

STATINE IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

Introduzione

Il colesterolo è essenziale per la riproduzione e lo sviluppo delle cellule e in gravidanza si assiste ad un aumento fisiologico del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici fondamentale per lo sviluppo fetale. Pertanto, l'interruzione della sintesi del colesterolo rimane la teoria più importante in relazione alla teratogenicità indotta dalle statine (1).

Attualmente le statine sono controindicate in gravidanza e assegnate alla categoria X da parte della FDA, ciò deriva dall'osservazione di effetti teratogeni osservati in alcuni studi sugli animali con la lovastatina, anche se la dose utilizzata in tali studi era molto più elevata di quella comunemente indicata nell'uomo (2). Le informazioni relative alla sicurezza dell'uso nell'uomo sono relativi a case report, registri e studi di piccole dimensioni. Tuttavia **recenti studi non hanno evidenziato una chiara correlazione tra statine e rischio teratogeno (3).**

Negli ultimi anni l'utilizzo delle statine in gravidanza è aumentato sempre di più a causa dell'aumentata età delle donne, dell'obesità e dell'ipertensione (4). *La principale preoccupazione circa il loro uso in gravidanza riguarda gli effetti sul feto nel primo trimestre di gravidanza. Tuttavia i rischi per il feto devono essere confrontati con i rischi per la madre non trattata e affetta da dislipidemia.* Infatti, diversi studi suggeriscono che l'ipercolesterolemia materna grave non trattata durante la gravidanza ha conseguenze negative sia per il feto che per la madre (5-9). Ancora di più se si pensa che **i nati da madri con livelli di colesterolo elevati e non trattati sono soggetti a presentare quadri di lesioni aterosclerotiche precoci (10).** Inoltre è stato dimostrato che l'alto livello di colesterolo nel sangue materno è associato a parto pretermine e basso peso alla nascita (11), tuttavia studi successivi non hanno confermato tale dato riportando risultati contrastanti (12). Recenti studi stanno valutando l'uso di pravastatina per la prevenzione della preeclampsia (13-15), pertanto la valutazione del reale rischio teratogeno delle statine rimane una questione aperta.

Evidenze dagli studi

Nel 2004, sul New England Journal of Medicine venne pubblicato un articolo in cui si dimostrava che l'esposizione alle statine nel primo trimestre di gravidanza poteva determinare malformazioni congenite. In particolare nello studio vennero esaminate 178 pazienti esposte a statine nel primo trimestre di

gravidanza, e di queste, dopo avere escluso casi di aborto, malattia materna, malattie genetiche, furono valutate 52 donne e vennero riportati 4 casi di malformazioni a livello del sistema nervoso centrale (SNC), 4 casi di anomalie nello sviluppo degli arti e 1 caso con entrambe le anomalie. Da notare che le statine maggiormente implicate furono le lipofile mentre nessuna malformazione fu descritta riguardo l'uso di pravastatina (idrofila) (16). Gli stessi autori, in seguito in uno studio di *follow up* su 70 donne esposte a statine nel primo trimestre di gravidanza, documentarono 22 casi di deficit strutturali (malformazioni del SNC e degli arti), 4 casi di ritardo di crescita intrauterina e 5 casi di morte fetale (17). Tuttavia *questi studi non prevedevano un gruppo controllo e pertanto non presentavano un grande impatto, anche se gli autori suggerivano che l'uso di statine in gravidanza poteva determinare un aumento del rischio di malformazioni congenite*. Un ulteriore studio (18) di sorveglianza post marketing analizzò 477 casi di esposti a simvastatina o lovastatina, nel primo trimestre di gravidanza, individuando un tasso di anomalie congenite (anomalie congenite/nascite vive e morti fetali) nei nati esposti del 3,8% versus il 3,2% della popolazione generale concludendo che non vi era un aumentato rischio di anomalie congenite negli esposti a statine.

Peterson et al. (19) valutarono i dati provenienti sia dal National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) identificando 13 casi di anomalie congenite, in particolare 7 casi di difetti cardiaci congeniti, 2 casi di labbro leporino o difetti del palato, 2 casi di anomalie del tubo neurale e altre 2 malformazioni miste, 11 delle quali riguardavano l'esposizione a statine lipofile; che dallo Sloan Epidemiology Center Birth Defects Study (SEC-BDS) evidenziando in questo caso 9 malformazioni congenite, di cui 5 casi di anomalie cardiache congenite, 2 casi di labbro leporino e altri 2 casi di anomalie miste. Da notare, che in 11 casi dei 22 totali le anomalie congenite si verificarono in nati da madri affette da diabete preesistente, pertanto gli autori conclusero che dai risultati ottenuti non potevano determinare con certezza i reali rischi relativi alla sicurezza dell'esposizione alle statine in gravidanza.

Da uno studio prospettico, osservazionale su 64 gestanti esposte a statine durante il primo trimestre di gravidanza, non emerse nessuna differenza per quanto riguarda il tasso di anomalie congenite, aborti o morti fetali rispetto al gruppo di donne non esposte (20). Tuttavia l'età gestazionale e il peso alla nascita risultarono inferiori nel gruppo trattato con statine. Inoltre da sottolineare che il 16% delle madri esposte alle statine era affetto da diabete. In uno studio simile, Winterfield et al. (21) confrontarono 249 donne esposte a statine nel primo trimestre di gravidanza con 249 controlli, riportando un tasso di anomalie congenite del 4,1% nelle donne esposte rispetto al 2,7% dei controlli, tale differenza non risultava statisticamente significativa. Inoltre età gestazionale media e peso alla nascita erano simili tra i due gruppi; tuttavia, la nascita prematura risultò più frequente nelle donne esposte a statine. *Di notevole importanza lo studio di Bateman et al. (22) che esaminando i record di 888.996 gravidanze del registro Medicaid identificò una coorte di 1152 donne (0,13%) con una prescrizione di statine durante il 1° trimestre di gravidanza; da una prima analisi dei dati emerse una maggiore frequenza di anomalie congenite nelle donne esposte alle statine; tuttavia, dopo aver*

adeguato per variabili confondenti (diabete, età avanzata), l'aumento apparente del rischio associato con statine non si confermò.

Ofori et al. (23) creò un registro con 110.313 gestanti nella provincia del Quebec. Di queste donne, 153 (0,14%) ricevettero una statina durante il primo trimestre di gravidanza, 29 un fibrato o acido nicotinico durante il primo trimestre di gravidanza e 106 una statina nel periodo compreso tra 1 anno prima del concepimento e 1 mese prima del concepimento. Relativamente ai dati sui 64 nati esposti a statine nel primo trimestre di gravidanza, si evidenziò che il 4,69% dei neonati presentarono anomalie cardiache congenite. Mentre negli 11 neonati esposti a pravastatina non furono rilevate anomalie. Tuttavia più di un terzo delle donne esposte alle statine durante il primo trimestre di gravidanza era affetta da diabete.

Da un altro studio basato su un registro di 106.074 nati in Australia occidentale, vennero identificati 51 casi di nati esposti a statine durante il primo trimestre di gravidanza, in particolare 33 esposti ad atorvastatina e 18 a simvastatina, in entrambi i gruppi si evidenziò un solo caso di anomalie congenite (24). Toleikyte et al. (12) identificarono 1093 donne fertili, con ipercolesterolemia familiare eterozigote. Di queste donne, 15 erano in terapia con statine, 3 con resine sequestranti gli acidi biliari, ed una in terapia con una combinazione di entrambi i farmaci, dall'analisi non è emerso nessun caso di parto prematuro o anomalie congenite.

Nel 2007, Kazmin et al. (25) condussero una revisione sistemica includendo studi su animali e sull'uomo, e conclusero che non vi erano evidenze esaustive sugli effetti teratogeni delle statine. In seguito in un'ulteriore revisione (26) dei dati di letteratura disponibili si confermò che non vi era alcuna differenza negli outcome fetali (malformazioni congenite, aborto spontaneo o parto prematuro e morte fetale) nei nati esposti a statine rispetto ai gruppi controllo. Pertanto gli autori conclusero che la maggior parte dei dati disponibili nell'uomo non supportano per il potenziale teratogeno delle statine. Dalla revisione di Lecarpentier (27), si evinse che la maggior parte delle malformazioni congenite rilevate risultarono dovute all'uso di statine lipofile (61/64, 95%) come simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina rispetto alle statine idrofile (3/64, 5%) come pravastatina e rosuvastatina, la lipofilità delle statine corrisponde teoricamente al crescente potenziale teratogeno.

Ulteriormente dall'analisi dei dati di letteratura condotta da Godfrey et al. (28) si avvalorò il dubbio sul rischio effettivo dell'uso statine in gravidanza.

Zarek et al. (29) identificarono 6 studi, in una meta-analisi di 4 di questi studi, stabilirono che l'esposizione alle statine durante la gravidanza non risultava associata ad un aumento delle anomalie congenite rispetto ai controlli, anche se dall'analisi dei dati si evidenziava un significativo aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto ai controlli.

Conclusioni

Finora gli studi condotti sull'uomo non hanno dimostrato una chiara relazione tra uso di statine in gravidanza e malformazioni congenite. I dati ad oggi disponibili danno risultati contrastanti e pertanto le statine rimangono in classe X, ossia controindicate in gravidanza. Di recente l'attenzione si sta focalizzando verso l'uso di pravastatina in donne ad alto rischio per la prevenzione della preeclampsia, tuttavia sono necessari ulteriori studi per meglio definire il rapporto rischio/beneficio.

RACCOMANDAZIONI

*Attualmente le statine sono **controindicate** in gravidanza (x)*

*Nelle donne ad alto rischio il clinico dovrebbe considerare l'ipotesi di una terapia farmacologica **dopo il primo trimestre** di gravidanza per evitare il rischio di complicanze materno-fetali*

*Laddove il clinico ritenga opportuna una terapia farmacologica, da preferire l'impiego di **statine idrofile***

Bibliografia

1. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: S38-45.
2. Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1996; 10:439-46.
3. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 1081-90.
4. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36: 506-509.
5. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* 100(11), 2680–2690 (1997).
6. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 354(9186), 1234–1241 (1999).
7. Alkemade FE, Gittenberger-de Groot AC, Schiel AE et al. Intrauterine exposure to maternal atherosclerotic risk factors increases the susceptibility to atherosclerosis in adult life. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27(10), 2228–2235 (2007).
8. Ness RB, Harris T, Cobb J et al. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 328(21), 1528–1533 (1993).
9. Van der Graaf A, Vissers MN, Gaudet D et al. Dyslipidemia of mothers with familial hypercholesterolemia deteriorates lipids in adult offspring. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30(12), 2673–2677 (2010).
10. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J Clin Lipidol*. 2012; 6: 88-91.
11. Maymunah AO, Kehinde O, Abidoye G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Afr Health Sci*. 2014; 14: 967-73.
12. Toleikyte I, Retterstøl K, Leren TP, Iversen PO. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation*. 2011; 124: 1606-14.
13. Costantine MM. Pravastatin to prevent obstetrical complications in women with antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2016; 126: 2792-4.
14. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. 2016; 126: 2933-40.
15. Katsi V, Georgountzos G, Kallistratos MS, Zerdes I, Makris T, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D. The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future? *Front Pharmacol*. 2017; 8:247.
16. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1579-82.

17. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A*. 2004; 131: 287-98.
18. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005; 73: 888-96.
19. Peterson EE, Mitchell AA, Carey JC, et al. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: A case-series approach. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 2701-05.
20. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: Effects on fetal and neonatal outcome. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 175-7.
21. Winterfield U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicenter prospective study. *Brit J Obstet Gynaec* 2013; 120: 463-71.
22. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *Brit Med J* 2015; 350: h1035.
23. Ofori B, Ray E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 496-509.
24. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidem Dr S* 2010; 19: 1137-50.
25. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 906-8.
26. Kusters DM, Lahsinoui HH, van de Post JAM, et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 363-78.
27. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V. Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs*. 2012; 72: 773-88.
28. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1419-24.
29. Zarek J, Delano KE, Nickel C, Laskin CA, Koren G. Are statins teratogenic in humans? Addressing the safety of statins in light of potential benefits during pregnancy. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2013; 8: 513-24.