

# ALOPECIA E ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA (DOACs)

*A cura della Dott.ssa Tallarico Martina*

## TAKE HOME A MESSAGE

- Gli anticoagulanti tradizionali sono noti per causare alopecia ed il meccanismo è probabilmente correlato alla loro attività terapeutica.
- Gli studi analizzati indicherebbero una possibile associazione tra anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) e alopecia, tuttavia sono necessari studi più ampi per valutarne il reale rischio.

## INTRODUZIONE

L'alopecia è una condizione caratterizzata dalla progressiva perdita di capelli, la cui eziologia è multipla e varia (1). Tra le cause responsabili di questa patologia riscontriamo, caratteristiche genetiche, infezioni, disturbi sistemici, traumi e farmaci (1). L'alopecia iatrogena o da farmaci è una forma non comune di calvizie determinata dall'assunzione prolungata o dall'abuso di medicinali. La gravità di questa condizione dipende non solo dalle caratteristiche del farmaco e dal suo dosaggio, ma anche dalla suscettibilità del paziente. Nella maggior parte dei casi, questo effetto collaterale è reversibile, perciò tende a risolversi spontaneamente una volta sospesa l'assunzione del farmaco che ne è la causa. Gli agenti terapeutici responsabili di questa condizione sono in grado di interferire con il ciclo vitale dei capelli, che normalmente, prevede tre fasi: anagen, catagen, telogen. L'alopecia farmaco-indotta può portare principalmente a due disturbi del ciclo di crescita (7-8): l'anagen effluvium compare rapidamente in media dopo 10 giorni dall'assunzione del farmaco. Quest'ultimo blocca i processi metabolici dei capelli in fase anagen (di crescita), impedendone la maturazione. L'esempio classico, e anche più drammatico, di alopecia iatrogena di tipo anagen è senz'altro quella causata da una terapia antitumorale radiante o da farmaci citostatici (7-8). Il telogen effluvium è la forma più comune di perdita di capelli farmaco-indotta, e di solito appare entro 2-4 mesi dall'assunzione del farmaco, manifestandosi come una caduta massiva. Questa condizione fa sì che i follicoli entrino nella loro fase di riposo (telogen), determinando un distacco anticipato del capello (90-100 giorni) (7-8). L'alopecia è un effetto collaterale che può essere associato a molti farmaci di comune prescrizione (es., agenti antimetabolici chemioterapici, anticoagulanti, retinoidi, contraccettivi orali, ACE-inibitori, beta-bloccanti, litio, farmaci antitiroidei, anticonvulsivanti, eccesso di vitamina A, gli anticoagulanti orali tra cui warfarin, eparina) (2-3).

Le segnalazioni di alopecia legate all'uso di anticoagulanti risalgono agli anni '50, con incidenze del 54-66% per l'eparina e del 30-40% per il warfarin (9). Negli ultimi anni gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) hanno fornito per la prima volta un'alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K, trovando un'indicazione più ampia e specifica nel trattamento di pazienti con fibrillazione atriale e nel trattamento e nella prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda. Nonostante, nei diversi studi condotti, i DOACs abbiano mostrato un profilo di non inferiorità rispetto al warfarin nella prevenzione dell'ictus in caso di fibrillazione atriale non valvolare, sono ancora da implementare le informazioni circa l'associazione causale tra DOACs e l'alopecia (4-6).

## **RISULTATI**

A tale scopo è stato condotto uno studio con Vigibase, il database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci in tutto il mondo. Sono stati selezionati all'interno del database segnalazioni ricevute fino al 2 maggio 2018 di pazienti in trattamento con DOACs nei quali sono stati evidenziati fenomeni di alopecia. Durante il periodo di studio sono state raccolti in totale 1316 reports di cui 774 erano segnalazioni di sospetta alopecia in pazienti che assumevano rivaroxaban, 290 riguardavano l'uso di apixaban, 235 di dabigatran e 17 di edoxaban, con una frequenza maggiore nel sesso femminile (80%) con un'età media di 65 anni. Nei rapporti analizzati, i farmaci più frequentemente co-somministrati ai DOACs erano: omeprazolo, furosemide, acido acetilsalicilico, levotiroxina sodica e digossina. Solo per l'omeprazolo, l'alopecia è indicata come possibile effetto collaterale. Complessivamente il 79.2% dei casi è stato segnalato come non grave, il 19.8% è risultato grave e solo per l'1% dei casi la gravità dell'evento non era specificata. Su un totale di 260 reports valutati come gravi nel 68.8% (167) sono stati riferiti oltre all'alopecia altri effetti collaterali, quali: dispnea, artralgia, astenia, affaticamento, vertigini ed epistassi. Solo in 77 reports come ADR è stata riportato esclusivamente l'alopecia. In 243 segnalazioni è stato possibile calcolare l'intervallo di tempo tra la data di somministrazione e la comparsa della reazione avversa (in media 28 giorni). *Nel complesso, gli studi analizzati indicherebbero una possibile associazione tra DOACs e alopecia, tuttavia sono sicuramente necessari studi più ampi per valutarne l'effettivo rischio specifico. Gli studi futuri dovranno considerare i diversi possibili fattori di confondimento, come terapie concomitanti, condizioni predisponenti e altri fattori di rischio.*

## **Bibliografia**

1. B.M. Piraccini, M. Iorizzo, G.Rech, A. Tosti “Drug-Induced Hair Disorders” *CurrentDrug Safety*, 2006, 1, 301-305
2. S.R. Thomson, V. Mamulpet, S. Adiga “Sodium Valproate Induced Alopecia: A Case Series” *J Clin Diagn Res*. 2017 Sep; 11(9): FR01–FR02. doi:
3. J.E. Jelinek “Cutaneous Side Effects of Oral Contraceptives” *Arch Dermatol*.1970;101(2):181-186. doi:10.1001/archderm.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
7. F. Rajabi, L.A. Drake, M.M. Senna, N. Rezaei “Alopecia areata: a review of disease pathogenesis” *Br J Dermatol*. 2018 May 23. doi: 10.1111/bjd.16808.
8. M.M. Watras, JP Patel, R. Arya. “Traditional anticoagulants and hair loss: a role for direct oral anticoagulants? a review of the literature. *Drugs- Real World Outcomes*. 2016;3:1–6
9. A.C. Weyand, J.A. Shavit “Agent specific effects of anticoagulant induced alopecia” *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1:90–92.
10. Jenneke L., M. Peters, Anne C. Esselink. Initial Anticoagulation in Patients With Pulmonary Embolism: Thrombolysis, Unfractionated Heparin, LMWH, Fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;83(11):2356-2366.