- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio

Massimo Uguccioni[1], Antonio Terranova[1], Luca Di Lullo[2]

[1]*U.O.C. Cardiologia 1, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma*
[2]*U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino", Colleferro (RM)*

The introduction into clinical practice of direct oral anticoagulants (DOAC) has widened the scenario in the prevention and treatment of thromboembolism. However, the evaluation of the balance between the thrombotic and hemorrhagic risks is a critical issue in the choice of an oral anticoagulant agent. The availability of safety and efficacy data for each drug represents the basis to operate treatment choices. As there are no head-to-head studies comparing the different DOACs in terms of safety and efficacy, and considering the differences in registrative trial designs and characteristics of enrolled populations, several meta-analyses and real-life studies have tried to trace the safety and efficacy profiles on DOACs, but at present no definitive conclusions can be drawn due to numerous existing biases.

One possible aid to help clinicians in their treatment choice is the evaluation of self-reported adverse drug reactions (ADRs) available in drug regulatory agency databases such as the Italian Medicines Agency (AIFA) pharmacovigilance database. We conducted a search in the National Pharmacovigilance Network database, available on AIFA website, in order to retrieve all the ADRs related to oral anticoagulants occurred in the period 2016-2017. We then calculated an ADR risk index (RI) for each drug, where an RI =1 indicates a balance between the percentage of ADR share and the percentage of market share for each DOAC; and an RI <1 indicates a rate of ADR lower than the rate of market share (more safe DOAC). The results showed that rivaroxaban is the DOAC with the lowest RI among the four molecules available today in Italy. Despite the limitations of this study, we believe that ADR RI can be a valuable adjunctive tool to help clinicians in their everyday clinical practice.

Key words. Adverse drug reactions; Apixaban; Dabigatran; Direct oral anticoagulants; Edoxaban; Farmacovigilance; Risk index; Rivaroxaban.

G Ital Cardiol 2018;19(10 Suppl 1):3S-11S

INTRODUZIONE

L'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella pratica clinica ha aperto nuovi scenari nella prevenzione e nel trattamento del tromboembolismo. I DOAC presentano un rapporto rischio/beneficio complessivamente più vantaggioso rispetto a quello della terapia con antagonisti della vitamina K e permettono di superare molte limitazioni associate alla terapia anticoagulante orale tradizionale[1-3]. Tuttavia, il bilancio tra rischio trombotico ed emorragico resta uno snodo clinico delicato nella scelta della terapia anticoagulante. Avere a disposizione dati di sicurezza ed efficacia sui diversi farmaci anticoagulanti rappresenta quindi un elemento utile per operare scelte basate su evidenze. In questi anni si è cercato di capire quale tra le diverse molecole ad attività anticoagulante diretta avesse il profilo di rischio/beneficio più favorevole nelle indicazioni per le quali sono state registrate.

Non esistendo studi di confronto tra i diversi DOAC, ma solo studi di comparazione tra i singoli DOAC e warfarin, sono state condotte numerose metanalisi e network metanalisi nel tentativo di confrontare tra loro in modo indiretto i quattro nuovi anticoagulanti. Come sottolineato in un recente lavoro da Camm et al.[4], non è metodologicamente corretto trarre alcuna conclusione sui profili di efficacia e sicurezza delle singole molecole anticoagulanti sulla base dei trial clinici registrativi per le rilevanti differenze nei protocolli, nella tipologia della popolazione inclusa, negli endpoint ed outcome considerati e nella definizione stessa degli outcome.

In generale, in merito all'efficacia, i DOAC risultano non inferiori e talvolta superiori rispetto alla terapia anticoagulante tradizionale con warfarin, mentre per quanto riguarda la sicurezza, a fronte di una comune riduzione altamente significativa del rischio di emorragia intracranica, i dati forniscono riscontri non omogenei, probabilmente legati alle differenze

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Massimo Uguccioni U.O.C. Cardiologia 1, A.O. San Camillo-Forlanini, Circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Roma
e-mail: muguccioni@scamilloforlanini.rm.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

farmacologiche delle singole molecole e alle differenti modalità di somministrazione[5].

Alla luce delle limitazioni e della variabilità negli aspetti metodologici dei trial di fase III sui DOAC, risulta in sostanza particolarmente importante la valutazione della robustezza delle metanalisi relative a questi studi.

Gli studi di "real-world" possono fornire informazioni aggiuntive a quelle dei trial registrativi e delle metanalisi, poiché forniscono dati di efficacia e sicurezza relativi a popolazioni più ampie e non selezionate, trattate per periodi di tempo più lunghi, con maggiori comorbilità e terapie concomitanti e propongono quindi un quadro più vicino alla pratica clinica quotidiana[6].

Gli studi prospettici non interventistici, come lo studio di fase IV XANTUS[7], forniscono informazioni di efficacia e sicurezza altamente attendibili, dal momento che consentono di acquisire conoscenze in tempo reale in diverse popolazioni di pazienti grazie a endpoint prespecificati e a un comitato centrale che aggiudica gli eventi al pari di un trial registrativo di fase III.

Anche le analisi retrospettive longitudinali o trasversali tratte dai database amministrativi e assicurativi possono fornire importanti informazioni prospettiche su aspetti come la qualità di vita dei pazienti o gli esiti a lungo termine.

I diversi studi di "real-life" condotti confermano l'efficacia terapeutica dei DOAC con tassi di sanguinamento generalmente simili o inferiori a quelli riportati nei trial registrativi. Tuttavia, esattamente come avviene per gli studi randomizzati controllati di fase III, le differenze metodologiche tra le analisi "real-world" devono essere tenute presenti perché possono rendere le comparazioni tra farmaci confondenti o non valide[4]. Un ulteriore aspetto da considerare è che non per tutte le molecole esiste una concordanza di dati tra evidenze "real-world" e studi registrativi, come si evidenzia dall'analisi del database Medicare condotta da Graham et al.[8].

In generale le performance di efficacia e sicurezza dei diversi farmaci risentono del profilo clinico dei pazienti trattati, in particolare della fragilità del paziente e del rischio ischemico ed emorragico[4]. In Italia l'unico dato di "real-life" al momento disponibile su un DOAC, è quello riportato da Di Lullo et al.[9] che hanno confrontato sicurezza ed efficacia di rivaroxaban e warfarin in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) moderata-grave. In questo studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, longitudinale condotto su 347 pazienti con IRC in stadio 3b-4 trattati con rivaroxaban (n=247) o warfarin (n=100) e seguiti per una media di 16±0.3 mesi, si sono verificati 25 episodi di ictus (15 emorragici e 10 ischemici) in 24 pazienti nel gruppo warfarin e nessun evento nel gruppo rivaroxaban. In merito alla sicurezza, sono insorti 8 episodi emorragici maggiori nel gruppo warfarin contro 2 nel gruppo DOAC. Rivaroxaban rappresenta, secondo gli autori, un'opzione sicura ed efficace nei pazienti con IRC moderata-grave.

In questo scenario di scarsezza di dati di "real-life" per la realtà italiana, ci si è posti con questo lavoro l'obiettivo di effettuare un confronto fra i diversi DOAC oggi presenti sul mercato, attraverso un'analisi differente rispetto alle metodiche tradizionalmente adottate. L'approccio utilizzato è stato quello di indagare per i quattro DOAC i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di pubblico accesso relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e consultabili nel sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali). In questa analisi i dati sono poi stati rapportati ai dati di impiego dei diversi DOAC espressi come dosi giornaliere normalizzate, forniti da IQVIA (ex-IMS). L'ipotesi alla base di questa metodologia è che il numero di ADR segnalate sia proporzionale al volume di impiego di ciascun DOAC.

MATERIALI E METODI

La farmacovigilanza

La sorveglianza post-marketing dei farmaci in Italia è regolata da norme e procedure che coinvolgono soggetti con ruoli ben definiti: gli operatori sanitari, i cittadini, le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Farmaceutiche, le Regioni e l'AIFA.

L'attuale sistema italiano di sorveglianza passiva delle ADR si basa sulla RNF. Attiva dal novembre 2001, la RNF garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle schede di segnalazioni spontanee di sospette ADR compilate da operatori sanitari e cittadini e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge AIFA, Regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano, Aziende Sanitarie Locali, Ospedali, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e industrie farmaceutiche. Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento della RNF all'EudraVigilance, database europeo coordinato dalla European Medicines Agency, che raccoglie tutte le segnalazioni di sospetta ADR provenienti da ogni singolo Stato membro.

Il Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini e ha definito dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione, mediante scheda elettronica o con modelli cartacei, alla RNF dell'AIFA. I vari casi inseriti nella RNF vengono quindi trasferiti nel database europeo EudraVigilance.

L'accesso online ai dati delle segnalazioni di ADR registrati nella RNF è reso disponibile dall'AIFA al pubblico attraverso il sistema RAM, che consente di consultare i dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale (Box 1 e Box 2). I sistemi di segnalazione spontanea permettono la raccolta di tutti gli eventi avversi di un farmaco considerati globalmente[10].

Metodologia

La disponibilità dei dati per ciascuna delle quattro molecole classificate come DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ha permesso di effettuare una analisi della situazione di "real-life" delle segnalazioni di ADR registrate per ciascun principio attivo. Il lavoro successivo è stato quello di incrociare il dato AIFA con le quantità di dosi giornaliere normalizzate (fonte IQVIA) utilizzate nel medesimo periodo di tempo, con l'obiettivo di interpretare il dato alla luce degli studi registrativi.

RISULTATI

Analisi dei dati relativi alle reazione avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza

L'analisi delle rilevazioni di sospette ADR registrate nella RNF per ciascuno dei DOAC, per tutte le indicazioni per le quali

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

BOX 1. Sistema RAM della Rete Nazionale di Farmacovigilanza: definizioni di reazione avversa e reazione avversa grave da farmaci

1. Per reazione avversa si intende un effetto nocivo e non voluto conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.
2. Per reazione avversa grave si intende:
   a. una reazione fatale,
   b. una reazione che ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,
   c. una reazione che ha messo in pericolo la vita del paziente,
   d. una reazione che ha provocato invalidità grave e permanente del paziente,
   e. una reazione che ha provocato anomalie congenite e/o difetti alla nascita
   f. una reazione che è inclusa nella lista europea IME (Important Medical Event).

L'operatore sanitario può comunque definire grave la reazione anche se non sono presenti le condizioni sopra descritte sulla base della rilevanza clinica dell'evento.
Tutte le altre situazioni (non comprese tra quelle sopra elencate) sono da considerarsi come non gravi.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco, http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazional

BOX 2. Come effettuare una ricerca delle reazioni avverse da farmaci (ADR)

La ricerca delle ADR può essere effettuata:
- per nome commerciale del medicinale indicato come sospetto nella segnalazione;
- per nome del principio attivo o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione (in questo modo il sistema sommerà tutte le segnalazioni relative a medicinali contenenti quel o quei principi attivi).

I risultati della ricerca sono visualizzati in cinque schermate:
1. la prima fornisce il numero totale di segnalazioni registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza suddivise per anno; nelle successive schermate va selezionato l'anno dal menu a tendina in alto a destra;
2. la seconda fornisce il numero e il tasso di segnalazioni per livello di gravità;
3. la terza fornisce il numero e il tasso di segnalazioni per sesso e fascia di età dei soggetti che hanno manifestato la/e reazione/i avversa/e;
4. la quarta fornisce il numero e il tasso di ADR aggregate per apparato o organo interessato (SOC – System Organ Classification);
5. la quinta fornisce il numero e il tasso di ADR aggregate in maniera più dettagliata (PT – Preferred Term).

Il totale delle ADR può essere uguale o maggiore al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più ADR.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco, http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazional

sono approvati, ha incluso il periodo compreso tra gli anni 2013-2017. In questo arco temporale sono state registrate 5850 segnalazioni di ADR per i quattro DOAC considerati complessivamente. In dettaglio, le segnalazioni di ADR sono state 2844 per dabigatran, 1674 per rivaroxaban, 1184 per apixaban e 148 per edoxaban.

L'andamento temporale nei diversi anni presi in esame è raffigurato nella Figura 1. Per dabigatran si osserva, fin dal lancio, il più alto numero di segnalazioni di ADR totali. Rivaroxaban e apixaban mostrano un trend di crescita parallelo delle segnalazioni tra gli anni 2014 e 2016, con una tendenza a convergere nel corso del 2017. Edoxaban è stato commercializzato solo nel 2016 e quindi le ADR si riferiscono all'anno 2017.

Concentrandosi sulle segnalazioni di ADR gravi riportate negli anni 2016-2017, periodo in cui sono presenti tutte e quattro le molecole, i dati descrivono una situazione parti-

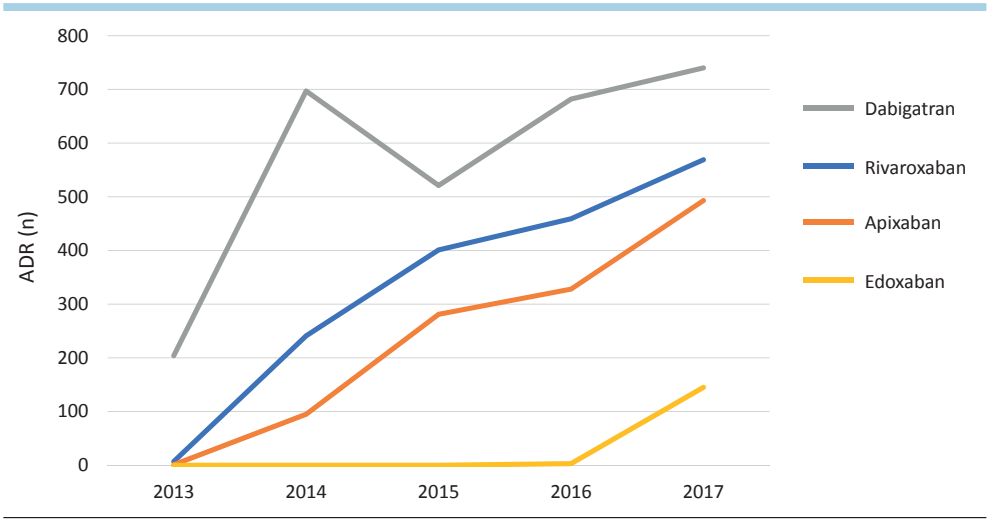

Figura 1. Segnalazioni totali di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR).
Fonte: ADR AIFA 2013-2017.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

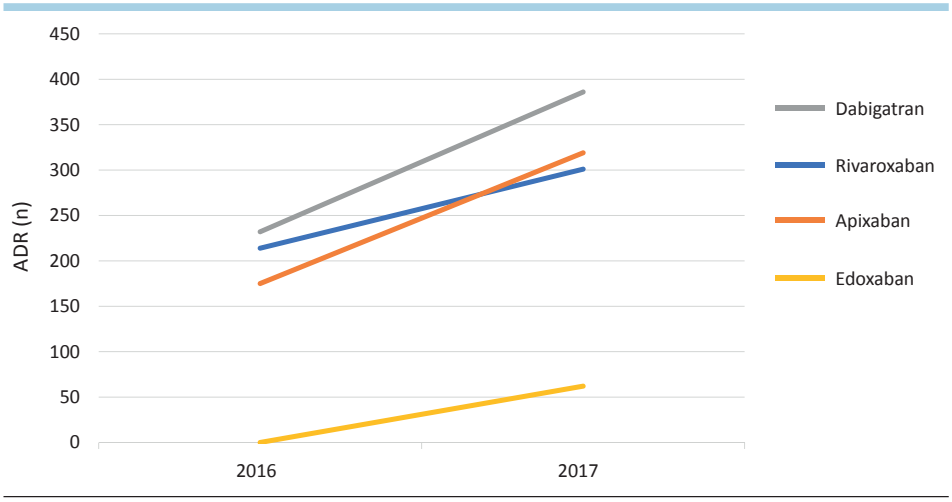

Figura 2. Variazione del numero di sospette reazioni avverse da farmaci ADR gravi 2017 vs 2016.
Fonte: ADR AIFA 2016-2017.

colarmente interessante, come si evidenzia nella Figura 2. Le variazioni percentuali delle segnalazioni di ADR gravi tra il 2017 e il 2016 sono riportate nella Tabella 1. Per completezza di analisi, per ciascuno degli anni in esame e per ciascun principio attivo, nella Figura 3 è descritto il numero totale di ADR registrate nella RNF, con evidenza della ripartizione tra la classificazione: grave, non grave, non disponibile.

Da questi dati si evidenzia un marcato aumento del tasso di ADR gravi per apixaban (dal 53% nel 2016 al 65% nel 2017) e dabigatran (dal 34% nel 2016 al 52% nel 2017) e un più modesto incremento per rivaroxaban (dal 47% nel 2016 al 53% nel 2017). Per ogni anno è stato calcolato il tasso di ADR gravi per ciascun principio attivo (PA) con la seguente formula:

$$\text{Tasso ADR per PA} = \frac{\text{N. sospette ADR del PA}}{\text{Totale delle sospette ADR dei PA della Classe}} \times 100$$

I risultati ottenuti per l'anno 2017 sono evidenziati nella Tabella 2. Il tasso di segnalazioni di ADR gravi rispetto al totale è un valore correlato al tasso di impiego di ciascun DOAC, calcolato mediante la medesima formula citata in precedenza, a partire dai dati IQVIA. Tra i dati disponibili sono state utilizzate le dosi giornaliere normalizzate per tutte le indicazioni approvate che permettono il confronto diretto tra i principi attivi, tenendo in considerazione il numero di somministrazioni giornaliere (Tabella 3).

Tabella 1. Variazioni percentuali del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci gravi per i quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) tra il 2017 e il 2016.

DOAC	Variazione
Rivaroxaban	+40.7%
Apixaban	+82.3%
Dabigatran	+66.4%
Edoxaban	+100%

Tabella 2. Percentuali di reazioni avverse (ADR) gravi agli anticoagulanti orali diretti (DOAC), calcolate sul totale delle segnalazioni. Anno 2017 vs 2016.

DOAC	N. ADR gravi	
	2017	2016
Rivaroxaban	301 (28.18%)	215 (34.6%)
Apixaban	319 (29.86%)	175 (28.1%)
Dabigatran	386 (36.15%)	232 (37.3%)
Edoxaban	62 (5.80%)	0 (0.0%)
Totale	1068 (100%)	622 (100%)

Fonte: dati ADR AIFA 2016-2017.

Tabella 3. Dosi giornaliere normalizzate di anticoagulanti orali diretti (DOAC). Anni 2017 vs 2016.

DOAC	N. dosi giornaliere normalizzate impiegate	
	2017	2016
Rivaroxaban	72 499 357 (37.5%)	55 875 780 (41.1%)
Apixaban	62 957 146 (32.6%)	42 845 780 (31.5%)
Dabigatran	46 616 935 (24.1%)	36 824 196 (27.1%)
Edoxaban	11 270 941 (5.8%)	327 256 (0.2%)
Totale	193 344 379 (100%)	135 872 310 (100%)

Fonte: IQVIA 2016-2017.

Disponendo dei tassi di ADR segnalate per ciascun principio attivo e dei tassi di impiego di ciascun principio attivo, è stato possibile determinare un indice di rischio (IR), ottenuto dal rapporto tra il tasso di ADR gravi e il tasso di impiego relativo del DOAC secondo la seguente formula:

$$\text{IR (del PA)} = \frac{\text{Tasso di ADR gravi del PA}}{\text{Tasso di impiego del PA}}$$

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

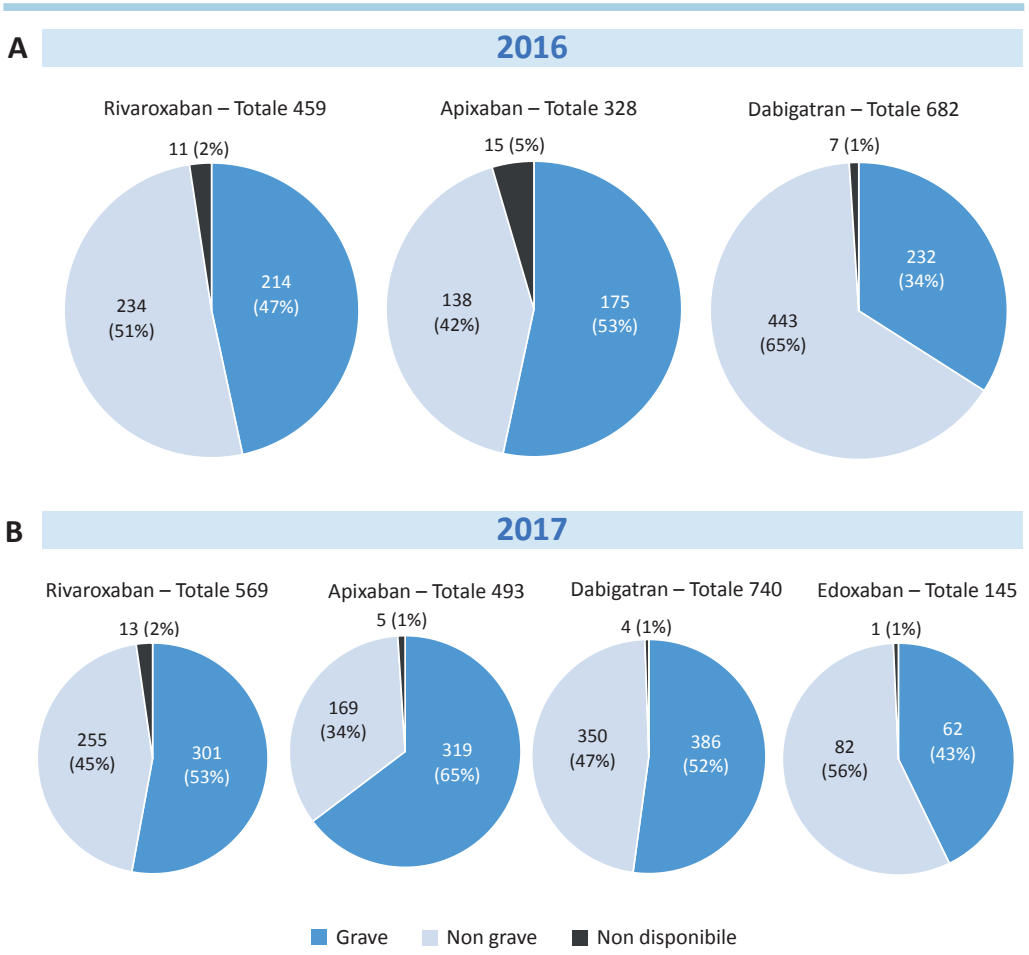

Figura 3. Sospette reazioni avverse da farmaci rilevate nel sistema RAM dell'Agenzia Italiana del Farmaco nell'anno 2016 (*A*) e 2017 (*B*) (classificate come gravi, non gravi o non disponibili).

Tabella 4. Indice di rischio (IR) di ciascun anticoagulante orale diretto (DOAC), determinato dal rapporto tra il tasso di reazioni avverse (ADR) gravi e il tasso di impiego di ciascun DOAC. Anno 2017 vs 2016.

DOAC	2017			2016		
	Sospette ADR gravi	Impiego	IR	Sospette ADR gravi	Impiego	IR
Rivaroxaban	28.2%	37.5%	0.75	34.6%	41.1%	0.84
Apixaban	29.9%	32.6%	0.92	28.1%	31.5%	0.89
Dabigatran	36.1%	24.1%	1.50	37.3%	27.1%	1.38
Edoxaban	5.8%	5.8%	1.00	0%	0.2%	0

Fonte: ADR AIFA 2016-2017, IQVIA 2016-2017.

Un IR più vicino allo zero indica un minor rischio di ADR gravi. I valori di IR per i DOAC sono riportati nella Tabella 4. La rappresentazione grafica dell'IR evidenzia in modo ancora più chiaro il rischio di ADR insito in ciascun DOAC (Figura 4).

Sulla base della disponibilità dei dati di ADR AIFA e IQVIA, è stato possibile effettuare una analoga valutazione relativa all'anno 2016 (Tabella 2). In base ai tassi di ADR e al numero di dosi giornaliere normalizzate utilizzate (Tabella 3) è stato possibile calcolare l'IR per ciascun principio attivo relativo all'anno 2016 (Tabella 4).

Disponendo a questo punto dei dati relativi agli anni 2016 e 2017 è stato possibile definire la variazione percentuale intervenuta tra i valori dell'IR del 2017 e quelli dell'anno precedente (Tabella 5). I dati dimostrano:

1. una riduzione dell'IR per rivaroxaban;
2. un aumento dell'IR per apixaban e dabigatran;
3. la non rilevabilità per edoxaban, non essendo il farmaco in commercio nel corso del 2016.

Come paragone, il numero di segnalazioni di ADR per il warfarin tra gli anni 2013 e 2017 è stato di 9959, il cui an-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

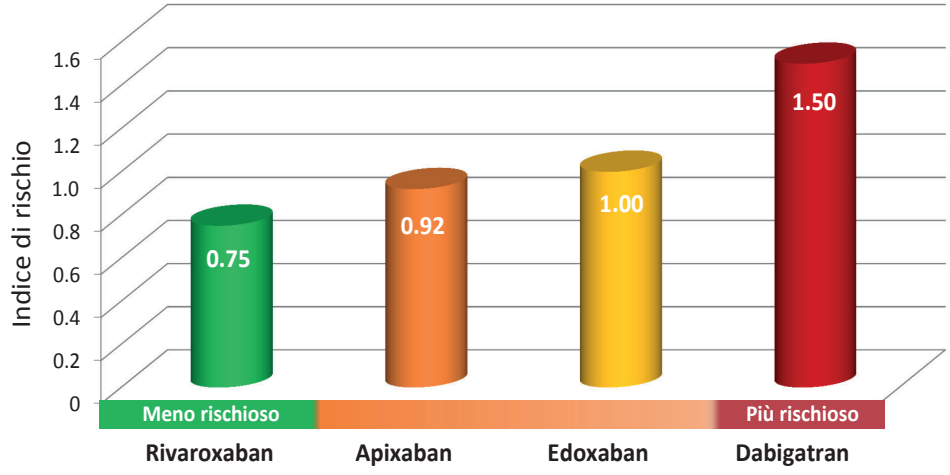

Figura 4. Confronto dell'indice di rischio di ciascun anticoagulante orale diretto, anno 2017.

damento temporale è mostrato nella Figura 5. Il numero di segnalazioni relative ad ADR gravi negli anni 2016-2017 è stato rispettivamente di 733 (45%) e 861 (50.8%), con un incremento percentuale dell'11.4%. È probabile che il numero di segnalazioni di ADR relative a warfarin sia inferiore rispetto alle ADR reali legate a questo principio attivo, trattandosi di un farmaco in uso da lungo tempo e quindi ben conosciuto.

Tabella 5. Indici di rischio (IR) calcolati per gli anni 2016 e 2017 e variazione percentuale per ciascun anticoagulante orale diretto (DOAC).

DOAC	IR		Variazione 2017 vs 2016
	2016	2017	
Rivaroxaban	0.84	0.75	-10.6%
Apixaban	0.89	0.92	2.6%
Dabigatran	1.38	1.50	9.0%
Edoxaban	0.00	1.00	–

DISCUSSIONE

I DOAC rappresentano uno dei più significativi avanzamenti terapeutici in ambito cardiovascolare degli ultimi anni. Esistono tuttavia differenze farmacologiche tra le diverse molecole che insieme ai differenti disegni degli studi registrativi, alle differenti popolazioni incluse in questi trial, ai dosaggi impiegati e ai diversi endpoint e outcome considerati rendono ragione della variabilità dei risultati osservati, per quanto tutti siano nella direzione di un miglior profilo di rischio/beneficio rispetto a warfarin.

Le evidenze disponibili mostrano come la differente riproducibilità dei dati, soprattutto in termini di sicurezza, che si osservano fra i trial clinici e le risultanze degli studi di fase IV e di "real-life", siano largamente imputabili al profilo di rischio del paziente e alla sua fragilità intrinseca. Questo aspetto è stato ben evidenziato dalla metanalisi a endpoint prespecificati condotta da Ruff et al.[3] su 71 683 pazienti con fibrillazione atriale, complessivamente arruolati nei trial registrativi RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48. Obiettivi principali erano l'incidenza di ictus ed embolia

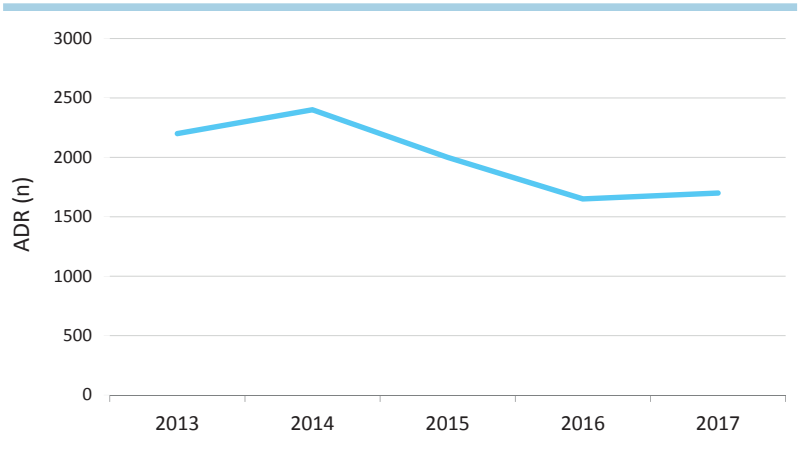

Figura 5. Numero totale di reazioni avverse (ADR) a warfarin segnalate nel periodo 2013-2017.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

sistemica, ictus ischemico ed emorragico, mortalità totale, infarto miocardico ed emorragie maggiori, intracraniche e gastrointestinali. Gli autori hanno rilevato che il trattamento con DOAC rispetto alla terapia con warfarin ha significativamente ridotto l'incidenza di ictus ed embolia sistemica del 19% (rischio relativo [RR] 0.81, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.73-0.91; p<0.0001), prevalentemente grazie a una riduzione dell'incidenza di ictus emorragico (RR 0.49, IC 95% 0.38-0.64; p<0.0001). L'analisi dei dati ha mostrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (RR 0.90, IC 95% 0.85-0.95; p=0.0003) e soprattutto delle emorragie intracraniche (RR 0.48, IC 95% 0.39-0.59; p<0.0001), a prezzo tuttavia di un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali (RR 1.25, IC 95% 1.01-1.55; p=0.04). I regimi con dosi di DOAC ridotte (dabigatran 110 mg bid o edoxaban 30 mg/die) hanno mostrato simili risultati in termini di riduzione complessiva di ictus ed embolia sistemica rispetto a warfarin (RR 1.03, IC 95% 0.84-1.27; p=0.74) e un profilo emorragico migliore (RR 0.65, IC 95% 0.43-1.00; p=0.05), tuttavia con un aumento degli episodi di ictus ischemico (RR 1.28, IC 95% 1.02-1.60; p=0.045). Gli autori sottolineano come tra i diversi studi esistano importanti differenze tra i trial in merito alle caratteristiche dei pazienti arruolati. Mentre nei trial RE-LY ed ARISTOTLE sono stati inclusi pazienti con almeno un fattore di rischio CHADS, nello studio ROCKET-AF i pazienti dovevano avere un'anamnesi positiva per ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica (55% della popolazione in studio) oppure almeno due fattori di rischio tromboembolico; nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 i pazienti dovevano avere un punteggio $CHADS_2$ ≥2, un'anamnesi positiva per precedente ictus/TIA, scompenso cardiaco, diabete, ipertensione arteriosa, che richiedevano una terapia. Lo studio ROCKET-AF ha arruolato pazienti a rischio più elevato, con punteggio $CHADS_2$ medio pari a 3.5, rispetto a valori di $CHADS_2$ medio negli altri studi compresi tra 2.1 a 2.8.

Le popolazioni dei quattro studi registrativi non sono dunque omogenee tra loro in termini di distribuzione dei vari fattori di rischio sia tromboembolico (punteggio $CHADS_2$) sia emorragico (punteggio HAS-BLED) (Tabella 6)[11-15]. Va sottolineato che in pazienti con fibrillazione atriale i fattori predittivi di rischio tromboembolico sono spesso anche fattori di rischio per eventi emorragici, come dimostrato dalla corrispondenza tra alcune variabili incluse nei punteggi $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc e presenti anche nell'HAS-BLED[16].

Nelle popolazioni dei trial registrativi le percentuali di soggetti con storia di pregresso ictus/TIA (ossia il fattore predittivo più importante di rischio tromboembolico) erano le seguenti: 52% per rivaroxaban, 28% per edoxaban, 20% per dabigatran e 19% per apixaban. I pazienti arruolati nello studio ROCKET-AF presentavano dunque un rischio tromboembolico più elevato e un'elevata prevalenza di comorbilità. Queste diversità nelle caratteristiche dei pazienti si riflettono in una diversa incidenza (%/per anni-paziente) di ictus/embolia sistemica nel braccio warfarin di controllo fra i vari trial: ROCKET-AF 2.4% (analisi intention-to-treat), ENGAGE AF-TIMI 48 1.8%, RE-LY 1.7% e ARISTOTLE 1.6%. È proprio la differenza di risultati nel braccio di controllo che testimonia la marcata differenza tra le popolazioni incluse nei trial registrativi, a ulteriore riprova di una comparabilità dei dati non proponibile.

Inoltre la prevalenza di un punteggio HAS-BLED ≥3 era del 62% nel ROCKET-AF, scendeva al 46% nell'ENGAGE AF-TIMI 48, al 23% nell'ARISTOTLE e non era considerata nel RE-LY. La più elevata propensione ai sanguinamenti dei pazienti arruolati nel ROCKET-AF e nell'ENGAGE AF-TIMI 48 e l'elevata prevalenza di comorbilità spiegano l'incidenza più alta di emorragie maggiori gastrointestinali in questi due studi nel braccio warfarin (rispettivamente 1.24% e 1.23%) in confronto a quanto riscontrato nel RE-LY e nell'ARISTOTLE (rispettivamente 1.07% e 0.86%)[17].

Spostando l'attenzione sugli studi di "real-life", e in particolare sullo studio prospettico osservazionale XANTUS, emerge come l'arruolamento di pazienti con caratteristiche simili a quelle degli studi RE-LY e ARISTOTLE si sia associato a un profilo di sicurezza di rivaroxaban superiore rispetto a quanto osservato nello studio registrativo[7]. Nello XANTUS infatti sono stati inclusi 6784 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con rivaroxaban e seguiti per 1 anno. Alla luce delle comorbilità, i pazienti presentavano un punteggio medio $CHADS_2$

Tabella 6. Prevalenza dei principali fattori di rischio tromboembolico ed emorragico negli studi registrativi degli anticoagulanti orali diretti.

	RE-LY[11] (n=18 113)	ROCKET-AF[12] (n=14 264)	ARISTOTLE[13] (n=18 201)	ENGAGE AF-TIMI 48[14] (n=21 105)
Età (anni, media)	72	73	70	72
Sesso femminile (%)	36	40	35	38
Ipertensione arteriosa (%)	79	91	87	94
Precedente ictus/TIA (%)	20	52	19	28
Diabete mellito (%)	23	40	25	36
Storia di scompenso cardiaco (%)	32	62	35	57
Warfarin naive (%)	50	38	43	41
$CHADS_2$ ≥3 (%)	32	87	30	52
Punteggio $CHADS_2$ (medio)	2.1	3.5	2.1	2.8
HAS-BLED ≥3 (%)	ND	62	23	46

ND, non disponibile; TIA, attacco ischemico transitorio.
Riprodotta con permesso da Patti et al.[15].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

=2.0 e CHA_2DS_2-VASc =3.4. con una prevalenza di $CHADS_2$ tra 3 e 6 del 29%, e avevano una storia di pregresso ictus/TIA nel 19% dei casi. Il rischio annuale di ictus/embolia sistemica con rivaroxaban è risultato inferiore rispetto al trial registrativo ROCKET-AF (0.8 vs 2.1% per anno).

Per quanto riguarda il rischio emorragico, la popolazione dello XANTUS era simile a quella di RE-LY ed ARISTOTLE: un punteggio HAS-BLED ≥3 era presente nel 27% dei pazienti. È da sottolineare come il rischio annuale di sanguinamenti maggiori sia risultato nello XANTUS inferiore a quanto riscontrato nel trial randomizzato ROCKET-AF (2.1 vs 3.6% per anno); altrettanto si è osservato per i sanguinamenti maggiori del tratto gastrointestinale che hanno avuto nello XANTUS un'incidenza di 0.9 eventi/100 anni-paziente contro il 2.0/100 anni-paziente del ROCKET-AF.

Anche i risultati di un'analisi retrospettiva di farmacovigilanza post-marketing che ha utilizzato il database del Dipartimento della Difesa statunitense, confermano il profilo di sicurezza di rivaroxaban[18]. Nel corso di un trattamento medio di 15 mesi con il DOAC, i dati relativi a 27 647 pazienti con fibrillazione atriale documentano l'insorgenza di 496 eventi emorragici maggiori in 478 pazienti, con un'incidenza di 2.86/100 anni-persona. I pazienti con sanguinamenti maggiori erano più anziani di quelli con sanguinamenti non maggiori (età media 78.4 vs 75.7 anni) e avevano un numero più elevato di comorbilità, in particolare ipertensione arteriosa (95.6 vs 75.8%), coronaropatia (64.2 vs 36.7%), scompenso cardiaco (48.5 vs 23.7%) e insufficienza renale (38.7 vs 16.7%). La grande maggioranza dei sanguinamenti è avvenuta a livello del tratto gastrointestinale (88.5%) e a seguire a livello intracranico (7.5%). Per quanto il 46.7% dei pazienti con emorragia maggiore abbia necessitato di una trasfusione, non è stato necessario ricorrere in nessun caso alla somministrazione di fattori procoagulanti. La frequenza di sanguinamenti fatali è stata estremamente contenuta, pari a 0.08/100 anni-persona (IC 95% 0.05-0.14).

La nostra analisi relativa alla valutazione delle segnalazioni di ADR per i DOAC evidenzia come tra i DOAC quello con il più basso IR di eventi avversi sia rappresentato da rivaroxaban, seguito da apixaban e dabigatran. I dati disponibili su edoxaban sono ancora limitati, tuttavia mostrano un numero di ADR nel primo anno di commercializzazione che si colloca tra rivaroxaban e apixaban. Bisogna considerare che i dati provengono sia dal sistema di segnalazione spontanea utilizzabile da tutti i cittadini, operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) o pazienti, sia da progetti di farmacovigilanza attiva o studi osservazionali post-marketing.

I limiti di questa valutazione sono legati alla mancanza di informazioni sulle dosi utilizzate e sulle caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti, oltre che sui trattamenti concomitanti assunti per le eventuali comorbilità. Tuttavia queste limitazioni valgono per ciascuno dei farmaci considerati e quindi la fotografia scattata da questa indagine coglie lo scenario italiano presente al momento, rappresentando di fatto un esempio di valutazione "real-life" nel panorama della sicurezza dei farmaci anticoagulanti orali.

CONCLUSIONI

I DOAC rappresentano senza dubbio un importante passo avanti nella prevenzione e nel trattamento del tromboembolismo, mantenendo un buon profilo di sicurezza. Nei trial clinici registrativi i dati riguardanti gli endpoint di sicurezza risultano condizionati dall'eterogeneità delle popolazioni arruolate nei diversi studi, soprattutto in relazione alle condizioni di fragilità e al diverso rischio clinico (tromboembolico ed emorragico) dei pazienti. Le evidenze emerse dagli studi osservazionali prospettici di fase IV e quelli di "real-life" confermano comunque il favorevole profilo di rischio/beneficio dei DOAC.

La disponibilità di dati sulle ADR registrate nella RNF, pur con i limiti di tale tipo di osservazione, ha permesso di entrare nel merito del rischio di impiego di ciascun principio attivo oggi presente nella farmacopea ufficiale, in funzione delle quantità di farmaco somministrate. Alla luce di questi dati, rivaroxaban risulta il DOAC con il minor IR di ADR rilevato tra le molecole ad attività anticoagulante diretta oggi presenti sul mercato. Riteniamo quindi che la metodologia introdotta e discussa in questo lavoro possa essere di utilità per fornire al clinico un parametro pratico per determinare il rischio di ADR severe per ciascuno dei farmaci anticoagulanti, a supporto di scelte terapeutiche sempre più ottimizzate.

RIASSUNTO

L'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella pratica clinica ha aperto nuovi scenari nella prevenzione e nel trattamento del tromboembolismo. Tuttavia, il bilancio tra rischio trombotico ed emorragico resta uno snodo clinico delicato nella scelta della terapia anticoagulante. In questi anni si è cercato di capire quale tra le diverse molecole ad attività anticoagulante diretta avesse il più favorevole profilo di rischio/beneficio nelle indicazioni per le quali sono state registrate. Non essendo disponibili studi di confronto tra i diversi DOAC, sono state condotte numerose metanalisi e network metanalisi nel tentativo di confrontare tra loro in modo indiretto i quattro nuovi DOAC. Non è metodologicamente corretto trarre alcuna conclusione sui profili di efficacia e sicurezza delle singole molecole anticoagulanti sulla base dei trial clinici registrativi per le rilevanti differenze nei protocolli, nella tipologia della popolazione inclusa, negli endpoint ed outcome considerati. Anche le metanalisi e gli studi di "real-life" vanno letti criticamente per i possibili numerosi bias.

Un possibile aiuto nella valutazione del profilo di efficacia di un anticoagulante orale può venire dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (ADR) nei database di farmacovigilanza di AIFA. Abbiamo quindi condotto una ricerca sul database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza per individuare tutte le segnalazioni di ADR relative agli anticoagulanti orali per il periodo 2016-2017. È stato calcolato un indice di rischio di ADR compreso tra 0 e 1, dove 1 è espressione di maggior probabilità di ADR. L'analisi dei risultati ha mostrato che, tra i DOAC disponibili in Italia, rivaroxaban ha il più basso indice di rischio. Pur con le dovute limitazioni dello studio, riteniamo che l'indice di rischio costituisca un utile strumento aggiuntivo per facilitare il clinico nelle sue scelte durante la sua attività quotidiana.

Parole chiave. Anticoagulanti orali diretti; Apixaban; Dabigatran; Edoxaban; Farmacovigilanza; Indice di rischio; Reazioni avverse da farmaci; Rivaroxaban.

BIBLIOGRAFIA

1. Nardi F, Gulizia MM, Colivicchi F, et al. Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future. G Ital Cardiol 2016;17(9 Suppl 1):3S-28S.

2. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 19:20:52

AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation 2012;126:2381-91.

3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.

4. Camm AJ, Fox K, Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. Europace 2018;20:1-11.

5. Ferri N, Corsini A. Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. G Ital Cardiol 2015;16(11 Suppl 1):3S-16S.

6. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health 2007;10:326-35.

7. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:1145-53.

8. Graham DJ Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Intern Med 2016;176:1662-71.

9. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. J Nephrol 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s40620-018-0501-7. [Epub ahead of print]

10. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:427-36.

11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.

13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

15. Patti G, Colonna P, Pelliccia F, et al. Confrontabilità tra i risultati di efficacia e sicurezza degli studi registrativi degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K. G Ital Cardiol 2017;18:175-9.

16. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, et al. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? Stroke 2012;43:2048-54.

17. Desay JC, Chatterjee P, Friedman K, Aisenberg J. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants. Am J Gastroenterol Suppl 2016;3:13-21.

18. Tamayo S, Peacock WF, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol 2015;38:63-8.