

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

IN GRAVIDANZA

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

INTRODUZIONE

Le eparine a basso peso molecolare sono impiegate nella profilassi del tromboembolismo venoso durante la gravidanza. L'eparina non frazionata e gli antagonisti della vitamina K a basso dosaggio costituiscono delle strategie terapeutiche alternative. Al contrario, gli Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta (DOACs) sono controindicati in gravidanza (1, 2). Le attuali preoccupazioni si basano sull'osservazione che i DOACs possono attraversare la placenta, raggiungere il feto e causare tossicità riproduttiva (2). Tuttavia, i DOACs, se assunti dalle donne in gravidanza, possono presentare alcuni vantaggi rispetto agli antagonisti della vitamina K, come la possibilità di sospensione in caso di parto prematuro, la rapida interruzione *ante-partum* data la breve emivita (3, 4) o il minore potenziale di embriotossicità (5). Pertanto, la carenza di conoscenze tali da stabilire la possibilità di impiego dei DOACs nella profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza ha spinto a condurre uno studio, in cui sono stati analizzati i casi di eventi avversi inclusi nello Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Query (SMQ) "Pregnancy and neonatal topics" e per i quali i DOACs sono stati indicati come farmaci sospetti/interagenti in gravidanza. Inoltre, è stata valutata l'eventuale disproporzione tra gli eventi avversi riguardanti questi farmaci e quelli relativi ad altre classi di farmaci o al warfarin.

METODI

Il presente studio è stato condotto impiegando il database dell'OMS, VigiBase. Sono state prese in esame le segnalazioni, effettuate dal 1 gennaio 1967 al 13 luglio 2017, di DOACs/warfarin per i quali, data una correlazione plausibile temporale e biologica, è stato riportato almeno un evento avverso compreso nel MedDRA SMQ "Pregnancy and neonatal topics". Per ogni caso sono state prese in considerazione le caratteristiche demografiche, cliniche, amministrative, la tipologia di trattamento farmacologico in corso e passato (compreso il regime di dosaggio, la via di somministrazione, la data di inizio e di fine terapia, l'indicazione d'uso, la dechallenge e la rechallenge), la presenza di comorbidità, i farmaci in co-somministrazione, le interazioni farmacologiche, gli eventi avversi e i loro esiti. La valutazione dei casi è stata svolta in tre fasi. Nella prima fase, è stata valutata la plausibilità temporale e biologica tra l'esposizione al farmaco e l'evento segnalato. Sono state valutate le caratteristiche cliniche e demografiche dei singoli casi,

il periodo di trattamento e la data dell'evento. Inoltre, sono stati presi in esame solo i DOACs che assunti durante la gravidanza hanno raggiunto il feto attraverso la via transplacentare. Nella seconda fase, è stato valutato il ruolo delle comorbidità sugli eventi avversi segnalati, tenendo conto di un parere medico e di quanto riportato dalla letteratura scientifica. Nella terza fase, sono state considerate le interazioni farmacologiche in gravidanza o in grado di produrre un effetto teratogeno, tenendo presente la data di inizio e la data di sospensione dei farmaci. Tali interazioni sono state analizzate utilizzando il software Micromedex® (6), mentre per valutare il profilo teratogeno dei farmaci è stata impiegata la FDA Pregnancy Categories list (7). Successivamente, sono state condotte sulla popolazione in età fertile (tra i 14 e i 40 anni di età) le analisi di disproporzionalità tra gli eventi avversi riguardanti i DOACs e gli eventi che hanno interessato il warfarin o altre classi di farmaci, usati in comparazione. Inoltre, è stata eseguita un'analisi di sensibilità, riferita al periodo 2009-2017, impiegando un numero più ristretto di dati. Per l'analisi statistica delle coppie farmaco-evento è stato utilizzato un Reporting Odds Ratio (ROR) ≥ 1 con un intervallo di confidenza (CI) al 95% e un numero di casi ≥ 311 (8).

SICUREZZA

Sessanta (7,8%) casi su 764 hanno soddisfatto i criteri di studio. I casi sono stati analizzati e raggruppati nella Tabella 1.

Tabella 1. Case report sulla sicurezza dei DOACs in gravidanza estratti dal database VigiBase (9).

| | Tot= 60 casi |
|--|---------------------|
| • Segnalazioni spontanee | N=46 (76.7%) |
| • Casi confermati/segnalati dai medici | N=39 (65%) |
| • Casi inviati da altri operatori sanitari | N=15 (25%) |
| • Casi inviati dai consumatori | N=6 (10%) |

Dal 2009 al 2017 è stato registrato un incremento dei casi di eventi avversi presenti nel MedDRA SMQ "Pregnancy and neonatal topics" e riportati nella Tabella 2.

Tabella 2. Case report suddivisi per Paese (9).

| PAESE | CASI (Tot=60) |
|--------------|----------------------|
| Germania | N= 35 (58.3%) |
| Regno Unito | N= 5 (8.3%) |
| USA | N=4 (6.7%) |

| | |
|---|------------|
| Francia | N=3 (5%) |
| Svizzera, Svezia, Austria, Ungheria | N=2 (3.3%) |
| Norvegia, Portogallo, Irlanda, Turchia, Nuova Zelanda | N=1 (1.7%) |

Le principali indicazioni d'uso dei DOACs nei casi selezionati sono state la tromboembolia venosa (N=13, 21.7%) e l'embolia polmonare (N=12, 20%). Gli eventi avversi osservati in gravidanza sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Effetti teratogeni indotti dai DOACs in gravidanza (9)

| EVENTO AVVERSO | N° casi |
|--------------------------------------|---|
| • Aborto | N=42 (di cui il 43.3% per causa alternativa*) |
| • Anomalia congenita | N=8 |
| • Bambino di basso peso alla nascita | N=6 (di cui il 62.5% per causa alternativa*) |
| • Restrizione della crescita fetale | N=6 (di cui 33.3% per causa alternativa*) |

*Le cause alternative determinanti un potenziale effetto teratogeno comprendevano l'età della madre (11 casi; 18,3%) e la concomitante esposizione ad altri farmaci (18 casi; 30%) o la presenza di comorbidità (3 casi; 5%).

Inoltre, in 14 (23.3%) casi sono state riscontrate possibili interazioni tra farmaci. Nell'analisi di disproporzionalità (Tabella 4) è emerso che apixaban e rivaroxaban sono associati ad un maggiore rischio di aborto spontaneo rispetto ad altri eventi avversi e a tutti gli altri farmaci. Tuttavia, escludendo i casi confondenti (eventi avversi per cause alternative) rivaroxaban non è correlato ad un rischio significativo di aborto spontaneo rispetto ad altri farmaci o al warfarin. Al contrario, tra i casi di eventi avversi non dovuti a cause alternative, è stata evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra apixaban e il rischio di aborto spontaneo rispetto al rivaroxaban e al warfarin, che non si osserva considerando tutti i casi. È stata altresì rilevata una maggiore probabilità di segnalazione di aborto indotto associata all'uso di apixaban rispetto al warfarin e ad altri farmaci.

Tabella 4. Analisi di disproporzionalità tra gli eventi avversi riguardanti i DOACs e altre classi di farmaci/warfarin (9).

| VARIABILE | REPORTING ODDS RATIO (ROR) | 95% CI basso | 95% CI alto | RISULTATO |
|--------------------------------|----------------------------|--------------|-------------|---|
| Rivaroxaban vs Tutti i farmaci | 1.05 | 0.54 | 2.02 | Aborto spontaneo - casi senza cause alternative |
| Rivaroxaban vs Tutti i farmaci | 2.70 | 1.79 | 4.07 | Aborto spontaneo - tutti i casi |

| | | | | |
|--------------------------------|-------|------|-------|--|
| Rivaroxaban vs Warfarin | 0.86 | 0.37 | 1.99 | Aborto spontaneo - casi senza cause alternative |
| Rivaroxaban vs Warfarin | 0.79 | 0.47 | 1.32 | Aborto spontaneo – tutti i casi |
| Rivaroxaban vs Tutti i farmaci | 2.22 | 0.83 | 5.92 | Ritardo della crescita intrauterina – casi senza cause alternative |
| Rivaroxaban vs Tutti i farmaci | 2.77 | 1.15 | 6.68 | Ritardo della crescita intrauterina – tutti i casi |
| Rivaroxaban vs Warfarin | 1.68 | 0.45 | 6.25 | Ritardo della crescita intrauterina – tutti i casi |
| Apixaban vs Tutti i farmaci | 6.76 | 2.99 | 15.25 | Aborto spontaneo – tutti i casi senza cause alternative |
| Apixaban vs Warfarin | 1.97 | 0.82 | 4.72 | Aborto spontaneo – tutti i casi |
| Apixaban vs Warfarin | 5.55 | 2.11 | 14.63 | Aborto spontaneo - i casi senza cause alternative |
| Apixaban vs Tutti i farmaci | 20.87 | 8.57 | 50.82 | Aborto indotto - tutti i casi senza cause alternative |
| Apixaban vs Warfarin | 5.86 | 2.01 | 17.06 | Aborto indotto - tutti i casi |
| Apixaban vs Rivaroxaban | 6.45 | 2.27 | 18.35 | Aborto spontaneo - i casi senza cause alternative |
| Apixaban vs Rivaroxaban | 2.50 | 1.01 | 6.23 | Aborto spontaneo – tutti i casi |

I risultati relativi a rivaroxaban sono in contrasto con lo studio condotto da Beyer-Westendorf et al. (5), che tuttavia sembra tenere in considerazione variabili confondenti nel verificarsi dell'aborto spontaneo. Riguardo ad apixaban, uno studio recente ha riportato che tale farmaco è in grado di attraversare facilmente la placenta e di raggiungere, allo stato stazionario, una concentrazione fetale variabile pari al 35-90% della concentrazione materna, esercitando così potenziali effetti diretti sul feto (10). I risultati dell'analisi di sensibilità relativa al periodo 2009-2017 sono coerenti con quelli ottenuti nell'analisi principale.

In conclusione, la maggior parte dei casi in cui vengono segnalati eventi teratogeni indotti dai DOACs, elencati in MedDRA SMQ "Pregnancy and neonatal topics", risentono di cause alternative, non attribuibili all'anticoagulante, tuttavia, quando i casi con cause alternative vengono omessi, si osserva con apixaban un aumento delle segnalazioni di aborto spontaneo o indotto rispetto a tutti gli altri farmaci, al warfarin e al rivaroxaban.

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. Patel, R. I. & Beckett, R. D. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J. Med. Libr. Assoc.* 104, 290–295 (2016).
7. Pernia, S. & DeMaagd, G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *Pharm. Ther.* 41, 713–715 (2016).
8. Wisniewski, A. F. Z. et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 39, 469–490 (2016).
9. Sessa, M. et al. Direct-acting oral anticoagulants (DoACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep* 10, 9(1):7236 (2019).
10. Bapat, P. et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J. Thromb. Haemost.* 14, 1436–1441 (2016).