

Acido acetilsalicilico - N02BA01 - A01AD05 - B01AC06 - M01BA03 - N02BA51 - N02BA71

Antiaggregante piastrinico. FANS, salicilato, inibitore irreversibile delle prostaglandine, antinfiammatorio, antipiretico, antireumatico. Utilizzato a bassi dosaggi (60-150 mg/die) nella prevenzione dell'ipertensione gravidica e del ritardo di sviluppo intrauterino con risultati di efficacia non concordi; i bassi dosaggi inibiscono selettivamente la produzione di trombossano A2 e non quello della prostaciclina, senza determinare effetti negativi nella madre o nel neonato (Wallenburg et al 1986, Wallenburg e Rotmans 1987, Trudiger et al 1988, Schiff et al 1989). Infatti sembra che l'ipertensione indotta dalla gravidanza sia dovuta ad un alterato equilibrio tra la formazione di prostaciclina vascolare e trombossano A2, che risulterebbe aumentato. Prevarrebbero in tal caso gli effetti aggreganti e vasocostrittori del trombossano A2. E' il più antico (introduzione sul mercato mondiale nel 1899) e usato FANS del mondo.

Revisione sistematica

- Kozer et al (2002): revisione sistematica di ottima qualità per valutare il rischio di difetti congeniti in seguito ad esposizione ad aspirina nel primo trimestre di gravidanza, eseguita attraverso una ricerca su Medline ed ogni altra possibile fonte informativa eccetto studi non pubblicati. Identificati 180 possibili studi, 22 studi (15 studi caso controllo, 6 studi di coorte prospettivi o retrospettivi, ed 1 trial clinico randomizzato) rispondevano ai criteri di inclusione (studi controllati, con almeno 6 esposti, in inglese, chiara indicazione di esposizione nel primo trimestre, chiare indicazioni sui difetti congeniti). E' stato possibile esaminare specifici difetti, ma nessuna possibilità di analisi per dosaggio e motivo di assunzione dell'aspirina. Risultati principali:
 - ❖ OR per difetti congeniti di ogni tipo in esposti nel primo trimestre su 8 studi disponibile per l'analisi dei difetti in generale (5 studi di coorte: Turner e Collins 1975, Slone et al 1976, Newman et al 1977, Aselton et al 1985, Siffel e Czeizel 1995; 2 caso-controllo: Nelson e Forfar 1971, Richards 1972; 1 studio randomizzato: Pattison et al 2000) = 1.3 (IC 95%:0.9-1.9). L'analisi per sottogruppi di tipologia di studi indicava per gli studi caso controllo indica un aumento di rischio: OR = 1.6 (IC 95%:1.3-2.0), mentre tale aumento non era presente negli studi di coorte e nello studio randomizzato controllato: OR = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.1). In tale analisi per sottogruppi non era presente al loro interno eterogeneità dei risultati. Tali risultati suggeriscono in modo molto chiaro la presenza del recall bias negli studi caso controllo, che utilizzavano come controlli nati sani.
 - ❖ OR per difetti del *SNC* in esposti nel primo trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 3 caso-controllo Richards 1972, Winship et al 1984, Karkinen-Jaaskelainen e Saxen 1974) = 1.4 (IC 95%:0.9-2.2). L'analisi dei soli studi caso controllo indica un aumento di rischio: OR = 1.7 (IC 95%:1.2-2.3), in parte attribuibile al bias di memoria spesso presente in questi studi.
 - ❖ OR di difetti del *DTN* in esposti nel primo trimestre (3 studi caso-controllo: Richards 1972, Lynberg et al 1994, Shaw et al 1998) = 2.2 (IC 95%:0.9-5.2).
 - ❖ OR di *cardiopatia congenita* in esposti nel primo trimestre (2 studi di coorte: Turner e Collins 1975, Slone et al 1976, 4 caso-controllo: Richards 1972, Zierler e Rothman 1985, Werler et al 1989, Tikkanen e Heinonen 1992) = 1.0 (IC 95%:0.9-1.1).
 - ❖ OR di *gastroschisi* in esposti nel primo trimestre (5 studi caso-controllo: Gierup e Lundkvist 1979, Drongowski et al 1991, Werler et al 1992, Torfs et al 1996, Martinez-Frias et al 1997) = 2.4 (IC 95%:1.4-3.9).
 - ❖ OR di *difetti gastrointestinali* in esposti nel primo trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 1 studio caso controllo: Richards 1972) = 1.0 (IC 95%:0.6-1.5). Studi eterogenei.
 - ❖ OR di *labiopalatoschisi* in esposti nel primo trimestre (2 studi caso controllo: Richards 1972, Saxen 1975) = 2.9 (IC 95%:2.0-4.0).
 - ❖ OR di difetti *muscoloscheletrici* in esposti nel primo trimestre (1 studio di coorte: Slone et al 1976; 1 studio caso controllo: Richards 1972) = 0.9: (IC 95%:0.8-1.1)
 - ❖ OR di *ipospadia* in esposti nel primo trimestre (2 studi di coorte: Correy et al 1991, Slone et al 1976) = 1.8 (IC 95%:0.6-5.7).
 - ❖ OR di *stenosi del piloro* in esposti nel primo trimestre (studio caso controllo: Richards 1972) = 2.2 (IC 95%:1.0-5.0).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 1.709 esposti nel 1° trimestre, 83 nati con difetti maggiori, 73 attesi: RR = 1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

Studi caso-controllo specifici

- Abe et al (2003): 192 nati con *difetti dell'apparato renale* tra cui 6 esposti nel primo trimestre, 3.029 controlli sani, proporzionalmente appaiati per anno ed ospedale di nascita, tra cui 29 esposti. AOR = 3.5 (IC 95%: 1.4-8.8), nessuna differenza tra anomalie renali e anomalie ostruttive. L'esposizione riguardava assunzione di farmaci da banco senza prescrizione medica, possibile quindi l'influenza di un bias di memoria e di intervista.
- Medveczky et al (2004), Hungarian CCSCA: 1.202 nati con *DTN* tra cui 13 esposti durante il 2° mese di gestazione (periodo critico per i DTN), 38.151 controlli sani, tra cui 173 esposti con OR = 2.0 (IC 95%: 1.2-3.6), 22.475 controlli con tutti gli altri difetti congeniti, tra cui 148 esposti con OR = 1.5 (IC 95%: 0.8-2.6). Risultato interpretabile, in accordo con gli autori, come dovuto al bias di memoria.
- Norgard et al (2005), Hungarian CCSCA (1980-1996): hanno controllato l'esposizione ad acido acetilsalicilico nelle prime 5-12 settimane di gravidanza. Controlli sani: 19.428, di cui 272 esposti; Casi 3.415 nati con difetti congeniti selezionati ed isolati: 1.202 nati con *DTN* di cui 25 esposti (AOR = 1.1; IC 95%: 0.7-1.6); 238 nati con *gastroschisi* di cui 3 esposti (AOR = 0.7; IC 95%: 0.2-2.2); 1.374 nati con LS +/- PS di cui 28 esposti (AOR = 0.9; IC 95%: 0.6-1.3); 601 nati con palatoschisi posteriore di cui 12 esposti (AOR = 1.0; IC 95%: 0.6-1.8).

Studi caso-controllo specifici "annidati" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Olausson (2003), Swedish MBR: Casi = 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 52 esposti ad acido acetilsalicilico nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 5.920 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.3).
- Kallen (2003), Swedish MBR: Casi: 1.044 nati con *LPS* non sindromiche tra cui 7 esposti a acido acetilsalicilico nel 1° trimestre; Controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 5.920 esposti. OR = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.4).

Effetti fetoneonatali

- Kozer et al (2003 b), metanalisi:
 - ❖ RR per rischio di *aborto spontaneo* per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 7 studi: Parazzini et al 1993, Vinikka et al 1993, CLAPS 1994, ECPPA 1996, Tulppala et al 1997, Rotchell et al 1998, Pattison et al 2000) = 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2).
 - ❖ RR per rischio di *parto pretermine* per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 22 studi: Wallenburg et al 1986, Schiff et al 1989, Benigni et al 1989, Schrocksnadel et al 1992, Parazzini et al 1993, Hauth et al 1993, Sibai et al 1993, Caspi et al 1994, CLAPS 1994, Leslie et al 1995, ECPPA 1996, Morris et al 1996, Wang et al 1996, Gallery et al 1997, Tewari et al 1997, Hermida et al 1997, Rotchell et al 1998, Byaruhanga et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, Erdmann et al 1999, Pattison et al 2000) in ogni fase della gravidanza = 0.9 (IC 95%: 0.9-1.0); per trattamento iniziato prima della 24° settimana di gestazione = 0.9 (IC 95%: 0.8-1.0); per trattamento iniziato dopo la 24° settimana di gestazione = 0.7 (IC 95%: 0.4-1.0).
 - ❖ RR per *mortalità perinatale* per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 20 studi: Wallenburg et al 1986, Benigni et al 1989, McParland et al 1990, Parazzini et al 1993, Sibai et al 1993, Vinikka et al 1993, Caspi et al 1994, CLAPS 1994, Leslie et al 1995, ECPPA 1996, Cowchock et al 1997, Gallery et al 1997, Hermida et al 1997, Rotchell et al 1998, Byaruhanga et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, McCowan et al 1999, Harrington et al 2000, Pattison et al 2000) = 0.9 (IC 95%: 0.8-1.1).
 - ❖ RR per *piccoli per età gestazionale* per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 12 studi: Wallenburg et al 1986, Benigni et al 1989, Schiff et al 1989, Schrocksnadel et al 1992, Parazzini et al 1993, Sibai et al 1993, Newnham et al 1995, Morris et al 1996, Caritis et al 1998, McCowan et al 1999, Harrington et al 2000, Pattison et al 2000) = 1.0 (IC 95% 0.9-1.1)
 - ❖ RR per rischio di *sanguinamenti neonatali* per trattamento con acido acetilsalicilico vs placebo (analisi di 12 studi: Schiff et al 1989, Loden et al 1992, Schrocksnadel et al 1992, Sibai et al 1993, Roy et al 1994, CLAPS 1994, Newnham et al 1995, ECPPA 1996, Rotchell et al 1998, Caritis et al 1998, Golding et al 1998, McCowan et al 1999) = 1.0 (IC 95%: 0.9-1.3).

Inoltre sono stati segnalati :

- precoce chiusura del dotto arterioso (Levin et al 1979, Perkin et al 1980, Collins 1981), anche a bassi dosaggi (Schiessl et al 2005), ipertensione polmonare persistente in uno studio con valutazione dell'esposizione attraverso l'analisi dei FANS (circa la metà aspirina) nel meconio, OR = 8.1 (IC 95%: 3.3-20.1) (Alano et al 2001).
- intossicazione congenita da salicilati (Earle 1961, Levy e Garrettson 1974, Lynd et al 1976).
- diminuito QI per uso nel primo trimestre (studio su 421 bambini, Streissguth et al 1987), non confermato dalla rianalisi dei dati del CPP di Heinonen et al 1977, che al contrario hanno rivelato un aumento di 2 punti nel QI dei figli di consumatrici, rispetto ai figli di non consumatrici di aspirina (studio su 19.000 bambini, Klebanoff e Berendes 1988).

Scheda tecnica: "Gli studi condotti nell'animale hanno messo in evidenza un effetto teratogeno dell'acido acetilsalicilico. Primo e secondo trimestre: a) acido acetilsalicilico in trattamento occasionale: i risultati degli studi epidemiologici sembrano escludere qualsiasi effetto malformativo particolare per l'acido acetilsalicilico. b) acido acetilsalicilico in trattamento cronico: non esistono attualmente dati sufficienti per valutare un eventuale effetto malformativo dell'acido acetilsalicilico quando è somministrato in trattamento cronico al di sopra di 150 mg/die. Pertanto, l'acido acetilsalicilico potrà essere prescritto, se occorre, come terapia occasionale. Per precauzione, nelle terapie croniche è preferibile evitare la somministrazione dell'acido acetilsalicilico a dosi superiori a 150 mg/die; Terzo trimestre: L'acido acetilsalicilico a dosi di >500 mg/die, come gli altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, potrà esporre a) i feti a: tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura dei dotti arteriosi e ipertensione polmonare); disfunzioni renali, potenzialmente fino al punto di indurre insufficienza renale con oligoidramnios; b) la madre e il neonato: al possibile prolungamento del tempo di sanguinamento al termine della gravidanza. Tale effetto anti-aggregante potrà verificarsi anche a dosi molto basse. Pertanto, ad eccezione delle limitazioni cardiologiche e ostetriche che, secondo giudizio medico e monitoraggio specialistico, giustificano la somministrazione del farmaco, l'uso di qualsiasi prodotto contenente acido acetilsalicilico è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre ad aspirina sono molti e sono stati analizzati in una revisione sistematica di ottima qualità. La qualità dei singoli studi ovviamente risente di tutti i problemi tipici degli studi osservazionali, in particolare il bias di accertamento negli studi caso-controllo e la difficoltà di eliminare fattori confondenti importanti quali l'ipertermia.

Il quadro generale fornito dalla revisione sistematica e da ulteriori studi pubblicati in seguito, può essere riassunto nei seguenti punti: (a) l'aspirina non è associata ad un rischio sensibilmente più elevato di difetti congeniti, (b) un aumentato rischio di specifici difetti (es.: difetti dell'apparato renale, DTN, schisi orali o gastroschisi) non dovrebbe essere completamente escluso. Infatti se da una parte può essere accantonato essendo attribuibile al bias di accertamento (tali rischi sono emersi solo da studi caso-controllo, ma non può essere che così poiché studi di coorte non hanno la potenza sufficiente per individuare rischi modesti per specifici difetti), dall'altra non vanno sottovalutati due argomentazioni: (i) l'effetto farmacologico dell'aspirina che comprende anche vasocostrizione o ipoperfusione (Moncada e Vane 1978, Corby 1978), (ii) l'assenza di risultati analoghi con il paracetamolo, farmaco usato per indicazioni simili all'aspirina, e quindi soggetto agli stessi bias di accertamento. Dal punto di vista pratico è opportuno: (a) nella prescrizione prospettiva tener presente l'alternativa del paracetamolo, preferibile a tutti gli altri FANS, (b) nella consulenza in caso di avvenuta esposizione ricordare l'ipotesicità dei rischi, peraltro minimi quelli assoluti, (c) nella programmazione di ricerche ulteriori dare la preferenza ai disegni di studio che eliminino completamente i bias di accertamento.

L'utilizzo dell'aspirina nell'ultimo periodo di gravidanza a dosaggi elevati, come per gli altri inibitori delle prostaglandine, può determinare una chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo con possibile ipertensione polmonare nel neonato. Il rischio di tale effetto sembra tuttavia essere molto basso.

L'aspirina a bassi dosaggi viene utilizzata nella prevenzione e nel trattamento del ritardo di crescita intrauterina e della ipertensione gestazionale senza effetti collaterali sebbene la sua efficacia sia tutta da dimostrare (Italian Study of Aspirin in Pregnancy 1993).

Bibliografia

- Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. Birth Defects Res (Part A) 2003;67:911-8.

- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM JR, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-523.
- Collins E. Maternal and fetal effects of Acetaminophen and Salicylates in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 S:57-62.
- Corby DG. Aspirin in pregnancy: Maternal and fetal effects. *Pediatrics* 1978;62:930-945.
- Earle R Jr. Congenital Salicylate intoxication, report of a case. *N Engl J Med* 1961;265:1003-1004.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publish Sciences Group 1977.
- Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:396-400.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249-255.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-628.
- Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002;100:414-419.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623-1630.
- Kozer E, Costei AM, Boskovic R, et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003; 68:70-84.
- Levin DL et al. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J Pediatr* 1978;92: 478-483.
- Levy G, Garrettson LK. Kinetics of salicylate elimination by newborn infants of mothers who ingested aspirin before delivery. *Pediatrics* 1974;53:201-210.
- Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ: Intrauterine Salicylate intoxication in a newborn. A case report. *Clin Pediatr (Phila)* 1976;15:912-913.
- Medveczky E, Puho E, Czeizel EA. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:443-455.
- Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978;30:293-331.
- Norgard B, Puho E, Czeizel AE et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:922-923.
- Perkin RM, Levin DL, Clark R. Serum salicylate levels and right-to-left ductus shunts in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1980;96:721-726.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus – related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209:65-68.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M et al. The use of Aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351-356.
- Streissguth AP, Treder RP, Barr HM et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35:211-219.
- Trudinger BJ, Cook CC, Thompson RS et al. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:681-684.
- Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low-dose Aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3.
- Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-1235.

Novembre 2005
Norgard 2005
Schiesl 2005