

Prevenzione primaria: aspirina e genere femminile

Flavia Franconi, Roberta Addis

Dipartimento Scienze del farmaco, Università di Sassari

Le malattie tromboemboliche costituiscono attualmente la principale causa di morbosità e mortalità nel mondo occidentale ed i continui progressi nelle conoscenze fisiopatologiche, lo sviluppo di metodiche diagnostiche, la messa a punto di nuovi approcci farmacologici alle diverse condizioni cliniche e la disponibilità di nuovi farmaci rendono questo campo in continuo divenire. Ciononostante, un vecchio farmaco come l'aspirina è sempre di attualità: infatti si discute della sua efficacia nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e di una sua possibile azione genere-specifica, tanto che nel marzo dello scorso anno sono state pubblicate delle linee guida genere-specifiche per il suo uso.

Differenze di genere nell'attività dell'aspirina

Differenze farmacocinetiche

I dati farmacocinetici generalmente indicano che i livelli di acido acetilsalicilico e di acido salicilico sono significativamente più alti nelle donne di tutte le età rispetto agli uomini e rimangono tali anche dopo la normalizzazione per il peso corporeo. Ciò è associato al fatto che l'idrolisi è significativamente più bassa nelle donne rispetto agli uomini¹. I livelli di acido salicilurico (metabolita che si forma dopo la coniugazione con la glicina), così come i metaboliti coniugati con l'acido glucuronico, sono più elevati negli uomini e questo perché tali processi sono maggiori negli uomini che non nelle donne, soprattutto in quelle giovani¹ che non assumono contraccettivi orali, responsabili dell'aumento di queste tappe metaboliche almeno nella donna.

Differenze farmacodinamiche

Anche se la storia dell'aspirina, che è poi la storia della corteccia e della foglia del salice, è antica, infatti le sue virtù terapeutiche vengono menzionate già nel *papiro di Ebers*, all'incirca 2000 anni prima di Cristo, abbiamo dovuto aspettare la seconda metà del secolo scorso

per capire, almeno in parte, il suo meccanismo d'azione. Infatti questa piccola molecola acetila ambedue le ciclo-ossigenasi (COX). In particolare la COX-1, a differenza degli altri FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), viene irreversibilmente inibita dall'aspirina. Essendo la COX-1 espressa nelle piastrine circolanti, dove partecipa alla trasformazione dell'acido arachidonico in trombossano A₂, potente agente pro-aggregante e vasocostrittore, ciò spiega, almeno in parte, l'azione antiaggregante dell'aspirina. L'acetilazione della COX-2, espressa costitutivamente sull'endotelio, fa sì che l'enzima produca l'acido 15R-idrossieicosatetraenoico (15R-HETE) che nei leucociti viene trasformato ad opera della lipo-ossigenasi nella 15-epi-lipossina A₄. Le lipossine sono molecole che posseggono un'attività antinfiammatoria e, vista la rilevanza dei processi infiammatori nelle malattie cardiovascolari, la produzione di lipossina potrebbe partecipare all'azione cardioprotettiva dell'aspirina. Quest'ultimo effetto è presente solo con l'aspirina e non con gli altri FANS ed è dose-dipendente, essendo stato anche rilevato in persone trattate con basse dosi di aspirina². È interessante il fatto che la produzione della lipossina indotta dall'aspirina sembra essere genere-specifica². Infatti, nelle donne esiste una correlazione positiva fra età e lipossina; nel maschio, invece, si osserva il fenomeno inverso. I due *trends* sono statisticamente diversi e ciò potrebbe avere importanti implicazioni cliniche: ad esempio, potrebbe significare che la terapia con aspirina si può iniziare ad età più avanzata. *In vitro* l'aspirina sembra avere una maggiore attività nelle piastrine ottenute da soggetti di sesso maschile piuttosto che femminile. Su questo punto, tuttavia, non ci sono dati univoci¹; uno studio *ex vivo*, in effetti, evidenzia che le basse dosi di aspirina riducono la reattività piastrinica in maniera simile nei due generi anche se, a causa della maggiore reattività di base, la reattività piastrinica nelle donne dopo aspirina rimane più alta⁸. Infine, la resistenza all'aspirina sembra essere più comune tra le donne⁹. Queste differenze potrebbero essere legate agli ormoni





sessuali. Infatti la presenza dei recettori per gli ormoni sessuali (genomici e non) nei megacariociti e nelle piastrine è oramai più che accertata^{3,4} e ciò suggerisce che lo stato ormonale possa influenzare il fenotipo dei megacariociti e, di conseguenza, quello piastrinico. Ad esempio, le variazioni ormonali che portano alla maturità sessuale portano a diminuzione dell'aggregazione piastrinica nei maschi ma non nelle femmine³; inoltre, a conferma dell'importanza degli ormoni sessuali femminili sull'attività delle piastrine, si osserva che l'aggregazione piastrinica varia nel corso del ciclo mestruale ed in gravidanza³. Il controllo dell'attività piastrinica non dipende solo dagli estrogeni ma coinvolge il progesterone ed i suoi derivati, che sembrano esercitare un'azione pro-aggregante⁵, ed il testosterone che, a livelli fisiologici, può ridurre l'attivazione piastrinica diminuendo anche i livelli di fibrinogeno e di PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*)⁶. Il ruolo del testosterone nell'aggregazione è confermato da esperimenti con la flutamida, un antagonista degli androgeni, che aumenta l'aggregazione da ADP⁷. Per essere certi che le differenze biologiche possano essere clinicamente rilevanti, sono necessari maggiori studi.

Studi clinici

L'efficacia dell'aspirina nella prevenzione secondaria è fuori dubbio¹⁰⁻¹²; per quanto concerne la prevenzione primaria la situazione è molto più intrigante e perciò ci concentreremo su questo punto.

Intanto, è opportuno sapere che questa indicazione è approvata in Italia ed in alcuni paesi europei, ma non in USA. Questa situazione riflette i risultati non univoci di ben 6 trial clinici randomizzati (95.000 soggetti circa) che sono riassunti nella Tabella I. Come si vede, i primi 3 studi non hanno arruolato donne, al contrario il WHS¹³ arruola esclusivamente donne; gli altri 2 invece hanno incluso uomini e donne; inoltre, si noti che il livello di rischio cardiovascolare è diverso nei vari studi. Il *Physicians's Health Study*¹⁴ evidenzia che l'aspirina riduce il rischio d'infarto senza peraltro ridurre la mortalità, che nello studio era il suo endpoint primario, mentre il *British Doctor's Trial*¹⁵ non mostra alcun effetto benefico del trattamento. Il *Thrombosis Prevention Trial* (1998) arruola invece pazienti con rischio cardiovascolare maggiore ed evidenzia che l'aspirina sembra abbassare il rischio di malattie cardiovascolari ischemiche non fatali in più di 5000 uomini. Nei due studi con pazienti ad alto rischio si evidenziano risultati positivi anche se gli endpoint primari erano differenti. Infine, il *Primary Prevention Project* (2001), che arruola soggetti con un tasso di eventi osservati inferiore all'1%, indica una riduzione significativa della mortalità cardiaca. La

meta-analisi eseguita sui precedenti studi da Hayden et al.¹⁶ indica che l'aspirina riduce il rischio per l'endpoint combinato infarto del miocardio non fatale-malattie cardiache fatali e che il beneficio aumenta con il rischio, innalzando tuttavia il rischio di stroke emorragico e di emorragie gastrointestinali, senza che vi sia un innalzamento significativo della mortalità per tutte le cause. Basandosi su questi risultati, la *Third United States Preventive Services Task Force*¹⁷ conclude che vi sono buone evidenze che l'aspirina sia efficace nella prevenzione primaria in soggetti con un rischio, a 5 e 10 anni, maggiore del 3 e del 6%, rispettivamente, sottolineando la necessità di aggiustare la dose.

In questa metanalisi la percentuale di donne arruolate non supera il 20%, il che non impedisce di affermare che la somministrazione di aspirina porti a diminuzione dell'incidenza delle malattie coronariche nei soggetti di entrambi i sessi e ciò si afferma anche in linee guida specificamente dedicate alle donne¹⁸. Le linee guida sono discordanti nell'indicare la soglia di rischio cardiovascolare al di sopra della quale si raccomanda di utilizzare l'aspirina in prevenzione primaria: si passa da valori molto bassi, come un rischio del 6% a 10 anni, a valori relativamente alti, rischio del 20% a 10 anni. Più prudentemente, l'*European Society of Cardiology*¹⁹ raccomandava l'uso di basse dosi di aspirina per gli uomini ad alto rischio di malattie coronariche, evidenziando che tale uso non può essere esteso a tutti gli individui. Nel 2005 arriva il lavoro di Ridker et al.¹³ che arruola solo donne ed evidenzia come 100 mg di aspirina ogni due giorni producano una risposta genere-dipendente per quanto riguarda gli esiti cardiovascolari. Infatti, dopo 10 anni di trattamento e dopo stratificazione per età, nelle donne si osserva una riduzione del 17% del rischio di stroke totale che sale al 24% se si considera solo quello ischemico. L'età assume un ruolo fondamentale per l'efficacia dell'aspirina, che è maggiore nelle donne con 65 anni o più¹³. Le analisi di sottogruppo (fumo ed età) evidenziano che la riduzione del rischio di eventi ischemici cerebrali è maggiore nelle ex-fumatrici e nelle non fumatrici rispetto alle fumatrici e nelle donne con età superiore ai 65 anni. Per cercare di fare chiarezza è stata condotta una metanalisi specificamente dedicata all'effetto del genere²⁰. Condotta su 51.342 donne e 44.114 uomini, evidenzia che l'uso dell'aspirina è associato nelle donne ad una riduzione (12%) di eventi cardiovascolari maggiori, e ciò è soprattutto legato alla riduzione del rischio di ictus (17%), mentre non si osserva nessuna significativa riduzione dell'infarto del miocardio o della mortalità. Negli uomini, l'uso dell'aspirina è associato ad una significativa (14%) riduzione degli eventi cardiovascolari che sale al 32% se si considera solo l'infarto del miocardio, mentre non è ridotto il rischio di

TABELLA I.
Studi clinici dell'aspirina in prevenzione primaria.

	Soggetti (numero)	% maschi/ femmine	Referenze
<i>Physician's Health Study Group, 1989</i>	Soggetti sani (22.071), 40-85 di età, verso placebo Durata dello studio: 5 anni doppio cieco Dose: 325 mg /die Placebo: sì Terapia addizionale: beta carotene Qualità: buono	100/0	14
<i>British Doctors Trial, 1988</i>	Soggetti sani (5139) Durata dello studio: 5 anni Open-label 500 mg /die Senza placebo Qualità: sufficiente	100/0	15
<i>Thrombosis Prevention Trial (solo aspirina), 1998</i>	Soggetti ad alto rischio di malattia CAD (5085) Durata dello studio: 6,8 anni Doppio cieco Dose: 75 mg /die Placebo: sì Terapia addizionale: warfarin Qualità: buono	100/0	21
<i>Hypertension Optimal Treatment Study, 1998</i>	18.790 soggetti con pressione arteriosa diastolica tra 100-115 mmHg (18.790) Durata dello studio: 3,8 anni Doppio cieco Dose: 75 mg /die Placebo: sì Terapia addizionale: felodipine con o senza ACE-inibitori e beta-bloccanti Qualità: buono	53/47	22
<i>Primary Prevention Project, 2001</i>	Almeno un fattore di rischio per malattie cardiovascolari (4495 soggetti) Durata dello studio: 3,8 anni Open-label Dose: 100 mg /die Placebo: no Terapia addizionale: vitamina E Qualità: sufficiente	43/57	23
<i>Womens Health Study, 2005</i>	Femmine sane (39.876) Durata dello studio: 10,1 anni Doppio cieco Dose: 100 mg /die Placebo: sì Terapia addizionale: vitamine E e carotene (quest'ultimo sospeso dopo 2,2 anni) Qualità: buono	0/100	13





infarto cerebrale e la mortalità cardiovascolare. Nel suo insieme, la riduzione di eventi cardiovascolari è significativa e molto simile fra i due sessi, tuttavia è necessario trattare 333 donne e 270 uomini per 6,5 anni per avere una diminuzione di 3 e 4 eventi su 1000. Si osserva un aumento del rischio di sanguinamento cranico ed extracranico sia nelle donne che negli uomini, ma le emorragie cerebrali prevalgono negli uomini (è necessario, infatti, trattare 400 donne e 303 uomini per 6,4 anni affinché si verifichi un evento emorragico maggiore). Tali eventi sembrano avvenire in maniera indipendente dalla dose mentre i disturbi intestinali (nausea, vomito, erosioni gastriche, sangue occulto nelle feci, ecc.) le vertigini, la sordità temporanea e l'acidosi lattica sono associate alle alte dosi di aspirina²⁰.

Come ben evidenziano Pignone et al.²⁴ ed altri²⁵, non è stato considerato il profilo gastrointestinale del paziente, eppure il rischio di emorragie gastrointestinali sale dallo 0,7 al 2 ed al 4 per 1000 per anno negli adulti, nei sessantacinquenni e oltre, e nei settantacinquenni ed oltre, rispettivamente, il che getta qualche ombra sui risultati in precedenza discussi.

Gli studi di *cost-effectiveness*, eseguiti considerando uomini e donne di diverse età e con diverso rischio cardiovascolare, concludono che il trattamento con acido acetilsalicilico è appropriato sia per gli uomini di età compresa tra 55 e 65 anni con moderato rischio cardiovascolare che per gli uomini di 75 anni con rischio cardiovascolare a 10 anni maggiore del 10%, mentre nelle donne si ha *cost-effectiveness* favorevole a 65 anni se ad alto rischio ed a 75 anni con rischio moderato²⁶. Nel 2009, la *U.S. Preventive Services Task Force*²⁷ redige le nuove Linee Guida per l'uso dell'aspirina nella prevenzione primaria. In particolare gli uomini tra i 45-79 anni dovrebbero usare le basse dosi di aspirina per la prevenzione dell'infarto del miocardio quando i benefici superano il rischio di emorragie gastrointestinali (*A recommendation*). Le donne tra i 55 e 79 anni dovrebbero usare le basse dosi per la prevenzione dello stroke quando i benefici superano il rischio di emorragie gastrointestinali (*A recommendation*). Al momento non ci sono sufficienti evidenze per valutare l'uso dell'aspirina dopo gli 80 anni sia negli uomini che nelle donne (*I statement*). Inoltre, non bisogna incoraggiare l'uso dell'aspirina in donne più giovani di 55 anni ed in uomini più giovani di 45 anni (*D recommendation*). La nuova metanalisi²⁸, che considera i dati dei 95.000 pazienti presi singolarmente e non disaggregati per sesso, caratterizza il rapporto rischio/beneficio nei sotto-gruppi con un determinato livello di rischio cardiovascolare, ed evidenzia che bisogna trattare 1500 pazienti per evitare un evento cardiovascolare, soprattutto perché diminuisce il rischio di infarto del miocar-

dio non fatale. Il rischio emorragico, sia a livello cranico che extracranico, è aumentato fino a raggiungere il 50% se si considerano i sanguinamenti maggiori del tratto gastrointestinale. I fattori di rischio emorragico e quelli di rischio coronarico sono associati con la sola eccezione della ipercolesterolemia. Di conseguenza, il rischio emorragico è maggiore negli anziani, negli uomini, negli ipertesi, nei diabetici, nei fumatori. In definitiva, gli eventi vascolari si riducono di 3 ogni 1000 trattati per 5 anni, mentre i sanguinamenti extracranici maggiori sono presenti in 1,5 soggetti trattati. Infine, riportiamo i dati emersi recentemente all'*European Society of Cardiology (ESC) 2009 Congress* che evidenziano come in una popolazione scozzese (3350 persone, 30% uomini, età media 62 anni) ad alto rischio di sviluppare malattia cardiovascolare l'aspirina (100 mg/die per una media di 8,2 anni, endpoint primario composto da evento coronarico fatale e non fatale, ictus o rivascolarizzazione, gli endpoint secondari composti da evento coronarico fatale e non fatale, ictus, rivascolarizzazione, angina, *claudicatio intermittens*, episodi ischemici transitori e tutte le cause di mortalità) non ha nessun effetto positivo rispetto al placebo, ma aumenta il rischio di sanguinamento. Infatti, nel gruppo del placebo e dei trattati con l'aspirina si sono verificati 176 e 181 eventi rispettivamente mentre gli eventi emorragici maggiori erano il 2 e l'1,4% nel gruppo dell'aspirina e del placebo, rispettivamente. Se andiamo a considerare i sanguinamenti gastrici, essi sono il 14% nel gruppo dell'aspirina e l'8% nel gruppo del placebo. Questi risultati, ovviamente, portano a concludere che l'aspirina non è efficace nella prevenzione primaria. Non possiamo fare a meno di notare che il numero degli arruolati è basso e che sono incluse anche malattie periferiche assenti nei precedenti studi. Dall'altra parte bisogna anche notare che alcuni studi sulla prevenzione primaria sono stati condotti molti anni fa, quando non erano disponibili altre molecole per la prevenzione primaria. Al momento attuale si ripropone il problema se l'aspirina sia efficace nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e, se questo è vero in ambedue i generi, evidentemente nasce la necessità di progettare nuovi trial che valutino la possibilità di considerare le donne in tre categorie di rischio (a rischio ottimale, a rischio, ad alto rischio), abbandonando la classificazione che deriva dallo studio Framingham, dove il punteggio prevede il calcolo del rischio coronarico a 10 anni e, quindi, sottostima il rischio a lungo termine nelle donne esposte a uno o più fattori di rischio, dal momento che la durata media di vita della donna è assai lunga e la sua aspettativa di vita va bene al di là dei 10 anni considerati nel Framingham.

Bibliografia

- 1 Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, et al. *Gender differences in drug responses*. Pharmacol Res 2007;55:81-95.
- 2 Chiang N, Serhan CN. *New mechanism for an old drug: aspirin triggers anti-inflammatory lipid mediators with gender implications*. Comp Ther 2006;32:150-7.
- 3 Miller VM, Jayachandran M, Hashimoto K, et al. *Estrogen, inflammation and platelet phenotype*. Gend Med 2008;5(Suppl A):S91-S102.
- 4 Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, et al. *Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor beta and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression*. Blood 2000;95:2289-96.
- 5 Blackmore PF. *Progesterone metabolites rapidly stimulate calcium influx in human platelets by a src-dependent pathway*. Steroids 2008;73:738-50.
- 6 Li S, Li X, Li J, et al. *Experimental arterial thrombosis regulated by androgen and its receptor via modulation of platelet activation*. Thromb Res 2007;121:127-34.
- 7 Hall J, Jones RD, Jones TH, et al. *Selective inhibition of L-type Ca²⁺ channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone*. Endocrinology 2006;147:2675-80.
- 8 Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. *Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy*. JAMA 2006;295:1420-27.
- 9 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. *Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2001;88:230-5.
- 10 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;308:81-106.
- 11 Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. Br Med J 2002;324:71-86.
- 12 Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. *Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004;126:234S-64S.
- 13 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. *A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2005;352:1293-304.
- 14 *Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study*. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129-35.
- 15 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. *Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors*. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;30;296:313-6.
- 16 Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2002;136:161-72.
- 17 U.S. Preventive Services Task Force. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale*. Ann Intern Med 2002;136:157-160.
- 18 Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. *Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update*. Circulation 2007;115:1481-501.
- 19 *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention*. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
- 20 Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2006;295:306-13.
- 21 *Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework*. Lancet 1998;351:233-41.
- 22 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
- 23 de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *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.
- 24 Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, et al. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis*. Arch Intern Med 2007;167:290-5.
- 25 Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. *Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications*. BMC Med 2006;4:22.
- 26 Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, et al. *Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk*. Circulation 2008;117:2875-83.
- 27 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.
- 28 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 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.

