

Le tappe principali:

Aspirina®: la strada verso il successo

- **400 AC:** Ippocrate usa la corteccia di salice come rimedio per ridurre stati febbrili e dolore.
- **1897:** Nel laboratorio Bayer di Wuppertal, in Germania, il giovane scienziato Dr. Felix Hoffmann è il primo a sintetizzare con successo una forma chimicamente pura e stabile di acido acetilsalicilico (ASA) che diventa il principio attivo di Aspirina®.
- **1899:** Il marchio Aspirina® viene registrato e lanciato sul mercato come formulazione in polvere. Bayer distribuisce il medicinale alle farmacie in piccole fiale di vetro da 250 grammi. Una dose da 500 mg del preparato viene poi pesata e fornita ai pazienti in piccole buste di carta. Solo un anno più tardi, Bayer lancia l'analgesico nella classica forma di compressa – uno dei primi farmaci ad essere commercializzato con questa formulazione.
- **1900:** Bayer lancia Aspirina® in Giappone.
- **1901:** Aspirina® viene lanciata in Brasile.
- **1909:** Dopo soli 10 anni, le vendite di Aspirina® rappresentano già circa il 30% delle vendite complessive di Bayer negli Stati Uniti e il prodotto diventa uno dei medicinali più spesso prescritti negli USA.
- **1915:** Aspirina® diventa disponibile senza obbligo di prescrizione e diventa uno dei farmaci più venduti negli Stati Uniti.
- **1918:** con la Prima Guerra Mondiale si registra in breve tempo una battuta d'arresto per la crescita dell'azienda: il Trattato di Versailles obbliga Bayer a rinunciare al suo brevetto negli Stati Uniti. Tutto viene confiscato, dai soldi al nuovo sito produttivo di Aspirina®. Sterling Winthrop (poi Sterling Drug) acquista l'azienda Americana ad un'asta del Governo Americano per un totale di 5,3 milioni di dollari.
- **1924:** La pubblicità dell'Aspirina® appare sui veicoli di tutto il mondo.
- **1948:** Dr. Lawrence Craven, un medico di medicina generale californiano, osserva che il tasso di infarti è più basso nelle diverse centinaia di pazienti per i quali ha prescritto aspirina. Due anni più tardi, pubblicherà queste sue conclusioni su *Annals of Western Medicine & Surgery*, ma le sue considerazioni verranno inizialmente ignorate.
- **1949:** Aspirina® compie 50 anni e, l'anno successivo, è per la prima volta inserita nel Guinness Book of Records come l'antidolorifico più venduto al mondo.

- **1950:** L'American Medical Association pubblica un annuncio a supporto della sicurezza ed efficacia di Aspirina® come antidolorifico.
- **1969:** Una confezione di Aspirina® vola sulla luna a bordo di Apollo 11.
- **1971:** Il farmacologo inglese Sir John R. Vane spiega il meccanismo d'azione di Aspirina® e scopre che l'acido acetilsalicilico (ASA) ha effetti analgesici, antipiretici e antinfiammatori poiché inibisce la sintesi delle prostaglandine nell'organismo.¹ Lo stesso anno, J.B. Smith e A.L. Willis provano per la prima volta che l'effetto dell'Aspirina® sulla fluidificazione del sangue è basato sull'inibizione irreversibile della produzione di prostaglandine nelle piastrine.²
- **1971:** Aspirina® C, compressa effervescente contenente acido acetilsalicilico e vitamina C, viene introdotta nel mercato tedesco.
- **1977:** Uno studio riporta che l'aspirina può prevenire l'ictus ischemico in specifiche tipologie di pazienti.³ Nello stesso anno, la World Health Organization (WHO) dà vita alla sua "Lista dei Farmaci Essenziali" nella quale Aspirina® è inclusa, fin dall'inizio, come analgesico fondamentale.
- **1978:** Il Canadian Cooperative Study viene pubblicato sul "New England Journal of Medicine" mostrando come l'Aspirina® può ridurre in modo considerevole l'incidenza di attacchi ischemici transitori (TIA), di ictus o di morte.⁴
- **1982:** il farmacologo inglese Professor John Vane riceve il Premio Nobel per la Medicina per aver scoperto che le proprietà antinfiammatorie dell'Aspirina® derivano dalla sua capacità di inibizione della produzione da parte dell'organismo di specifici mediatori chimici (prostaglandine) che favoriscono l'infiammazione.
- **1983:** Pubblicazione dello Studio della Veterans Administration Cooperative (VACS), uno dei cinque studi clinici chiave nel dimostrare che l'Aspirina® riduce il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con angina.⁵
- **1985:** La Food and Drug Administration americana approva l'uso di aspirina, sotto supervisione del medico, nella prevenzione dell'infarto in pazienti che abbiano già avuto un infarto o con angina instabile, e nella prevenzione delle recidive di ictus negli uomini con attacchi ischemici transitori (TIA).

¹ Flower R, Gryglewski R, Herbaczyńska-Cedro K et al. Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nat New Biol* 1972;238(82):104–106.

² Smith JB et Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol* 1971;231(25):235–237.

³ Genton E, Barnett HJ, Fields WS et al. XIV. Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy. *Stroke* 1977;8(1):150–175.

⁴ The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978 Jul 13;299(2):53–59.

⁵ Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396–403.

- **1988:** Pubblicazione del British Doctors' Trial (BDT)⁶, che avanza l'ipotesi che l'incidenza di attacchi ischemici transitori sia significativamente più bassa in pazienti che prendono regolarmente l'aspirina.
- **1988:** L'Antiplatelet Trialists' Collaboration pubblica i risultati di una meta-analisi dimostrando che l'aspirina riduce in modo significativo il rischio di eventi tromboembolici.⁷ In quello stesso anno, vengono pubblicati anche i risultati del Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2). Secondo gli autori, l'aspirina riduce il rischio di morte se assunta durante un infarto e per i 30 giorni successivi all'evento.⁸
- **1989:** Pubblicazione del Physicians' Health Study (PHS),⁹ che ha dimostrato una chiara riduzione del primo infarto in donne in salute che stavano assumendo aspirina. Lo studio PHS viene interrotto anticipatamente per evidenza di tasso di mortalità significativamente basso per le persone incluse nel gruppo in trattamento con aspirina rispetto al gruppo con placebo. Newsweek ha titolato la notizia sullo studio PHS: "Aspirin breakthrough".
- **1990:** L'American Heart Association raccomanda una terapia con aspirina a basso dosaggio per la riduzione del rischio di recidiva d'infarto in pazienti con una storia relativa a questo evento cardiovascolare.
- **1990–1992:** Lo Studio Svedese RSIC (Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease) è il primo di cinque studi chiave che dimostrano che l'aspirina a basso dosaggio può ridurre di almeno il 50% il rischio di infarto in pazienti con angina pectoris instabile.¹⁰ In questo periodo si ricorda anche la pubblicazione di uno studio condotto da Ridker et al.¹¹, e dello studio Svedese su Angina Pectoris¹², altri due studi fondamentali nel dimostrare che l'aspirina riduce il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con angina.
- **1992:** L'Aspirina viene inserita come farmaco essenziale per la prevenzione della trombosi nella World Health Organization's Essential Drug List. Quello stesso anno, viene introdotta

⁶ Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296(6618):313–316.

⁷ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81–106.

⁸ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction:

ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360.

⁹ Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129–135.

¹⁰ The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336(8719):827–830.

¹¹ Ridker PM, Manson JE, Buring JE et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835–839.

¹² The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340(8833):1421–1425.

Aspirina® in compresse masticabili contenente un agente antiacido con carbonato di calcio e, quindi, adatta per i pazienti con stomaco sensibile.

- **1993:** Bayer introduce, in Germania e in diversi altri paesi, Aspirina® Protect, una formulazione di Aspirina a basso dosaggio nella prevenzione di eventi cardiovascolari per specifici pazienti a rischio.
- **1995:** Bayer acquista la divisione OTC (over the counter) di Sterling Winthrop per 1 miliardo di dollari americani, riacquistando la proprietà del suo medicinale ora commercializzato come Bayer® Aspirin. A Bitterfeld, in Germania, viene inaugurato uno stabilimento di produzione farmaceutica all'avanguardia per la produzione di Aspirina e altri analgesici Bayer.
- **1996:** In un'indagine nazionale sulle innovazioni, condotta dal Massachusetts Institute of Technology (MIT), le persone che scelgono l'aspirina come invenzione risultano il doppio rispetto a coloro che hanno indicato il computer.¹³
- **1997:** l'acido acetilsalicilico, il principio attivo di Aspirina®, festeggia il primo centenario.
- **1997:** Pubblicati i risultati dello studio International Stroke Trial, che coinvolge circa 20.000 pazienti in 36 paesi, a supporto dell'impiego di aspirina entro le 48 ore successive ad un ictus ischemico.¹⁴
- **1998:** Pubblicati gli studi clinici Thrombosis Prevention Trial (TPT) e Hypertension Optimal Treatment (HOT), due tra gli studi che aprono la strada all'approvazione di aspirina nella prevenzione primaria in oltre 50 paesi. Viene pubblicata dalla seconda Joint Task Force of European Other Societies on Coronary Prevention una raccomandazione,¹⁵ fondata sulle evidenze dei due studi clinici TPT e HOT, per l'impiego di una terapia con aspirina a basso dosaggio nella prevenzione del primo infarto miocardico in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.
- **1998:** La Food and Drug Administration statunitense approva l'ampliamento delle indicazioni in ambito cardiovascolare per l'impiego di aspirina nella prevenzione secondaria. Le nuove indicazioni includono l'impiego di aspirina, dietro indicazione medica, per: riduzione del rischio di morte durante un sospetto attacco cardiaco; prevenzione di recidive di ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA) in uomini e donne; riduzione del rischio di recidive di infarto e ictus ischemico; prevenzione di infarto e morte in pazienti con angina stabile, in pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione se presente una precedente condizione per la quale sia già indicata l'aspirina - impianto di bypass aortocoronarico (CABG), angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), endoarteriectomia della carotide.

¹³ The Lemelson-MIT Program. Lemelson-MIT Invention Index 1996.

¹⁴ International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569–1581.

¹⁵ Cairns JA, Théroux P, Lewis HD Jr et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998;114(5 Suppl):611S–633S.

- **1998:** Aspirina® Prevent viene lanciata in Brasile.
- **1999:** Bayer Aspirin® Cardio viene lanciata in Cina. Aspirina è approvata in Cina e Spagna per l'impiego nella prevenzione secondaria.
- **1999:** Il 6 marzo, esattamente 100 anni dopo l'introduzione di Aspirina® nel registro dei marchi depositati dell'Imperial Patent Office di Berlino, Bayer stabilisce un record mondiale nel Guinness dei primati trasformando l'edificio di 122 metri di altezza del quartier generale con sede a Leverkusen nella più grande confezione di Aspirina®. L'edificio viene avvolto con un telo di oltre 22.500 metri quadrati per celebrare il centenario di Aspirina®.
- **1999:** Aspirina viene inclusa tra i progressi della scienza medica, come lo stetoscopio e il cuore artificiale, con l'introduzione nel Museo Nazionale di Storia Americana del Smithsonian Institution, negli USA.
- **2001:** Aspirina® viene lanciata in Giappone per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.
- **2003:** Aspirina® Complex e Aspirina® Effect sono immesse sul mercato in Germania.
- **2003:** Pubblicazione dello studio clinico Primary Prevention Project (PPP), uno dei cinque studi chiave a supporto della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, con Aspirina®, in pazienti con angina.¹⁶ Lo studio viene interrotto anticipatamente per le evidenze positive nell'impiego di Aspirina®, identificate da un'analisi interna, e nuove evidenze disponibili dagli studi clinici Thrombosis Prevention Trial (TPT) e Hypertension Optimal Treatment (HOT) riguardo ai benefici della terapia con Aspirina® a basso dosaggio nella prevenzione di eventi cardiovascolari in specifici pazienti ad alto rischio.
- **2004:** Il ricercatore inglese Professor Derek W. Gilroy evidenzia le proprietà antinfiammatorie dell'aspirina¹⁷ in aggiunta alla precedente ricerca sul meccanismo d'azione condotta da Sir John Vane e altri.
- **2005:** Pubblicazione dello Studio Women's Health Study (WHS), che rappresenta una pietra miliare nella caratterizzazione dell'efficacia di Aspirina® nella prevenzione cardiovascolare. Si tratta di uno studio della durata di 10 anni, randomizzato, condotto su 40.000 donne apparentemente in salute. Lo studio mostra come l'assunzione di Aspirina® a basso dosaggio, a giorni alterni, riduce gli eventi cardiovascolari maggiori, inclusi infarto e ictus ischemico, in donne di 65 anni e oltre.¹⁸ Nella totalità della popolazione femminile oggetto di studio – principalmente donne sane tra i 45 e 55 anni d'età, lo studio evidenzia una riduzione di ictus ischemico ma nessun beneficio significativo nella prevenzione di primo infarto o di morte cardiovascolare.

¹⁶ Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26(12):3264–3272.

¹⁷ Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N et al. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 2004;200(1):69–78.

¹⁸ Cook NR, Lee IM, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(1):47–55.

- **2007:** Pubblicazione dello studio Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS), uno dei relativamente pochi studi clinici condotti, fino a questo momento, per valutare la prevenzione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari che abbia incluso pazienti con arteriopatia periferica (PAD). CLIPS indica un effetto benefico di aspirina a basso dosaggio nella prevenzione del primo evento vascolare in pazienti con PAD.¹⁹
- **2009:** Pubblicazione della meta-analisi dal Antithrombotic Trialists' Collaboration, che valuta i dati relativi ai singoli pazienti provenienti da sei studi clinici prospettici, rilevando riduzioni statisticamente significative di eventi cardiovascolari gravi, infarto non fatale e ictus ischemico. Inoltre, le loro analisi hanno dimostrato un positivo rapporto beneficio/rischio, maggiore di 2:1, con aspirina a basso dosaggio.²⁰
- **2011:** La pubblicazione della meta-analisi condotta da Lanas et al. su dati relativi a pazienti provenienti da 67 studi clinici, principalmente a dosaggio singolo, riconferma il profilo di sicurezza di aspirina utilizzata come antidolorifico.²¹ Le analisi non mostrano gravi eventi avversi gastrointestinali correlati all'utilizzo del farmaco o altre complicanze associate all'aspirina se somministrata a pazienti in apparente stato di salute, non anziani e che non presentino alcun rischio noto di complicanze gastrointestinali. Inoltre, l'incidenza di eventi avversi è paragonabile a quelle osservate con paracetamolo e ibuprofene.
- **2012:** La pubblicazione sulla rivista scientifica Headache a cura di Lampl e collaboratori, riconferma l'efficacia di Aspirina® come trattamento di prima linea per l'emicrania o cefalea di tipo tensivo episodica e dimostra che l'intensità del dolore prima del trattamento non influenza l'efficacia di Aspirina®.²²
- **2012:** Il business globale di Bayer legato ad Aspirina® continua a mostrare risultati di vendita significativi e Aspirina® continua a figurare nella top ten dei brand aziendali. Ad oggi, Aspirina® fa parte dei primi tre analgesici da banco al mondo.
- **2013:** Una meta-analisi condotta da Baron e collaboratori, su 78 studi clinici, riconferma il profilo di sicurezza di aspirina per l'impiego come antidolorifico.²³ Le analisi non rilevano alcun evento avverso gastrointestinale grave e rilevano una bassa incidenza, non significativa da un punto di vista clinico, di sintomi gastrointestinali.

¹⁹ Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G et al. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261(3):276–284.

²⁰ Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L 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(9678):1849–1860.

²¹ Lanas A, McCarthy D, Voelker M et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds – gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D* 2011;11(3):277–288.

²² Lampl C, Voelker M, Steiner TJ. Aspirin is First-Line Treatment for Migraine and Episodic Tension-Type Headache Regardless of Headache Intensity. *Headache* 2012;52(1):48–56.

²³ Baron JA, Senn S, Voelker M et al. Gastrointestinal adverse effects of short term aspirin use: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Drugs in R&D* 2013;13(1):9–16.