovazione positiva dal 76,5% degli intervistati.

Discussione

In generale, i pediatri sembrano mostrare una mancanza di conoscenza di base sulla farmacovigilanza. Diverse domande hanno risposte erranee, soprattutto quelle riguardanti le differenze tra ADE e ADR e la gravità che un evento clinico dovrebbe mostrare per essere considerato come un ADR.

In una recente review la mancanza di conoscenza della farmacovigilanza e della sua importanza per la cura del paziente, con conseguente ignoranza, diffidenza, indifferenza e pigrizia, è stata identificata come la principale causa di sottosegnalazione tra i medici di medicina generale. Le risposte al sondaggio indicano che anche i pediatri attribuiscono la loro scarsa conoscenza in materia alla mancanza di formazione a livello accademico e quanto descritto per il contesto italiano non è differente da quello osservato in altri Paesi. Questi risultati supportano l'importanza di un miglioramento della formazione accademica, mentre in Europa il recente accentramento del processo di farmacovigilanza realizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali può essere un vantaggio, in quanto potrebbe fornire terreno fertile per lo sviluppo di programmi di insegnamento uniformi in tutta Europa. In contrasto con la scarsa conoscenza della farmacovigilanza e il poco tempo dedicato ad essa durante la formazione accademica, la maggior parte dei pediatri intervistati crede che l'attività di farmacovigilanza potrebbe migliorare sostanzialmente la propria pratica clinica, se correttamente condotta, e il 76% considera essenziale partecipare a programmi di formazione specifici. Un intervento formativo adeguato potrebbe portare, a loro parere, ad un miglioramento nella *compliance* alla segnalazione.

I pediatri considerano un miglioramento positivo l'integrazione degli strumenti web specifici per la segnalazione delle ADR nel sistema elettronico di gestione del paziente. La necessità di un meccanismo più veloce ed

efficiente di segnalazione è stato evidenziato in altri studi, ma ci sono ancora alcune barriere tecnologiche e legislative che ostacolano tale sviluppo e che dovrebbero auspicabilmente essere rimosse.

Un elemento di grande preoccupazione è il fatto che più della metà dei pediatri intervistati non ha mai riportato ADR in tutta la carriera. Inoltre, i pediatri che hanno riportato più di 5 ADR rappresentano meno del 10% del totale, indicando che l'attività è limitata a eventi clinici di estrema rarità o gravità. Tali dati non sono sorprendenti, considerando il fatto che il tasso di sottosegnalazione è calcolato nel range del 90% delle reazioni che effettivamente si verificano. Questo potrebbe introdurre una distorsione nel sistema attuale di analisi delle ADR condotte dalle Agenzie sanitarie.

In conclusione, questo studio fornisce i dati della prima indagine italiana sulla farmacovigilanza in pediatria. Considerando le risposte fornite, si ritiene che un miglioramento della formazione accademica sull'argomento, la formazione continua e l'informazione a livello territoriale, possibilmente coordinate a livello nazionale e internazionale, possano generare una migliore *compliance* e, quindi, l'ottimizzazione delle procedure di segnalazione delle ADR.

Costi associati al cancro in Unione Europea

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R
Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis
Lancet Oncol 2013; 14: 1165-74

RIASSUNTO

Introduzione

Il cancro è un importante problema di salute pubblica. Solo nel 2008, 2,45 milioni di persone hanno ricevuto diagnosi di cancro nei 27 Paesi dell'Unione Europea (UE). L'incidenza del cancro e la mortalità si sono ridotte nei Paesi sviluppati grazie a diversi fattori, tra cui i progressi nella diagnosi precoce, negli approcci diagnostici e nel trattamento del cancro, le modifiche dello stile di vita e lo sviluppo di vaccini di prevenzione per alcuni tipi di cancro. Tuttavia, nel 2008 più di 1,23 milioni di persone sono morte per cause tumorali nell'Unione Europea.

Il cancro impone un onere economico considerevole per

la società. La prevenzione e la gestione sono associate a costi sanitari rilevanti. Inoltre, alcuni pazienti non sono in grado di continuare a lavorare e molti si affidano a parenti e amici per il sostegno durante il trattamento o nelle ultime fasi della malattia.

Metodi

In una analisi economica basata sulla popolazione sono stati valutati i costi di tutti i tumori e quelli associati a cancro al seno, al colon-retto, del polmone e della prostata. Da fonti internazionali e nazionali sono stati ricavati i dati aggregati, specifici per Paese, su morbidità, mortalità e uso delle risorse di assistenza sanitaria. Sono stati stimati i costi sanitari relativi alle spese per le cure primarie, ambulatoriali, d'emergenza e ospedaliere, e anche riguardanti i farmaci. Inoltre, sono stati stimati i costi della assistenza non retribuita fornita da parenti o amici dei pazienti (*informal care*), la perdita di guadagni dopo morte prematura e i costi riguardanti le persone che temporaneamente o definitivamente lasciano l'occupazione a causa della malattia.

Costo del cancro in Unione Europea nel 2009, per Paese

	Costi sanitari correlate al cancro							Perdita di produttività		Costi di assistenza familiare	Costi totali	
	Cure primarie	Assistenza ambulatoriale	Accessi al Pronto Soccorso	Assistenza ospedaliera	Farmaci	Totale	% delle spese sanitarie totali	Mortalità	Morbilità	Totale	% del PIL	
Austria	33	53	22	750	343	1202	4%	750	136	550	2638	0,95%
Belgio	34	70	9	550	346	1010	3%	1047	604	553	3214	0,94%
Bulgaria	10	12	2	56	44	124	5%	119	26	31	300	0,86%
Cipro	<1	1	1	12	22	36	4%	53	5	15	109	0,65%
Rep. Ceca	29	77	14	284	194	598	5%	446	166	122	1331	0,94%
Danimarca	4	55	11	299	205	574	2%	1010	380	277	2241	1,00%
Estonia	8	10	7	27	10	61	6%	61	34	17	172	1,25%
Finlandia	21	145	20	460	157	804	5%	464	77	166	1511	0,88%
Francia	114	176	19	3716	3025	7051	3%	4990	2299	2543	16 883	0,90%
Germania	710	1689	29	9760	2705	14.893	5%	11.607	2213	6414	35 126	1,48%
Grecia	57	126	25	584	453	1244	5%	917	86	348	2596	1,12%
Ungheria	26	19	5	121	221	393	5%	416	48	122	980	1,07%
Irlanda	32	30	13	417	127	619	4%	603	63	162	1447	0,89%
Italia	487	452	115	4136	1664	6854	5%	3966	143	5491	16.454	1,08%
Lettonia	5	7	2	34	11	60	5%	88	20	23	191	1,03%
Lituania	8	8	4	30	9	59	3%	100	40	29	228	0,85%
Lussemburgo	4	7	1	53	26	91	3%	57	18	26	191	0,53%
Malta	1	1	<1	6	7	16	4%	12	1	9	38	0,63%
Olanda	172	250	13	1351	356	2143	3%	2519	706	983	6350	1,11%
Polonia	129	368	15	619	267	1399	6%	1306	386	550	3641	1,17%
Portogallo	43	65	28	182	247	564	3%	1118	98	268	2048	1,22%
Romania	19	62	2	133	205	421	6%	643	81	112	1257	1,06%
Slovacchia	28	71	3	92	112	306	5%	180	88	53	627	1,00%
Slovenia	3	7	5	82	47	145	4%	147	72	42	406	1,14%
Spagna	776	340	208	1275	1515	4114	4%	2838	482	1581	9016	0,86%
Svezia	47	244	40	408	233	971	3%	923	478	397	2769	0,95%
Gran Bretagna	153	1072	44	2916	1054	5241	3%	6186	682	2334	14.442	0,91%
Totale UE	2954	5419	659	28.357	13.604	50.994	4%	42.565	9431	23.216	126.205	1,07%

Dati in milioni di di euro

Risultati

È stato stimato il costo economico totale del cancro nell'UE come pari a più di 126 miliardi di euro nel 2009. Il costo dei primi quattro Paesi per numerosità di popolazione nell'UE -Germania, Francia, Italia e Regno Unito - è stato di 82,9 miliardi di euro (66% del totale). I costi complessivi più bassi sono stati registrati per Bulgaria, Cipro, Estonia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, i cui costi combinati hanno raggiunto 1,23 miliardi di euro (1%).

Il costo sanitario per la cura del cancro a carico dei sistemi sanitari europei è stato di 51,0 miliardi di euro, che rappresentavano il 4% del totale della spesa sanitaria dell'UE. I costi ospedalieri stimati sono stati di 28,4 miliardi di euro, pari al 56% dei costi sanitari correlati ai tumori. La spesa farmaceutica è stata di oltre 13,5 miliardi di euro, cioè il 27% dei costi sanitari correlati ai tumori, con il valore più basso in Lituania (15%) e il più alto a Cipro (61%).

Nella popolazione europea, i costi sanitari per il cancro sono stati pari a 102 euro per cittadino, ma con ampie variazioni da Paese a Paese. I risultati della regressione ordinaria (metodo dei minimi quadrati) hanno mostrato una forte relazione positiva tra spesa sanitaria per tumori e reddito nazionale ($p < 0,0001$) o incidenza di cancro ($p = 0,003$).

I costi per cancro del polmone, della mammella, del colon e della prostata nell'Unione Europea nel 2009 hanno raggiunto i 55,3 miliardi di euro, cioè il 44% del costo economico totale per cancro nell'UE. Il cancro al polmone ha avuto il più alto costo economico (18,8 miliardi di euro, il 15% dei costi complessivi del cancro), seguito dal tumore al seno (15,0 miliardi di euro, 12%), dal cancro del colon-retto (13,1 miliardi di euro, 10%) e dal cancro alla prostata (8,43 miliardi di euro, 7%). L'assistenza ospedaliera rappresentava la componente maggiore dei costi sanitari nel cancro del polmone (2,87 miliardi di euro, 68%) e nel cancro del colon-retto (4,04 miliardi di euro, 73%). Al contrario, i farmaci erano la componente principale per il cancro al seno (3,07 miliardi di euro, 46%) e alla prostata (3,12 miliardi di euro, 57%).

Discussione

L'analisi ha stimato il costo totale del cancro nell'UE nel 2009: 126 miliardi di euro, di cui 51 milioni (102 euro per cittadino) sono stati sostenuti dai sistemi sanitari. Tuttavia, il 60% dell'onere economico del cancro era relativo a contesti non sanitari, con quasi 43 miliardi di euro per perdita di produttività attribuibile a morte precoce. Anche se il costo economico per tipologia di tumore variava tra i Paesi dell'UE, il cancro del polmone mostrava sempre il maggiore carico economico complessivo tra i quattro tumori studiati. A conoscenza degli autori, questo è il primo studio a fornire questo tipo di dati. Anche se le differenze di costo tra i Paesi europei possono essere spiegate in parte da differenze nel prodotto interno lordo e dalla diversa configurazione del sistema sanitario (ad esempio, il numero di giorni di degenza at-

tribuibili al cancro era molto più alto in Germania che nel Regno Unito), la comprensione delle variazioni nella spesa sanitaria deve migliorare. Le variazioni sostanziali nei costi dei farmaci che sono state registrate potrebbero essere spiegate dai prezzi diversi pagati per gli stessi farmaci, da un aumento del consumo di sostanze medicinali o dalle differenze nelle tipologie di prodotti consumati. A loro volta, tali diversità potrebbero essere correlate alla contrattazione dei prezzi e ai meccanismi di rimborso, a variazioni nella pratica clinica o ad altri fattori.

In generale, un'attenta valutazione delle decisioni di spesa in un contesto di costo-efficacia, similmente a quanto fatto dal *National Institute for Health and Care Excellence* britannico, potrebbe migliorare il rapporto qualità-prezzo e rafforzare lo spostamento verso approcci di cura del cancro basati sull'evidenza in tutta l'UE. Tale valutazione è particolarmente urgente nel sud-est europeo, che sta vivendo una crescente incidenza di mortalità e di tumori legati al tabacco e di tumori rilevabili tramite screening.

Poiché lo stesso approccio è stato utilizzato per stimare il peso economico delle malattie cardiovascolari e della demenza in tutta l'UE, è possibile confrontare questi dati. Dalla valutazione comparativa emerge che il cancro impone un onere economico inferiore rispetto alla malattia cardiovascolare (126 vs 195 miliardi di euro). Tuttavia, il cancro ha causato perdite di produttività più elevate a causa della mortalità prematura (43 vs 27 miliardi di euro), riflettendo il maggior numero di decessi in persone in età lavorativa. I costi per la demenza sono stati di 189 miliardi di euro nel 2009; anche se i costi di assistenza sanitaria erano notevolmente inferiori (10 vs 47 miliardi di euro), i costi per l'assistenza familiare di persone con demenza superano di gran lunga quelli per il cancro (129 vs 22 miliardi di euro). Tali confronti sono importanti e utili per i decisori e pianificatori delle politiche sanitarie, perché in grado di guidare le decisioni circa l'allocatione di risorse, le strategie di prevenzione e i finanziamenti per la ricerca.

Assunzione giornaliera di aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare e del cancro

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

RIASSUNTO

Introduzione

Nonostante esistano linee guida e benefici documentati sull'assunzione di aspirina nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (CVD) e siano stati studiati i meccanismi in vitro e i potenziali benefici, i vantaggi complessivi dell'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria cardiovascolare o del cancro non sono ancora chiari.

Il potenziale di aspirina nel migliorare la salute su larga scala è evidente poichè le malattie da prevenire sono molto comuni e gravi. Tuttavia, l'uso diffuso di aspirina nei soggetti che sono ancora esenti da malattia dovrebbe essere affrontato con cautela a causa di potenziali eventi avversi. Attualmente nessuna linea guida raccomanda l'utilizzo di routine di aspirina nella popolazione adulta in prevenzione primaria sia per cancro che per CVD. L'utilizzo consigliato fra le popolazioni a rischio elevato dipende proprio dalle definizioni di rischio "elevato" che variano considerevolmente. L'obiettivo degli autori era di studiare le evidenze pubblicate sui benefici complessivi e gli eventi avversi correlati all'uso di aspirina in prevenzione primaria di cancro e CVD. Gli obiettivi specifici erano:

1. Identificare trial randomizzati controllati (RCT), revisioni sistematiche e meta-analisi sull'uso profilattico di aspirina in prevenzione primaria di CVD o cancro.
2. Intraprendere una valutazione d'insieme e di qualità delle revisioni sistematiche e delle metanalisi individuate, con particolare riferimento agli eventi avversi.
3. Intraprendere una metanalisi a livello del singolo studio per valutare l'influenza relativa dei singoli studi sulle stime associate dei benefici e dei rischi di eventi avversi evidenziate nelle revisioni sistematiche e nella metanalisi.
4. Intraprendere una metanalisi cumulativa sul tempo di inizio dello studio o di pubblicazione dello studio per valutare l'influenza sulle stime associate di rischio di eventi avversi riportate nelle revisioni sistematiche e metanalisi individuate.
5. Intraprendere una meta-regressione multivariata esplorativa degli studi presenti nelle revisioni sistematiche e metanalisi individuate per valutare l'influenza potenziale delle variabili a livello dei singoli studi sulle stime associate del rischio di eventi avversi segnalati (ad esempio: età e sesso dei partecipanti; durata del follow-up; dosaggio di aspirina o frequenza della dose; livello o tipologia di rischio cardiovascolare (CV); anno dello studio).

6. Riassumere, sintetizzare e verificare i suggerimenti forniti nelle revisioni sistematiche e metanalisi che hanno segnalato eventi avversi derivanti dall'uso profilattico di aspirina in prevenzione primaria alla luce degli obiettivi 1-5. Quantificare i rischi relativi e assoluti e i benefici ed eventualmente formulare raccomandazioni per indagini ulteriori.

Metodi

Le evidenze sono state recuperate attraverso ricerche effettuate nel mese di giugno 2012 in 13 database bibliografici elettronici, contatti con gli esperti, controllo delle referenze degli studi inclusi ed esclusi, verifica delle risorse del servizio sanitario che riguardano la ricerca e utilizzo delle citazioni degli studi di riferimento rilevanti. La strategia di ricerca ha riguardato i concetti di "aspirina" e "prevenzione primaria". Le ricerche era finalizzate a identificare RCT, metanalisi e revisioni sistematiche riguardanti eventi avversi causati da aspirina somministrata a pazienti adulti in prevenzione primaria di CVD o cancro. Sono state effettuate dal 2008 al settembre 2012 su MEDLINE, *MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations*, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Health Technology Assessment databases* [NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)], *Science Citation Index* (SCI) e *Conference Proceedings (Web of Science)*, *UK Clinical Research Network Portfolio Database* e *ClinicalTrials.gov*. Sono state considerate le pubblicazioni a partire dal 2008. Due esaminatori hanno applicato i criteri di inclusione ed esclusione in modo indipendente. I dati provenienti dagli studi considerati sono stati tabulati e riassunti. Gli studi sono stati valutati utilizzando liste di controllo di qualità riconosciute. Per un'indagine approfondita sono state selezionate le revisioni sistematiche e metanalisi più recenti, rilevanti e complete. Sono state effettuate metanalisi che comprendevano metanalisi a livello dei singoli studi e una meta-regressione multivariata esplorativa.

Risultati

Sono stati identificati 2.572 lavori potenzialmente rilevanti; di questi 2.545 sono stati eliminati all'esame del titolo, dei riassunti o del lavoro completo. I restanti 27 rientravano nei criteri di inclusione. Questi studi comprendevano 22 revisioni sistematiche e 5 RCT. Le revisioni sistematiche analizzavano l'uso di aspirina per la prevenzione primaria di CVD (n=9), cancro (n=6) e CVD in pazienti diabetici (n=7), mentre gli RCT valutavano l'uso di aspirina nella prevenzione primaria di CVD (n=3) e CVD in pazienti diabetici (n=2). Le valutazioni di qualità erano in genere alte. Non sono stati reperiti studi primari sull'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria di cancro. Tutti gli studi identificati sul cancro valutavano retroattivamente la riduzione dell'incidenza

di cancro e mortalità attraverso un riesame dei RCT su aspirina nella prevenzione primaria di CVD. Le revisioni sistematiche hanno costantemente riportato a un nucleo di nove RCT o a un sottoinsieme di quei nove, a seconda degli anni in cui sono state intraprese. Dopo il 2008 non sono stati identificati RCT completi che offrivano nuove informazioni. Le stime del beneficio relativo [riduzione del rischio relativo (RR)] di aspirina nelle metanalisi variavano dal 6% di riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause [RR 0,94, IC al 95% 0,88-1,00] al 10% di riduzione del rischio per gli eventi cardiovascolari importanti (*major CV events*, MCE) (RR 0,90; 0,85-0,96) e al 15% per tutte le malattie coronariche (CHD) (RR 0,85; 0,69-1,06). La riduzione del rischio più elevata si è osservata nella prevenzione del cancro, ma erano stati esclusi dall'analisi diversi grandi studi di effetti nulli potenzialmente rilevanti. L'IC 95% per diversi benefici dimostrava un effetto nullo e le metanalisi cumulative per esiti cardiovascolari indicavano la tendenza alla diminuzione dei benefici quando studi più recenti venivano inclusi nell'analisi. I benefici assoluti dell'uso di aspirina, valutati utilizzando metodologie differenti, erano relativamente scarsi rispetto all'onere complessivo delle malattie rilevanti nella popolazione. Meno di 100 eventi sono stati evitati per 100.000 pazienti/anno di follow-up. Gli eventi indesiderati evitati con l'uso di aspirina per 10.000 pazienti seguiti per 10 anni (100.000 anni/paziente) sono stati i seguenti: 33,46 decessi (mortalità per tutte le cause), 60,84 MCE e 47,64 eventi CHD. L'analisi retrospettiva ha suggerito anche la possibile elusione di 34 decessi per cancro coloretale/100.000 persone-anno. Tuttavia, in questa analisi non erano stati considerati due grandi studi.

I potenziali danni derivanti dall'uso di aspirina includono sanguinamenti in vari siti. Sono stati riportati i seguenti rischi relativi (IC al 95%) aumentati in seguito a esposizione ad aspirina: sanguinamenti gastrointestinali (GI) RR 1,37 (1,15-1,62), sanguinamenti gravi tra RR 1,54 (1,30-1,82) e RR 1,62 (1,31-2,00) e ictus emorragico tra RR 1,32 (1,00-1,74) e RR 1,38 (1,01-1,82). Le stime raggruppate di RR aumentato per sanguinamento erano stabili in tutti gli studi condotti nei diversi decenni. I tassi assoluti di danni legati all'uso di aspirina, così come quelli dei benefici, erano relativamente piccoli rispetto all'epidemiologia delle malattie nella popolazione. Le stime sul numero di eventi indesiderati supportati dall'uso di aspirina per 100.000 anni-paziente erano 99,18 per sanguinamenti non banali, 46,49 per sanguinamenti importanti, 68,12 per sanguinamenti GI, e 8,10 per ictus emorragico.

Per i pazienti diabetici che non avevano avuto un evento cardiovascolare le metanalisi segnalate erano sotto-dimensionate per la determinazione sia degli eventi avversi che dei benefici potenziali legati all'uso di aspirina. Altrettanto inconcludenti erano le analisi dei sottogruppi finalizzate all'individuazione di eventuali differenze nella risposta in base al sesso.

Per valutare l'equilibrio dei potenziali benefici e danni

da uso di aspirina nella prevenzione primaria di CVD è stato intrapreso lo studio New Zealand per creare un modello dei benefici vs i rischi connessi all'uso di aspirina basato sui dati individuali dei pazienti provenienti da 6 RCT. Questo studio ha suggerito che l'aspirina dovrebbe essere considerata una misura di prevenzione primaria per le persone fino a 80 anni di età con un rischio cardiovascolare a 5 anni $\geq 15\%$. Ciò riguarderebbe solo circa il 13% della popolazione in prevenzione primaria e per questi pazienti, attualmente, sono disponibili strategie preventive alternative e più efficaci.

Conclusioni

I vantaggi derivanti all'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari sono relativamente scarsi, in alcuni casi rimangono statisticamente incerti e hanno un ordine di grandezza inferiore rispetto a quelli osservati nella prevenzione secondaria delle CVD. Gli eventi avversi (soprattutto sanguinamenti) si verificano con una frequenza relativamente più alta e sono basati su evidenze statisticamente più forti. Non è facile giudicare l'equilibrio fra rischi e benefici poiché esso dipende dai costi relativi e dai valori connessi agli eventi indesiderati evitati e quelli occorsi ma, nel contesto attuale, diversi interventi possono avere un effetto benefico maggiore nella prevenzione primaria delle CVD (la riduzione dei lipidi, il controllo della pressione arteriosa, una legislazione che incrementi la cessazione del fumo e la riduzione del consumo di sale e grassi alimentari a livelli potenzialmente nocivi).

Le ricerche che utilizzano un mix di analisi a livello di paziente o a livello di studio dei trial randomizzati ora indicano una verosimile protezione nei confronti di diversi tipi di cancro (in particolare al colon) che si manifesta dopo circa 5 anni di terapia con aspirina. Tuttavia, questi studi al momento dovrebbero essere considerati con una certa cautela in quanto i risultati, anche se promettenti, dimostrano solo un leggero beneficio e dipendono da analisi retrospettive dei trial sulla prevenzione primaria delle CVD nei quali il cancro non era l'end point primario. In tali analisi, condotte fino ad oggi, sono stati esclusi i due trial più grandi che, dopo dieci anni di follow-up, non mostrano un'evidenza di protezione dell'aspirina.

I vantaggi e i rischi assoluti legati all'uso di aspirina, stimati utilizzando differenti metodologie, sono relativamente rari (solitamente una decina di eventi per 100.000 anni di follow-up) rispetto all'onere complessivo delle malattie rilevanti nella popolazione e sono ben bilanciati. Si deve tenere presente che le stime, pur basandosi sulle evidenze delle revisioni sistematiche più complete disponibili, sono associate a incertezze apprezzabili.

È raccomandabile che le decisioni politiche sull'utilizzo a lungo termine di aspirina nella prevenzione primaria di CVD o cancro nella sanità pubblica attuale siano prese sulla base di evidenze che emergeranno dai nuovi trials. Nel frattempo, le valutazioni sui vantaggi e i rischi di aspirina in relazione alle malattie cardiovascolari e al cancro spettano al singolo medico e al paziente.