

# DOACs IN GRAVIDANZA: NUOVI SEGNALI DA VIGIBASE

*A cura della Dott.ssa Antonia Manti*

Attualmente, le eparine a basso peso molecolare rappresentano il **gold standard** per la profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza, anche se, l'eparina non frazionata e gli antagonisti della vitamina K a basso dosaggio possono rappresentare valide alternative terapeutiche. Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) non sono raccomandati in gravidanza (1,2). Tuttavia, recentemente, in letteratura si è discusso se i DOACs possano rappresentare una valida classe di farmaci nell'armamentario terapeutico della profilassi della trombosi in gravidanza (3). Da un punto di vista clinico, i DOACs hanno dei vantaggi intrinseci per le donne in gravidanza rispetto agli antagonisti della vitamina K, come il rapido annullamento degli effetti anticoagulanti in caso di parto prematuro e la sospensione dell'assunzione prima del parto più breve (3,4). Inoltre, dal punto di vista della sicurezza dei farmaci, recenti evidenze suggeriscono che potrebbero non avere la stessa incidenza di embriotossicità degli antagonisti della vitamina K (5). A questo proposito, va sottolineato che ci sono pochi dati sul rapporto rischio/beneficio associato al DOAC per la madre e il feto (1,2). Ad oggi, non sono stati riportati studi per valutare la sicurezza dei DOACs in gravidanza e le attuali preoccupazioni si basano sull'osservazione che tali farmaci possono attraversare la placenta e causare tossicità fetale (2).

## METODI

Sono state analizzate tutte le reazioni avverse ai DOACs presenti in VigiBase, il più grande database di raccolta di reazioni avverse ai farmaci (ADRs) nel mondo (7). Per ogni singolo report sono state riportate le caratteristiche demografiche e cliniche, il trattamento farmacologico in corso e pregresso (incluso il dosaggio, la via di somministrazione, le date di inizio/fine terapia, l'indicazione di utilizzo, dechallenge e rechallenge), infine le comorbidità. Per valutare il rischio di teratogenesi o aborto in associazione ai DOACs, sono stati analizzati 764 report. Per ogni singolo caso è stata valutata la plausibilità temporale tra evento e farmaco, il ruolo delle comorbidità e dei farmaci concomitanti sugli effetti avversi segnalati comprese potenziali interazioni farmaco-farmaco. Per tutti gli eventi avversi è stata eseguita un'analisi utilizzando il Reporting Odds Ratio (ROR) che è un dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori. Inoltre, è stata fatta un'analisi caso/non caso, ovvero un'analisi di disproporzionalità in cui vengono utilizzati farmaci selezionati come comparatori. Come comparatore è stato utilizzato warfarin in quanto ha uno spettro di indicazione di utilizzo che si sovrappone ai DOAC, è un noto teratogeno (13) e, come i DOACs, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attualmente non è raccomandato in gravidanza.

**RISULTATI**

Nel periodo di studio, 60 (7.8%) su 764 casi esaminati hanno soddisfatto i criteri di inclusione. La maggior parte dei casi proveniva dalla Germania (N = 35; 58.3%), mentre una bassa frequenza di segnalazioni è stata osservata per il Regno Unito (N = 5; 8.3%), Stati Uniti (N = 4; 6.7%), Francia (N = 3; 5.0%), Svizzera, Svezia, Austria, Ungheria (per ciascuno N = 2; 3.3%), Norvegia, Portogallo, Irlanda, Turchia e Nuova Zelanda (per ciascuno N = 1; 1.7%). In totale, 46 (76.7%) su 60 casi sono stati segnalati attraverso sistemi di segnalazione spontanea. Complessivamente, 39 (65.0%) su 60 casi sono stati riportati dai medici, 15 (25.0%) sono stati inviati da altri operatori sanitari e solo sei (10.0%) dai pazienti. I DOAC sono stati prescritti nel 21.7% (13 casi) per tromboembolia venosa o embolia polmonare nel 20% (12 casi). In 26 casi (43.3%) non è stata confermata la correlazione con l'assunzione dei DOACs ma è stata identificata una altra causa. Sono stati identificati 42 casi di aborto, di cui 18 (42.8%) probabilmente dovuti ad altre cause. Inoltre, sono stati registrati 8 casi di anomalie congenite e 6 casi di ridotta crescita fetale e basso peso alla nascita (Tabella 1).

DOAC	Numero di casi senza cause alternative per l'evento avverso	Numero di casi con cause alternative per l'evento avverso	Totale
<b>Apixaban</b>			
<b>Aborto indotto</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
Interruzione della gravidanza	1	0	1
Spina bifida	0	1	1
Dismorfismo	0	1	1
Malformazioni facciali NOS	0	1	1
Anomalia congenita del cuore non specificata	0	1	1
Idronefrosi congenita	0	1	1
<b>Aborto spontaneo</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
Ritardo della crescita fetale	0	1	1
Displasia scheletrica	0	1	1
Displasia epifisaria multipla	0	1	1
Restrizione della crescita fetale	0	1	1
Sindrome da distress respiratorio neonatale	0	1	1
Malformazione scheletrica	0	1	1
Anomalia muscoloscheletrica congenita	0	1	1
Bambino prematuro	0	1	1
Condrodistrofia	0	1	1
Brachidattilia	0	1	1
Evacuazione uterina	1	0	1
Aborto	1	0	1
Aborto precoce	1	0	1
Basso peso del bambino alla nascita	1	0	1
<b>Dabigatran</b>			
Aborto Spontaneo	0	1	1
Aborto indotto	1	0	1
<b>Edoxaban</b>			
Aborto spontaneo	1	0	1

<b>Rivaroxaban</b>			
<b>Ritardo di crescita intrauterino / Bambino con basso peso alla nascita</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>Aborto spontaneo</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>23</b>
Aborto	1	0	1
Battito cardiaco fetale assente	1	0	1
Anomalia congenita degli arti	1	0	1
Morte fetale	1	0	1
Decelerazione della frequenza cardiaca fetale	1	0	1
Rischio di aborto	0	1	1
Dismorfismo facciale	1	0	1
Deficit di liquido amniotico	0	1	1
Ipoplasia ventricolare	0	1	1
Aborto (non specificato)	0	1	1
Cisti cerebrale congenita	1	0	1
Anomalia congenita NOS	0	1	1
Difetto del setto cardiaco congenito	0	1	1
Malattia cardiaca congenita	0	1	1
Anomalia cardiovascolare congenita	0	1	1
Aborto precoce	0	1	1
Sanguinamento post-aborto	0	1	1
Aborto indotto	0	1	1
Nascita prematura	1	0	1

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI INCLUSI NELL'ANALISI RELATIVI AL FARMACO

### **Analisi della disproporzionalità**

Nell'analisi di disproporzionalità, quando sono stati considerati casi con e senza cause alternative per l'evento avverso, rivaroxaban (ROR 2.70, IC 95% 1.79-4.07) e apixaban (ROR 6.76, IC 95% 2.99-15.25) hanno avuto una maggiore probabilità di provocare aborto spontaneo rispetto ad altri eventi avversi e in comparazione a tutti gli altri farmaci. Tuttavia, quando l'analisi è stata limitata a casi senza fattori di confondimento, rivaroxaban non ha mostrato una stima statisticamente significativa (ROR 1.05, IC 95% 0.54-2.02). Allo stesso modo, rivaroxaban non ha mostrato un ROR statisticamente significativo per l'aborto spontaneo rispetto al warfarin (ROR 0.79, 95% CI 0.47-1.32). Risultati simili sono stati osservati quando l'analisi è stata limitata solo ai casi senza segnalazioni di cause alternative di aborto spontaneo (ROR 0.86, 95% CI 0.37-1.99). Per l'associazione apixaban e aborto spontaneo, non è stato osservato ROR statisticamente significativo se confrontato con warfarin (ROR 1.97, IC 95% 0.82-4.72) e ROR statisticamente significativo rispetto a rivaroxaban (ROR 2.59; IC 95% 1.01-6.23). Quando sono stati considerati solo casi senza fattori di confondimento, apixaban ha mostrato un ROR statisticamente significativo per l'aborto spontaneo rispetto al warfarin (ROR 5.55, 95% CI 2.11-14.63) o rivaroxaban (ROR 6.45, IC 95% 2.27-18.35). Per l'aborto indotto, è stato riscontrato un'aumentata probabilità di segnalare questo evento avverso rispetto ad altri eventi avversi per apixaban rispetto a tutti gli altri farmaci e al warfarin.

## **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

Questo è il primo studio che mostra che per quasi la metà dei casi che descrivono eventi avversi indotti dal DOAC esistono altri fattori che potrebbero potenzialmente spiegare l'evento avverso. Nonostante questo studio abbia dei limiti, tuttavia apre una nuova strada nella comunità scientifica in virtù delle recenti raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla terapia anticoagulante durante la gravidanza (1) che dichiara che fino ad oggi non sono disponibili studi adeguatamente controllati per i DOAC. Ad oggi, lo studio condotto da Beyer-Westendorf et al. (5), sembra suggerire un potenziale effetto teratogeno dei DOAC, e in particolare per rivaroxaban. Risultati simili sono stati trovati da Lameijer et al. (13). I risultati di questo studio non lo confermano, ma al contrario, suggeriscono che rivaroxaban non è associato ad una segnalazione sproporzionata di aborto spontaneo. Uno studio recente ha rilevato che apixaban può facilmente attraversare la placenta e, allo stato stazionario, le concentrazioni fetali possono variare dal 35 al 90% della concentrazione della madre con potenziali effetti fetali diretti (15). Considerata la discrepanza tra i risultati del presente studio e quelli di Beyer-Westendorf et al. (5), non esistono sufficienti evidenze sul profilo di sicurezza dei DOAC in gravidanza e, pertanto, non è possibile fornire una risposta chiara per il loro profilo di rischio-beneficio. La maggior parte delle prove disponibili è stata ottenuta da studi osservazionali o estrapolazioni da coorti non in gravidanza per lo più di piccole dimensioni (1) e mancano informazioni sulle comorbidità e la co-somministrazione di farmaci prima o durante la gravidanza che possono essere fattori confondenti. Anche se i DOACs non sono raccomandati in gravidanza, le donne in trattamento con questi farmaci potrebbero non essere a conoscenza della gravidanza e il feto potrebbe essere inconsapevolmente esposto durante il primo periodo embrionale. Tuttavia, i risultati di questo studio dovrebbero essere considerati in virtù di una serie di limitazioni e non consentono di trarre conclusioni che possano essere applicate direttamente nella pratica clinica, le raccomandazioni potrebbero essere fornite solo quando studi adeguati e controllati forniranno le prove necessarie e certe derivanti da una collaborazione internazionale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Regitz-Zagrosek, V. et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 39,3165–3241 (2018);
- 2) Bates, S. M. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2, 3317–3359 (2018);
- 3) Godin, R. & Tanguay, M.-C. The Anticoagulation Conundrum of Mechanical Heart Valves in Pregnancy: Should DOACs Be Considered? *Journal of the American College of Cardiology* 70, 3073–3074 (2017);
- 4) Steinberg, Z. L. & Krieger, E. V. Reply: The Anticoagulation Conundrum of Mechanical Heart Valves in Pregnancy: Should DOACs Be Considered? *Journal of the American College of Cardiology* 70, 3074–3075 (2017);
- 5) Beyer-Westendorf, J. et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb. Haemost.* 116, 651–658 (2016);
- 6) Mascolo, A. et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol. Res.* 123 (2017);
- 7) Olsson, S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf.* 19, 1–10 (1998);
- 8) Sessa, M. et al. Pillars and Pitfalls of the New Pharmacovigilance Legislation: Consequences for the Identification of Adverse Drug Reactions Deriving From Abuse, Misuse, Overdose, Occupational Exposure, and Medication Errors. *Front. Pharmacol.* 9, 611 (2018);
- 9) Sessa M, Mascolo A, Callréus T, Capuano A, Rossi F, Andersen M. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase(®). *Sci Rep.* 2019 May 10;9(1):7236;
- 10) Candore, G. et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 38, 577–587 (2015);
- 11) Wisniewski, A. F. Z. et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 39, 469–490 (2016);
- 12) Finkelstein, Y. et al. Motherisk rounds. Warfarin embryopathy following low-dose maternal exposure. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 27, 702–706 (2005);
- 13) Lameijer, H., Aalberts, J. J. J., van Veldhuisen, D. J., Meijer, K. & Pieper, P. G. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb. Res.* 169, 123–127 (2018);
- 14) Garcia-Enguidanos, A., Calle, M. E., Valero, J., Luna, S. & Dominguez-Rojas, V. Risk factors in miscarriage: a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 102, 111–119 (2002);
- 15) Bapat, P. et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J. Thromb. Haemost.* 14,1436–1441 (2016).