

SEGNALAZIONI SPONTANEE DI EVENTI AVVERSI

Marco Tuccori, Irma Convertino, Sara Ferraro, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità della Toscana
Alessandra Bettiol, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

DOMANDA

Qual è il profilo di segnalazione spontanea dei nuovi anticoagulanti orali e come è cambiato nel tempo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il presente rapporto è redatto allo scopo di mostrare i dati di sicurezza di impiego dei NAO, valutati sulla base della segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci, a partire dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio fino al 31/12/2017. L'analisi ha valutato le informazioni disponibili relative ai seguenti farmaci: dabigatran (autorizzato per la prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio nel giugno 2013, GU n.127); rivaroxaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio e per il trattamento della trombosi venosa profonda nell'agosto 2013, GU n. 202); apixaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio nel dicembre 2013, GU n.297); edoxaban (autorizzato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio nel giugno 2015, GU n.43 febbraio 2016).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Attraverso la piattaforma Vigisegn* è stato possibile estrarre i dati di segnalazione spontanea relativi ai NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) per la Regione Toscana. In particolare, l'applicativo Vigisegn è stato interrogato mediante query specifiche, permettendo l'estrapolazione del numero di eventi, corrispondenti alla codifica MedDRA livello Preferred Term (PT).

Sono state quindi raccolte, in un primo momento, tutte le ADR correlate a ogni specifico anticoagulante, con ruolo di farmaco sospetto, così da poter individuare gli eventi maggiormente segnalati. A seguito, per ogni farmaco sono state estratte esclusivamente le ADR gravi e gli eventi di morte ad esse associate.

In base a quanto riportato in letteratura [1], è stato effettuato un focus sulla distribuzione degli eventi di sanguinamento.

Fra le reazioni avverse riportate per i NAO, in relazione al tipo di sanguinamento sono stati presi in considerazione i seguenti PT.

- Sanguinamenti generali: epistassi, anemia emorragica, cistite emorragica, ematuria, emorragia, emorragia arteriosa, emorragia da ulcera, emorragia della congiuntiva, emorragia delle vie urinarie, emorragia dell'occhio, emorragia dell'orecchio, emorragia genitale, emorragia interna, emorragia muscolare, emorragia pericardica, emorragia post-procedurale, emorragia retinica, emorragia sottocutanea, emorragia vaginale, emorragia venosa, emorragia vitreale, emottisi, menometrorragia, menorragia, metrorragia, Sanguinamento di vena varicosa, shock emorragico.
- Sanguinamenti gastrointestinali: diarrea emorragica, dolore addominale superiore, ematemesi, ematochezia, ematoma intra-addominale, emorragia dalla bocca, emorragia del labbro, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia della lingua, emorragia della parete addominale, emorragia delle emorroidi, emorragia dell'intestino tenue, emorragia di ulcera esofagea, emorragia di ulcera peptica, emorragia di varici esofagee, emorragia gastrica, emorragia gastroduodenale, emorragia gastrointestinale, emorragia intestinale, emorragia pancreatica, emorragia peritoneale, emorragia rettale, enterocolite emorragica, gastrite emorragica, melena, sangue occulto positivo, sanguinamento gengivale.
- Sanguinamenti intracranici: emorragia cerebellare, emorragia cerebrale, emorragia intracranica, emorragia subaracnoidea, emorragia subdurale, emorragia talamica, ictus emorragico.

I dati estratti sono stati correlati alla data di inserimento della segnalazione in modo da valutare l'andamento nel tempo delle reazioni avverse ai NAO.

*I dati estratti da Vigisegn potrebbero non essere esattamente allineati con altre banche dati.

ADR rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana

La **Tabella 1** riporta le prime 10 ADR estratte dalla piattaforma per ogni anticoagulante. I dati mostrano una prevalenza di eventi di sanguinamento riscontrata per tutti i farmaci della classe.

In particolare, considerando il dato generale, i primi tre eventi maggiormente segnalati sono epistassi, anemia ed ematuria.

Tabella 1

Prime 10 ADR rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana: dettaglio farmaci e dato generale

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

DABIGATRAN (n)	RIVAROXABAN (n)	APIXABAN (n)	EDOxabAN (n)	NAO (n)
Dolore addominale superiore (55)	Epistassi (87)	Epistassi (39)	Epistassi (6)	Epistassi (167)
Emorragia rettale (47)	Anemia (35)	Emorragia rettale (20)	Anemia (4)	Anemia (84)
Epistassi (35)	Ematuria (34)	Ematuria (19)	Emorragia rettale (4)	Ematuria (78)
Anemia (28)	Emorragia rettale (32)	Anemia (17)	Melena (3)	Emorragia rettale (71)
Dispepsia (26)	Melena (22)	Emorragia gastrointestinale (10)	Ematuria (3)	Dolore addominale superiore (55)
Ematuria (22)	Sanguinamento gengivale (16)	Melena (10)	Emorragia (3)	Melena (55)
Melena (20)	Emorragia cerebrale (16)	Emorragia cerebrale (10)	Tachicardia (2)	Emorragia cerebrale (37)
Emorragia gastrointestinale (14)	Astenia (11)	Perdita di coscienza (6)	Arresto cardio-respiratorio (1)	Dispepsia (26)
Emorragia cerebrale (11)	Cefalea (11)	Emottisi (6)	Emorragia della congiuntiva (1)	Emorragia gastrointestinale (24)
Ematoma (11)	Emorragia della congiuntiva (9)	Ematoma (6)	Emorroidi (1)	Ematoma (17)
Totale (600)	Totale (533)	Totale (322)	Totale (57)	Totale (1.512)

ADR gravi rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la regione Toscana

La **Tabella 2** riporta le prime 10 ADR gravi estratte dalla piattaforma per ogni anti-coagulante. Anche in questo caso, i dati mostrano una prevalenza di eventi di sanguinamento riscontrata per tutti i farmaci della classe. I primi tre eventi maggiormente segnalati sono anemia, emorragia rettale e melena. Fra gli eventi gravi (788), le ADR con decesso ammontano a 61, corrispondenti a 26 casi (**Tabella 3**).

Tabella 2

Prime 10 ADR gravi rilevate in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana: dettaglio farmaci e dato generale. [*decessi]

DABIGATRAN (n)	RIVAROXABAN (n)	APIXABAN (n)	EDOXABAN (n)	NAO n)
Emorragia rettale (36; 0*)	Anemia (33; 0*)	Anemia (15; 1*)	Anemia (3; 0*)	Anemia (76; 0*)
Anemia (25; 1*)	Emorragia rettale (21; 0*)	Emorragia rettale (14; 0*)	Melena (2; 0*)	Emorragia rettale (71; 0*)
Melena (19; 1*)	Melena (20; 0*)	Emorragia cerebrale (10; 2*)	Emorragia (2; 0*)	Melena (48; 1*)
Emorragia gastrointestinale (13; 0*)	Emorragia cerebrale (15; 5*)	Emorragia gastrointestinale (9; 2*)	Arresto cardio-respiratorio (1; 1*)	Emorragia cerebrale (36; 11*)
Emorragia cerebrale (11; 4*)	Ematuria (10; 0*)	Ematuria (8; 0*)	Tachicardia (1; 0*)	Emorragia gastrointestinale (31; 2*)
Ematuria (8; 0*)	Epistassi (10; 0*)	Melena (7; 0*)	Emorragia della congiuntiva (1; 0*)	Ematuria (26; 0*)
Emorragia gastrica (6; 1*)	Emorragia gastrointestinale (8; 0*)	Epistassi (6; 0*)	Emorroidi (1; 0*)	Epistassi (16; 0*)
Emorragia (6; 2*)	Astenia (8; 1*)	Perdita di coscienza (5; 1*)	Ematemesi (1; 0*)	Emorragia (14; 2*)
Emorragia della congiuntiva (5; 0*)	Emorragia (6; 0*)	Emorragia gastrica (4; 0*)	Emorragia gastrointestinale (1; 0*)	Emorragia della congiuntiva (11; 0*)
Ematoma subdurale (5; 0*)	Emorragia della congiuntiva (5; 0*)	Ematemesi (4; 1*)	Emorragia intestinale (1; 0*)	Emorragia gastrica (10; 1*)
<i>Totale (293; 15*)</i>	<i>Totale (270; 21*)</i>	<i>Totale (192; 20*)</i>	<i>Totale (33; 5*)</i>	<i>Totale (788; 61*)</i>

Tabella 3**Dettaglio dei decessi rilevati in Vigisegn al 31/12/2017 per la regione Toscana**

Anticoagulanti	Totale ADRs Decesso (n)	Totale casi Decesso (n)
Dabigatran [marzo 2008]	15	9
Rivaroxaban [settembre 2008]	21	6
Apixaban [maggio 2011]	20	7
Edoxaban [giugno 2015]	5	4
<i>Totale</i>	<i>61</i>	<i>26</i>

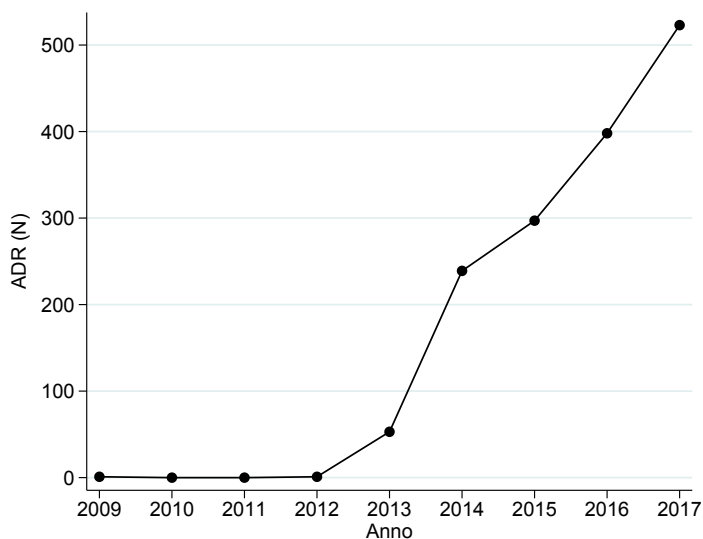
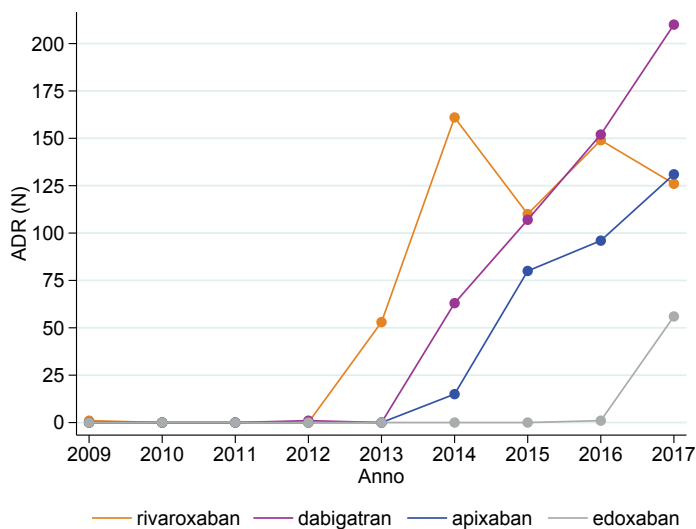
Eventi di sanguinamento rilevati in Vigisegn al 31/12/2017 per la Regione Toscana. Alcuni trial clinici mirati alla valutazione dell'utilizzo dei NAO, per la prevenzione del trombo-embolismo arterioso nella fibrillazione atriale non valvolare hanno mostrato una riduzione del tasso di mortalità per eventi avversi emorragici rispetto a Warfarin. In particolare, l'introduzione di questa categoria di farmaci dovrebbe ridurre l'incidenza di sanguinamenti in generale e in particolare di quelli intracranici nei pazienti con FA, mentre potrebbe aumentare la frequenza dei sanguinamenti gastrointestinali, probabilmente in misura diversa a seconda del farmaco utilizzato [2]. La tabella 4 riporta il numero di eventi di sanguinamento, evidenziando una minor frequenza di sanguinamenti intracranici rispetto a quelli gastrointestinali.

Tabella 4**Eventi di sanguinamento correlati ai NAO in Toscana. Fonte: Vigisegn**

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN	TOTALE
Sanguinamento generale	271	282	157	30	740
Sanguinamento gastrointestinale	173	108	58	11	350
Sanguinamento intracranico	7	18	14	1	40

Andamento del profilo di segnalazione spontanea dei NAO nel tempo

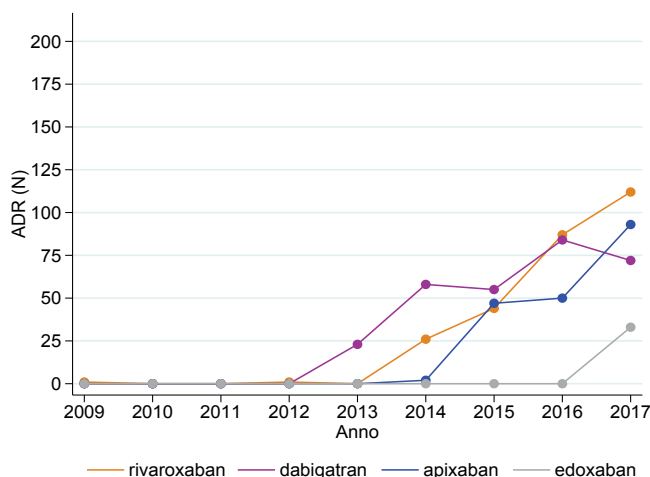
Nel periodo di tempo compreso negli anni 2009-2017 si registra per i NAO un aumento degli eventi segnalati, il dato potrebbe essere riconducibile ad un incremento dell'utilizzo dei farmaci stessi (**Figure 1 e 2**). Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban sono stati, infatti, autorizzati all'immissione in commercio rispettivamente negli anni 2008, 2008, 2011 e 2015 e questo potrebbe causare una maggiore attenzione alla segnalazione spontanea o, più in generale, al profilo di sicurezza del farmaco.

Figura 1**Distribuzione negli anni delle reazioni avverse correlate ai NAO - Dato generale****Figura 2****Distribuzione negli anni delle reazioni avverse correlate ai NAO - Dettaglio**

Si evidenzia un andamento in crescita negli anni delle segnalazioni correlate a Dabigatran, Apixaban ed Edoxaban.

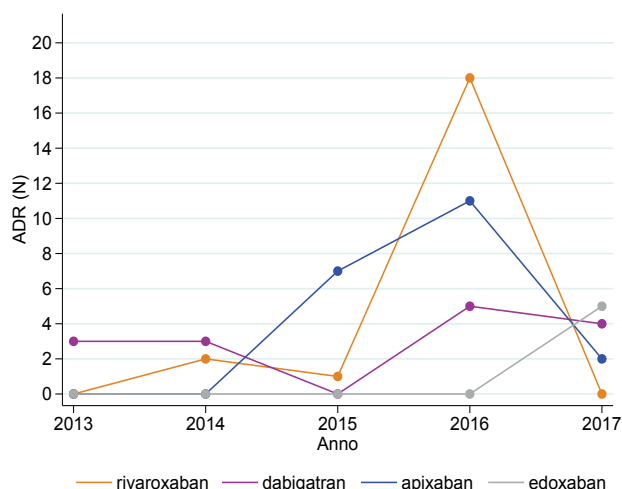
Le **Figure 3 e 4** mostrano rispettivamente la distribuzione negli anni delle reazioni avverse gravi e con decesso correlate a NAO.

Figura 3
Distribuzione negli anni delle reazioni gravi correlate ai NAO - Dettaglio



Si nota un andamento in crescita delle reazioni gravi negli anni per Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban, in linea con l'andamento delle segnalazioni generali per Apixaban ed Edoxaban.

Figura 4
Distribuzione negli anni delle reazioni con decesso correlate ai NAO - Dettaglio



Si nota un picco di decessi nel 2016 per Rivaroxaban, Apixaban e Dabigatran.

RISPOSTA

I risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati di segnalazione spontanea dimostrano che il profilo di sicurezza dei NAO in Toscana riflette quanto descritto negli studi clinici e negli studi osservazionali soprattutto per i problemi emorragici. Per i NAO si rileva un andamento in crescita delle reazioni negli anni, correlabile a un maggior utilizzo clinico.

Referenze

1. Goette A. Trends Cardiovasc Med. 2013 May; 23(4):128-34.
2. Mayer F, J Am Heart Assoc. 2018 Mar 10; 7(6)