

Simvastatina – C10AA01

Ipolipemizzante: statina, agisce bloccando l'enzima HMG CoA reduttasi. Disponibile in Italia dal 1990.

Revisione di segnalazioni di casi

- Edison e Muenke (2004): revisione di 70 segnalazioni spontanee di nati esposti in gravidanza a statine riferiti alla FDA, alla ditta produttrice o reperiti in letteratura (Ghidini et al 1992, Rosa 1994, Hayes et al 1995, Lemoine 2001). In totale 47 nati senza difetti congeniti, 23 nati con difetti congeniti (vedi tabella) di varia natura

Statina	Esposti	Difetto congenito
Atorvastatina	4	Assenza avambraccio sinistro; PS; atresia esofagea + fistola tracheoesofagea (fratello con lo stesso difetto); SB + anomalia arto sup dx non specificata.
Simvastatina	10	VACTERL; ipoplasia della fibula e tibia destra, agenesia di un osso del tarso del piede destro; 2 nati con labioschisi; atresia duodenale; polidattilia; ipospadia; stenosi pieloureterale; piede torto; malf. multiple non specificate (IVG)
Cerivastatina	1	oloprosencefalia (IVG)
Lovastatina	8	VATER; idrocefalo; oloprosencefalia + dif cardiovascolare; DTN + idrocefalo; grave difetto non specificato; microtia; dif cardiovascolare;

Studi di coorte prospettici senza controlli

- Manson et al (1996), Ditta produttrice registro di segnalazioni volontarie: 126 esposizioni. 40 IVG, 13 (15.1%) aborti spontanei, 1 (1.2%) morti fetali e/o natimorti, 3 (3.5%) esiti negativi in prematuri (dotto arterioso pervio; distress respiratorio; idrocele bilaterale e iperbilirubinemia), 64 (74.4%) nati sani, 5 nati con difetti congeniti (labiopalatoschisi; piede torto; malformazioni multiple in un gemello; trisomia 18; polidattilia; ipospadia). Non possono essere attribuite al farmaco la polidattilia e l'ipospadia perché l'esposizione non è avvenuta nel periodo critico; ugualmente non attribuibile al farmaco è la trisomia 18. Tutte le incidenze indicate vanno valutate con cautela trattandosi di segnalazioni volontarie non sistematiche.
- Freyssinges e Ducrocq (1996), Ditta farmaceutica: ri-analisi del materiale pubblicato da Manson et al (1996) senza aggiungere alcuna informazione ulteriore.
- Pollack et al (2005), Ditta produttrice registro di segnalazioni volontarie ed effetti avversi da clinical trias e studi postmarketing: si tratta di un ampliamento del lavoro di Manson et al (1996): 255 esposizioni prospettive a statine (191 a simvastatina e 34 a lovastatina) esitate in 49 IVG, 18 aborti spontanei, 4 morti fetali (1 feto con trisomia 18 esposto a simvastatina), 154 nati vivi (125 esposti a simvastatina e 29 a lovastatina) di cui 5, tutti esposti a simvastatina con difetti congeniti (polidattilia postassiale, ipospadia, atresia duodenale, labioschisi, trasposizione cromosomica bilanciata). Sono riportate anche 91 esposizioni retrospettive (53 a simvastatina e 38 a lovastatina). In 13 feti/nati (12 esposti nel 1° trimestre ed 1 in periodo sconosciuto) sono stati osservati difetti congeniti, ma senza un pattern malformativo specifico.

Scheda tecnica: "il farmaco è controindicato durante la gravidanza. Il farmaco deve essere somministrato in donne in età fertile solo quando l'eventualità di un concepimento è altamente improbabile. Se la paziente entra in gravidanza mentre è in terapia con il farmaco, questo deve essere immediatamente sospeso e la paziente informata del rischio potenziale per il feto. ... Alle massime dosi tollerate sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali e non ha avuto effetti sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo neonatale. Tuttavia, altri inibitori correlati dell'HMG-CoA reduttasi, inclusa la forma acida aperta della simvastatina (L-654,969) hanno prodotto malformazioni scheletriche, correlate al trattamento, nel feto e la produzione di queste malformazioni è stata direttamente associata al meccanismo di azione biochimico di questi inibitori dell'HMG-CoA reduttasi".

Conclusioni: In letteratura studi specifici sull'uso delle varie sostanze appartenenti alla classe terapeutica delle statine nella gravidanza umana non sono disponibili o sono limitati. Gli inibitori della HMG CoA reduttasi sono controindicati in gravidanza, perché il colesterolo e i prodotti della sua biosintesi sono fondamentali per la formazione delle membrane cellulari e di conseguenza per lo sviluppo fetale, ed un loro decremento può non essere esente da rischi. L'Australian Drug Evaluation Committee, dopo la revisione di Edison e Muenke (2004), ha modificato la classificazione di rischio riproduttivo delle statine passandola dalla classe C alla

classe D (ADEC 2005). In caso di esposizione accidentale a simvastatina nel 1° trimestre sarà utile effettuare ecografia presso un centro di secondo livello.

Bibliografia

- 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;131:287-298.
- Freyssinges C, Ducrocq MB. Simvastatin and pregnancy. *Therapie* 1996;51:537-542.
- Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod-Toxicol* 1996;10:439-446.
- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, et al. Pregnancy outcome after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res (Part A)* 2005;73:888-896.

Aggiornato
Novembre 2005
Edison RJ, Muenke M 2004
Pollack et al 2005