



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

VASCULITE ASSOCIATA A RIVAROXABAN: UN'ANALISI DEI CASI PUBBLICATI E DELLE SEGNALAZIONI RIPORTATE NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA E IN EUDRAVIGILANCE

Rivaroxaban-associated vasculitis: an analysis of the published cases, the Italian Pharmacovigilance Network reported cases, and Eudravigilance publicly accessible cases

Alberto Salvatore, Daria Bettoni¹

Progetto di stage svolto presso ¹ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

Keywords

Vasculitis
Small vessel vasculitis
Leukocytoclastic
vasculitis (LCV)
Drug-induced
vasculitis (DIV)
Rivaroxaban

Abstract

Background Vasculitis is a serious disorder with multiple aetiologies including autoimmune diseases, infections, medications and malignancies. The diagnosis of drug-induced vasculitis (DIV) is difficult for several reasons but the recognition of the subset of DIV is important because the treatment strategy and prognosis are different from that of the idiopathic forms. Many therapeutic agents have been implicated in DIV, including different anticoagulants.

Objectives The intention of this project was to analyse the available literature evidence, Italian Pharmacovigilance Network individual case safety reports (ICSRs) and Eudravigilance publicly accessible ICSRs relative to the suspected emergent adverse reaction vasculitis and to the active substance rivaroxaban. The suspected case of rivaroxaban-induced vasculitis reported to the Italian Pharmacovigilance Network by our hospital was also compared with the published evidence.

Materials and methods The Italian Pharmacovigilance Network and Eudravigilance (EV) ICSRs relative to rivaroxaban as suspected medication were selected on the basis of the adverse reactions MedDRA Preferred terms (PT) "hypersensitivity vasculitis", "cutaneous vasculitis", "diffuse vasculitis", "vasculitis". Exclusion criteria included exception of cases where there was another drug in addition to rivaroxaban indicated as suspected, dechallenge of suspected drug was not performed, outcome of vasculitis was not reported, the vasculitis didn't improve despite treatment discontinuation, treatment duration with rivaroxaban or rivaroxaban indication was not specified. Published case reports about suspected rivaroxaban-induced vasculitis were searched in the databases PubMed (NCBI) and Google Scholar using the following keywords: "rivaroxaban-associated vasculitis", "rivaroxaban-induced vasculitis", "rivaroxaban and vasculitis".

Results A total of eleven ICSRs and four published cases of suspected vasculitis attributed to rivaroxaban were found in EV, the Italian Pharmacovigilance Network, PubMed and Google Scholar. The mean patient age of the 11 ICSRs was 78.5 years, while the median age was 81 years. The treatment duration before withdrawal ranged from a minimum of 8 days to a maximum of 140 days with a mean duration of 31.2 days and a median of 15 days. Vasculitis duration before complete resolution (where reported) ranged from a minimum of 19 days to a maximum of 90 days. Applying the Naranjo's algorithm for causality assessment to the published cases and our case, two cases were classified as possible (score: 3) and the other three as probable (score: 5).

Conclusions Vasculitis is an emergent suspected adverse reaction to rivaroxaban that has not yet been reported among the adverse reactions included in the Summary of Product Characteristics (SPC) of rivaroxaban. Rivaroxaban-associated vasculitis, if confirmed, might represent an example of a rare ADR not identified during the clinical trials that led to product authorization but which came to light only later, in the post-marketing period. Clinicians should be aware of this potential adverse reaction to rivaroxaban when performing the differential diagnosis of vasculitis.

Introduzione

Classificazione

Le vasculiti sono un gruppo non comune ed eterogeneo di malattie che condividono il tratto distintivo patologico della infiammazione e necrosi dei vasi sanguigni [1, 2]. Ciò determina una ampia varietà di presentazioni cliniche [1]. La classificazione delle vasculiti rimane problematica. Uno schema comunemente impiegato per la loro classificazione è il sistema di nomenclatura relativo alla Conferenza di Chapel Hill (CHCC) [1-3]. Sulla base dell'ultima versione di questa classificazione (adottata nel 2012), le vasculiti sono classificate in sette macro-categorie: vasculite dei grandi vasi (LVV), vasculite dei vasi di medio calibro (MVV), vasculite dei piccoli vasi (SVV), vasculite con diametro variabile dei vasi (VVV), vasculite che interessa un singolo organo (SOV), vasculite associata con malattia sistemica e vasculite associata con eziologia probabile (**Tabella 1**). Quest'ultima comprende le sotto-categorie della vasculite mediata da complessi immuni associata a medicinali e della vasculite correlata a medicinali associata agli anticorpi ANCA. La vasculite dei piccoli vasi interessa principalmente i piccoli vasi, ma possono essere interessati anche le vene e le arterie di medie dimensioni, anche se la vasculite dei piccoli vasi mediata da complessi immuni raramente interessa le arterie [4].

Tabella 1 Classificazione delle vasculiti sulla base della Conferenza Internazionale di Chapel Hill del 2012 sulla nomenclatura delle vasculiti (modificato da Grau et al. [1]).

Vasculite dei grandi vasi (LVV)
Arterite di Takayasu (TAK)
Arterite a cellule giganti (GCA)
Vasculite dei vasi di medio calibro (MVV)
Poliarterite nodosa (PAN)
Malattia di Kawasaki (KD)
Vasculite dei piccoli vasi (SVV)
<i>Vasculite associata ad anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA) (AAV)</i>
Poliangite microscopica (MPA)
Granulomatosi con poliangite (Wegener's) (GPA)
Granulomatosi eosinofila con poliangite (Churg-Strauss) (EGPA)
<i>SVV associate a complessi immuni</i>
Malattia della membrana basale antiglomerulare (anti-GBM)
Vasculite crioglobulinemica (CV)
Vasculite IgA (Henoch- Schönlein) (IgAV)
Vasculite ipocomplementemica orticarioide (HUV) (vasculite antiC1q)
Vasculite con diametro variabile dei vasi (VVV)
Malattia di Behçet (BD)
Sindrome di Cogan (CS)
Vasculite che interessa un singolo organo (SOV)
Angite cutanea leucocitica
Arterite cutanea
Altre
Vasculite associata con malattia sistemica
Vasculite associata a Lupus
Vasculite reumatoide
Vasculite sarcoide
Altre

>Segue

Vasculite associata con eziologia probabile

Vasculite crioglobulinemica associata ad epatite C
Vasculite associate a virus dell'epatite B
Aortite associata a sifilide
<i>Vasculite farmaco-indotta associata a complessi immuni</i>
<i>Vasculite correlata a medicinali associata agli anticorpi ANCA</i>
Vasculite associata a tumori
Altre

Vasculite farmaco-indotta

La vasculite farmaco-indotta (DIV) è stata definita da Merkel come “qualunque caso di vasculite infiammatoria nella quale viene stabilito che un farmaco specifico (incluse tossine) sia l'agente causale della malattia quando vengano escluse altre forme di vasculite [1].

La vasculite dei piccoli vasi, anche nota come vasculite leucocitoclastica (LCV), è la forma più comunemente riportata di vasculite farmaco-indotta e rappresenta il 10-20% delle reazioni cutanee a farmaci [1]. Le manifestazioni cliniche della vasculite cutanea farmaco-indotta sono simili a quelle della vasculite cutanea primaria e possono includere sia segni cutanei che un coinvolgimento sistemico [2]. La vasculite cutanea dei piccoli vasi solitamente si presenta come porpora simmetrica palpabile degli arti inferiori e altre aree del corpo. Le lesioni tipicamente si sviluppano in gruppi e possono essere associate a prurito, dolore e bruciore [3]. Nella maggior parte dei casi di vasculite cutanea dei piccoli vasi, sono improbabili manifestazioni sistemiche significative [5].

La vasculite tende a comparire da 7 a 10 giorni dopo l'esposizione ad un farmaco o ad un trigger infettivo ed in media 6 mesi dopo la comparsa di una condizione medica sottostante. Nella pratica, tuttavia, il range e la tempistica di comparsa varia ampiamente [5]. I medici dovrebbero cercare le informazioni sull'utilizzo di farmaci relative ad almeno 6 mesi prima della presentazione clinica [6]. Le cause comuni di vasculite cutanea dei piccoli vasi sono elencate nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Cause comuni di vasculite cutanea dei piccolo vasi (modificato da Goeser et al. [3]).

Malattie autoimmune del tessuto connettivo

Lupus eritematoso
Artrite reumatoide
Sindrome di Sjögren

Condizioni infiammatorie

Malattia infiammatoria intestinale
Crioglobulinemia (tipi II e III)
Vasculite associata ad anticorpi ANCA
Malattia di Behçet

Infezioni

Streptococcus pyogenes
Virus epatite B e C
HIV

Medicinali

Antibatterici (β -lattamici, sulfamidici, minociclina)
Farmaci anti-infiammatori non steroidei
Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)
Propiltiouracile
Antagonisti del fattore di necrosi tumorale α
Cocaina contaminate da levamisole

Tumori maligni

Ematologici
Organi solidi

Eziologia

Anche se circa metà dei casi di LCV è idiopatica, altre possibili eziologie includono infezioni (15-20%), malattie autoimmuni del tessuto connettivo o condizioni infiammatorie (15-20%), reazioni di ipersensibilità a medicinali (10-15%), disordini linfoproliferativi o tumori maligni (5%) [5-7]. Quando la vasculite è idiopatica (ossia non ci sono evidenze di infezioni, medicinali o altre cause identificabili) è denominata vasculite primaria [3]. Può risultare difficile determinare una causa specifica, soprattutto nell'ambiente ospedaliero, dove molti pazienti hanno sia una storia di infezione recente che una esposizione a numerosi medicinali [5].

Patogenesi

La patogenesi della vasculite farmaco-indotta è poco compresa. Sembra essere multifattoriale e richiede un trigger ambientale che porti ad auto-reattività in un individuo con predisposizione genetica [1]. La maggior parte dei farmaci sono sostanze a basso peso molecolare e richiedono la formazione di un complesso (ad esempio tramite l'attacco ad una macromolecola) o una modifica per stimolare la formazione di anticorpi e quindi per indurre una risposta immune [1-6]. Diversi agenti possono produrre un quadro clinico tipico insieme ad un profilo autoimmune simile, suggerendo un meccanismo comune per la vasculite farmaco-indotta [1-6]. Si ritiene che la maggior parte delle vasculiti farmaco-indotte siano causate dalla deposizione di complessi immuni (IC) nei vasi interessati. Gli antigeni circolanti derivanti da medicinali, infezioni, malattie del tessuto connettivo o neoplasie sono legati da anticorpi, formando complessi immuni che rimangono intrappolati nei piccoli vasi. Questi complessi, a loro volta, attivano il complemento e inducono una risposta infiammatoria che porta a distruzione dei vasi e allo stravasamento degli eritrociti [2-5].

Agenti terapeutici

Un sorprendente numero di agenti terapeutici sono stati implicati nella DIV, molti sulla base di singoli *case report*, spesso con informazioni limitate a supporto della relazione [1]. Il farmaco più comunemente implicato negli articoli pubblicati è il propiltiouracile, fatto che può derivare dalle prescrizioni più frequenti nella pratica clinica, dal momento che il propiltiouracile è un comune farmaco anti-tiroideo ampiamente usato in tutto il mondo [6]. Gli agenti biologici utilizzati nei pazienti reumatici, inclusi gli inibitori del TNF, il rituximab ed altri anticorpi monoclonali, sono implicati sempre più di frequente nella DIV [1]. La LCV è stata anche associata con differenti anticoagulanti, inclusi il warfarin [8-9], il dabigatran [10, 11], l'acenocoumarolo [12], e l'eparina a basso peso molecolare [13].

Diagnosi differenziale e trattamento

La diagnosi di vasculite dovrebbe tipicamente essere confermata negli adulti con una biopsia cutanea. L'istopatologia della vasculite cutanea dei piccoli vasi classicamente rivela un infiltrato polimorfonucleare, che interessa primariamente le venule post-capillari, con depositi fibrinoidi all'interno e attorno alla parete dei vasi, edema endoteliale e stravasamento degli eritrociti (ossia, vasculite leucocitoclastica) [3]. La vasculite cutanea dei piccoli vasi, in quanto diagnosi di esclusione, richiede un'attenta valutazione per eliminare le molte possibili cause, riassunte nella **Tabella 2** [7]. Dopo una attenta anamnesi, revisione dei sistemi ed esame fisico, dovrebbe essere effettuato un check-up di laboratorio sistematico e mirato [5]. Non c'è un marker univoco clinico-patologico o laboratoristico per discriminare tra le forme di vasculite farmaco-indotte e altre vasculiti, ma esistono marker di laboratorio che possono aiutare a distinguere le forme di vasculite farmaco-indotte dalle malattie autoimmuni [6]. I principali obiettivi della valutazione laboratoristica sono cercare una causa sottostante ed escludere un coinvolgimento sistemico [3].

Come menzionato sopra, la diagnosi differenziale di DIV include infezioni, neoplasie e vasculite idiopatica, che dovrebbero essere considerate per prime. In seguito bisognerebbe effettuare una attenta storia medica prestando attenzione ai medicinali da banco e alle sostanze d'abuso. È importante considerare la relazione temporale tra l'inizio dell'assunzione dell'agente terapeutico e la presentazione clinica [1]. La diagnosi di

vasculite farmaco-indotta è complicata e difficile per molte ragioni, incluse:

- a) i medici spesso non riconoscono la sindrome come farmaco-indotta (diagnosi inappropriata);
- b) il tempo tra inizio della terapia e comparsa dei sintomi iniziali di vasculite è variabile e spesso prolungato;
- c) vi è incapacità di valutare test di laboratorio ed invasivi appropriati [6].

Il riconoscimento della sottocategoria di DIV è importante poiché la strategia di trattamento e la prognosi sono differenti da quelle delle forme idiopatiche, con un *outcome* nel complesso migliore se riconosciute precocemente. La semplice sospensione dell'agente colpevole nella maggior parte dei casi può portare ad una risoluzione della malattia. Una gestione aggressiva con glucocorticoidi e/o agenti immunosoppressivi è riservata a pazienti con malattia grave o coinvolgimento grave d'organo, dal momento che gli effetti avversi dell'immunosoppressione sono considerevoli [1]. La maggior parte degli episodi di vasculite dei piccoli vasi cutanea sono auto-limitanti, si risolvono nell'arco di 3-4 settimane con iperpigmentazione residua e non danno recidiva [5].

Anticoagulanti orali indiretti

Gli anticoagulanti sono tra i farmaci più prescritti a livello mondiale. Anche se l'emorragia è l'effetto avverso più comune e preoccupante, esistono anche altre reazioni avverse che possono causare significative morbidità e mortalità, incluse le reazioni cutanee [14]. Rivaroxaban è un anticoagulante orale diretto (DOAC) che, insieme a edoxaban ed apixaban, appartiene al gruppo degli agenti anticoagulanti che hanno come bersaglio il fattore (F) Xa. I DOAC hanno rivoluzionato l'anticoagulazione orale perché sono almeno altrettanto efficaci rispetto al warfarin, ma sono più convenienti da somministrare poiché possono essere somministrati in dosi fisse senza un monitoraggio di routine della coagulazione. Inoltre, come classe, i DOAC sono associati ad una emorragia intracranica significativamente minore del warfarin [15]. Molti *case report* hanno documentato le eruzioni cutanee, la vasculite e l'angioedema come alcuni dei più significativi effetti collaterali dei DOAC. Per via dei vantaggi rispetto a warfarin ed eparina, l'utilizzo dei DOAC è in procinto di aumentare, e nel tempo diverranno evidenti ulteriori reazioni avverse a queste terapie [14].

Obiettivi

L'obiettivo di questo progetto era analizzare le evidenze disponibili in letteratura ed alcune segnalazioni selezionate di sospette reazioni avverse estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e dalla versione pubblicamente accessibile di Eudravigilance relative alla sospetta reazione avversa emergente "vasculite" ed al principio attivo "rivaroxaban". Abbiamo anche confrontato un caso sospetto di vasculite indotta da rivaroxaban riportato nella RNF dal nostro ospedale con i casi pubblicati in letteratura.

Metodi

Selezione dei casi dalla RNF e da Eudravigilance

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse della RNF e di Eudravigilance relative a rivaroxaban come medicinale sospetto sono state selezionate sulla base dei "Preferred term" (PT) del dizionario MedDRA "vasculite da ipersensibilità", "vasculite cutanea", "vasculite diffusa" e "vasculite". Nel caso della RNF, la ricerca è stata effettuata indicando "Xarelto" o "rivaroxaban" rispettivamente nel campo del nome commerciale e della sostanza attiva e selezionando l'opzione "somministrazione sospetta". La ricerca dei casi riportati a livello europeo è stata effettuata nel database pubblicamente accessibile di EV, accessibile al sito web "www.adrreports.eu". Per la ricerca sono stati presi in considerazione i casi riportati in EV e nella RNF tra gennaio 2008 (primo anno dell'autorizzazione di rivaroxaban nell'Unione Europea) e dicembre 2017.

I casi che soddisfacevano questi criteri di inclusione sono stati quindi ulteriormente selezionati tentando di identificare quelli più informativi. In particolare, sono stati esclusi i casi in cui c'era almeno un altro farmaco in aggiunta al rivaroxaban indicato come sospetto, il *dechallenge* del farmaco sospetto non era stato effettuato, l'*outcome* della vasculite non era riportato, non era riportato un miglioramento della vasculite no-

nonostante la sospensione del trattamento, non era specificata la durata del trattamento con rivaroxaban o l'indicazione terapeutica del rivaroxaban (**Tabella 3**). Inoltre, i casi già riportati nella RNF sono stati esclusi dalla selezione dei casi di EV. Per ciascun caso selezionato è stata effettuata una analisi dei medicinali concomitanti, quando riportati, cercando nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed in letteratura se vi fossero casi riportati noti di vasculite associati a questi medicinali.

Tabella 3 criteri di inclusione ed esclusione dei casi.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Sospette reazioni avverse codificate con i seguenti PT: vasculite da ipersensibilità, vasculite cutanea, vasculite diffusa, vasculite	Indicazione di un altro farmaco sospetto in aggiunta al rivaroxaban
Rivaroxaban indicato come sospetto	Outcome della vasculite non riportato
Casi riportati tra gennaio 2008 e dicembre 2017	Mancata sospensione del rivaroxaban
	Assenza di un dechallenge positivo della vasculite
	Durata del trattamento con rivaroxaban non specificata
	Indicazione terapeutica del rivaroxaban non specificata

Selezione dei casi pubblicati

I *case report* pubblicati relativi alla sospetta vasculite indotta da rivaroxaban sono stati cercati nei database PubMed (NCBI) e Google Scholar impiegando le seguenti parole chiave: "vasculite associata a rivaroxaban", "vasculite indotta da rivaroxaban", "rivaroxaban e vasculite". Per l'analisi sono stati selezionati tutti i casi pubblicati fino alla fine di febbraio 2018. I casi selezionati sono stati descritti e comparati tra di loro e con una sospetta reazione avversa di vasculite indotta da rivaroxaban riportata nella RNF dal nostro ospedale. Per ciascun caso (sia per i casi pubblicati che per quello da noi riportato) è stata effettuata una valutazione di causalità impiegando l'algoritmo di Naranjo [16].

Risultati

Segnalazioni spontanee di Eudravigilance e della RNF

Utilizzando le parole chiave scelte sono stati individuati 79 casi in Eudravigilance. 28 casi erano stati riportati da compagnie farmaceutiche e i rimanenti da autorità regolatorie. In 11 casi c'era almeno un altro farmaco in aggiunta al rivaroxaban indicato come sospetto. Nove casi (indicati come ICSR da 1 a 9) sono stati selezionati in quanto soddisfacevano i criteri di selezione scelti (**Tabella 4** e **Box 1**).

Tra i casi riportati nella RNF fino a dicembre 2017, sono stati identificati 5 casi che soddisfacevano i criteri di inclusione (vedi Materiali e Metodi). Due casi (indicati come ICSR 10 e 11 nella **Tabella 4** e nel **Box 1**) soddisfacevano anche i criteri di esclusione e sono stati descritti in dettaglio, uno dei quali è stato riportato dal nostro ospedale. Quest'ultimo (indicato come ICSR 11) verrà presentato in dettaglio in un paragrafo a parte. Un caso che altrimenti avrebbe soddisfatto i criteri di esclusione non è stato selezionato poiché l'informazione riguardante il *dechallenge* non era disponibile.

Sintesi dei casi descritti

L'età media degli 11 casi era 78,5 anni (DS 7,7), mentre l'età mediana era 81 anni; tutti i pazienti avevano una età ≥ 60 anni. Tre pazienti erano femmine (27%), otto maschi (73%). La durata del trattamento prima della sospensione variava da un minimo di 8 giorni ad un massimo di 140 giorni, con una durata media di 31,2 giorni e una mediana di 15 giorni. La durata della vasculite prima della risoluzione completa (quando riportata) variava da un minimo di 19 giorni ad un massimo di 90 giorni. La più comune indicazione per il rivaroxaban era la fibrillazione atriale (riportata in 8 casi), seguita dalla tromboprofilassi (ICSR 11), la profilassi di eventi cerebrovascolari (ICSR 3) e la sostituzione dell'anca (ICSR 1). L'*outcome* dell'evento era indicato come "miglioramento" in 4 casi e come "risolto" nei rimanenti casi. I medicinali concomitanti non erano specificati in 5 casi ed erano riportati nei restanti casi.

Tabella 4 Overview dei casi selezionati.

N. ICSR	LLT reazione avversa	Età paziente (anni)	Durata del trattamento rivaroxaban (giorni)	Indicazione	Medicinali concomitanti	Durata vasculite (giorni)	Outcome
1	Vasculite, petecchie	62	12	Sostituzione dell'anca	Non riportati	Non applicabile	Miglioramento
2	Vasculite leucocitoclastica, aumento della creatinina, ipertiroidismo latente	86	21	Fibrillazione atriale	Clopidogrel, acido acetilsalicilico, spironolattone	90	Risoluzione
3	Prurito, esantema, vasculite	86	22	Profilassi di accidenti cerebrovascolari	Non specificato	Non specificato	Risoluzione
4	Vasculite allergica	81	9	Fibrillazione atriale	Bisoprololo, enalapril	25	Risoluzione
5	Vasculite, disordine cutaneo	82	15	Fibrillazione Atriale	Non specificato	29	Risoluzione
6	Vasculite, rash	82	8	Fibrillazione Atriale	Non specificato	Non applicabile	Miglioramento
7	Vasculite allergica	83	30	Fibrillazione Atriale	Non specificato	Non disponibile	Risoluzione
8	Reazione allergica, sanguinamento cutaneo, vasculite alle gambe, proteinuria	66	15	Fibrillazione Atriale	Bisoprololo, levotiroxina sodica, amlodipina, enalapril, dimetindene maleato	Non applicabile	Miglioramento
9	Peggioramento funzione renale, iponatriemia, edema periorbitale, edema braccia, ematuria microscopica, dolore articolare, dolore agli arti, vasculite cutanea	78	140	Fibrillazione Atriale	Candesartan cilexetil, idroclorotiazide, bisoprololo, fluvastatina	Non applicabile	Miglioramento
10	Vasculite alle gambe	80	12	Fibrillazione Atriale Persistente	Bisoprololo, repaglinide	19	Risoluzione
11	Vasculite leucocitoclastica	78	59	Tromboprolifassi	Acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosin, pregabalin	40	Risoluzione

ICSR= Individual Case Safety Report; LLT= Lowest Level Term.
I medicinali noti per poter dare vasculite sono riportati in grassetto.

Box 1 - Descrizione dei casi selezionati

ICSR 1

Una donna di 62 anni in trattamento con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno per sostituzione dell'anca sviluppò vasculite e petecchie entro 12 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento delle reazioni avverse. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 2

Un paziente di 82 anni in trattamento con rivaroxaban 15 mg una volta al di per fibrillazione atriale sviluppò vasculite leucocitoclastica, aumento della creatinina e ipertiroidismo latente entro 21 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento della vasculite, mentre l'*outcome* degli altri eventi fu riportato come "non noto". La durata dell'evento era di 90 giorni e i medicinali concomitanti includevano una doppia terapia antiaggregante con clopidogrel ed acido acetilsalicilico per posizionamento di stent, e spironolattone per insufficienza cardiaca. Il clopidogrel può causare vasculite come reazione avversa molto rara e potrebbe dunque rappresentare una potenziale causa alternativa dell'evento.

ICSR 3

Un paziente di 86 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per profilassi di eventi cardiovascolari sviluppò prurito, esantema e vasculite entro 22 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco fu sospeso con miglioramento dell'esantema e della vasculite; l'*outcome* del prurito fu riportato come "non noto". I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 4

Un paziente di 81 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite da ipersensibilità entro 9 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. La durata dell'evento era di 25 giorni e i medicinali concomitanti includevano bisoprololo ed enalapril per ipertensione arteriosa. L'enalapril può causare vasculite e potrebbe dunque rappresentare una potenziale causa alternativa dell'evento.

ICSR 5

Una paziente di 82 anni trattata con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite entro 15 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. La durata dell'evento era di 29 giorni ed i medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 6

Un paziente di 82 anni in trattamento con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite entro 8 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento dell'evento. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 7

Un paziente di 83 anni trattato con rivaroxaban 15 mg per fibrillazione atriale sviluppò vasculite da ipersensibilità entro 30 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con risoluzione dell'evento. I medicinali concomitanti non erano specificati.

ICSR 8

Una paziente di 66 anni in trattamento con rivaroxaban 20 mg una volta al dì per fibrillazione atriale sviluppò vasculite alle gambe, sanguinamento cutaneo e proteinuria entro 15 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento degli eventi riportati (vasculite e sanguinamento cutaneo); l'*outcome* della proteinuria fu riportato come "non noto". I medicinali concomitanti includevano bisoprololo per ipertensione, levotiroxina sodica per ipotiroidismo, amlodipina ed enalapril per ipertensione e dimentidene maleato per allergia. L'enalapril e l'amlodipina possono dare vasculite e potrebbero dunque rappresentare delle potenziali cause alternative dell'evento.

ICSR 9

Un paziente di 78 anni in trattamento con rivaroxaban per fibrillazione atriale sviluppò peggioramento della funzione renale, iponatriemia, edema periorbitale, edema alle braccia, ematuria microscopica, dolore articolare, dolore agli arti e vasculite cutanea entro 140 giorni dall'inizio del trattamento. Il farmaco sospetto fu sospeso con miglioramento di tutti gli eventi riportati. I medicinali concomitanti includevano candesartan cilexetil e idroclorotiazide per ipertensione arteriosa, bisoprololo ed acido acetilsalicilico per fibrillazione atriale e fluvastatina per iperlipidemia.

La fluvastatina può causare vasculite come reazione avversa molto rara ed anche l'idroclorotiazide può causare vasculite come reazione avversa rara. Essi potrebbero dunque rappresentare delle potenziali cause alternative di questo evento.

ICSR 10

Un uomo caucasico di 80 anni sviluppò porpora alle estremità inferiori 12 giorni dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban 15 mg una volta al dì per fibrillazione atriale persistente. Gli esami autoimmuni erano negativi e la biopsia cutanea, che portò ad una diagnosi di vasculite cutanea, non mostrava segni di immunoglobuline, complemento o depositi di fibrinogeno.

Il rivaroxaban è stato sospeso con risoluzione dell'evento dopo 19 giorni. I medicinali concomitanti includevano bisoprololo e repaglinide 0,5 mg per diabete mellito di tipo II. La repaglinide può causare vasculite e potrebbe dunque rappresentare una causa alternativa dell'evento.

Casi pubblicati

In totale sono stati individuati quattro casi di LCV associata a rivaroxaban in PubMed e Google Scholar utilizzando le parole chiave scelte.

Chaaya et al. [17] hanno riportato il caso di un uomo ispanico di 68 anni con una storia clinica significativa per ipertensione, diabete mellito di tipo II, malattia delle arterie coronarie, insufficienza cardiaca congestizia sistolica, gotta e una trombosi venosa profonda recentemente diagnosticata, ricoverato per un episodio di 3 giorni di rash diffuso esteso ad arti, addome e schiena. I medicinali assunti a domicilio dal paziente comprendevano l'aspirina, il losartan, il carvedilolo, la digoxina, lo spironolattone, la furosemide, l'atorvastatina, la glimepiride, la metformina, l'insulina, l'allopurinolo e il rivaroxaban. La terapia con rivaroxaban era stata iniziata 7 giorni prima della comparsa dei sintomi. Gli esami di laboratorio, che comprendevano l'emocromo completo, il pannello metabolico completo, gli studi di coagulazione, l'analisi delle urine e i livelli di digossina, erano nei limiti normali. Ulteriori indagini, inclusi gli anticorpi anti-nucleo, il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (citoplasmatici e perinucleari), i livelli del complemento (C3, C4), le crioglobuline sieriche, l'antigene di superficie dell'epatite B, gli anticorpi anti-epatite C e i test per l'HIV, davano risultati normali. E' stata effettuata una biopsia cutanea che ha portato alla diagnosi di LCV. La terapia con rivaroxaban è stata interrotta a seguito del ricovero e al paziente è stata prescritto un ciclo di metilprednisolone per via intravenosa con risoluzione del rash entro una settimana. L'allopurinolo, che il paziente stava assumendo da 5 mesi al momento della comparsa dell'evento, e la metformina sono state associate con la vasculite e potrebbero dunque essere responsabili dell'evento. In aggiunta al rivaroxaban, anche l'allopurinolo è stato sospeso prima della dimissione del paziente.

Hasbal et al. [18] hanno riportato il caso di un uomo di 28 anni trattato con diltiazem e metilprednisolone per via orale per una nefropatia IgA che sviluppò una porpora palpabile bilaterale agli arti inferiori 10 giorni dopo l'aggiunta alla terapia di rivaroxaban 20 mg una volta al giorno per una trombosi venosa profonda nella vena poplitea destra. Gli esami di laboratorio, che comprendevano l'emocromo completo, il pannello metabolico, l'analisi delle urine, gli esami di coagulazione, la sierologia infettiva, il check-up reumatologico e il livello di immunoglobuline E, erano tutti nei limiti normali. Il rivaroxaban è stato sostituito dall'enoxaparina sodica sottocutanea ad un dosaggio di 6000 UI due volte al giorno, con scomparsa delle lesioni cutanee entro una settimana. Due settimane dopo, al paziente è stato prescritto nuovamente rivaroxaban ad una dose di 10 mg al giorno con ricomparsa della porpora bilaterale agli arti inferiori entro tre giorni dal nuovo trattamento. Una biopsia cutanea di questa nuova lesione portò ad una diagnosi di LCV. Il rivaroxaban fu sospeso e l'enoxaparina fu somministrata nuovamente, con risoluzione delle lesioni cutanee. Il paziente era in uno stato clinico stazionario per la nefropatia IgA durante i due episodi di vasculite. Il diltiazem è stato associato con la LCV ma la *rechallenge* positivo dell'evento dopo la risomministrazione del rivaroxaban porta a considerare tale medicinale come il principale sospetto della reazione.

Riley D et al. [19] hanno riportato il caso di una donna di 38 anni, con una storia pregressa di linfedema cronico dell'arto inferiore destro dovuto ad un danno termico occorso durante l'infanzia, che sviluppò una eruzione cutanea purpurica diffusa il quarto giorno dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban (15 mg due volte al giorno) e metformina (500 mg una volta al giorno), prescritte rispettivamente per una trombosi venosa profonda e per diabete di tipo II. All'esame fisico le lesioni cutanee sembravano sterili e non erano accompagnate da sintomi sistemici di infezione o disfunzione degli organi interni. Il paziente fu dimesso con l'indicazione a sospendere la terapia con rivaroxaban e fu nuovamente ricoverato una settimana dopo, dopo essere giunto in ospedale lamentandosi di perdite cutanee maleodoranti, eritema ed edema, compatibili con una infezione secondaria delle lesioni cutanee esistenti localizzate all'arto inferiore destro. Il paziente non stava assumendo altri medicinali a domicilio, ad eccezione del rivaroxaban e della metformina. L'emocromo, il pannello metabolico completo e l'esame delle urine erano nei limiti normali. La velocità di eritrosedimentazione e la proteina C reattiva (PCR) erano elevate (rispettivamente 60 mm/h e 3,91 mg/dL). I test

per l'HIV, il pannello dell'epatite, gli anticorpi anti-nucleo (ANA), gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), le crioglobuline, lo screening di farmaci nelle urine, e il complemento sierico erano tutti negativi o entro i limiti normali. Le biopsie "punch" effettuate al braccio superiore destro e alla coscia laterale superiore sinistra portarono a una diagnosi di vasculite. Durante il ricovero, le lesioni purpuriche migliorarono e l'edema all'arto inferiore destro e la raccolta purulenta si risolse completamente con una terapia antibiotica empirica e con eparina, in seguito sostituita da warfarin. A seguito della dimissione, la paziente riprese la terapia con metformina senza avere una recidiva delle lesioni cutanee e continuò la terapia con warfarin al posto del rivaroxaban per la trombosi venosa profonda. All'appuntamento di follow-up 12 settimane dopo la dimissione, riferiva compliance con la sua terapia e non mostrava segni o sintomi di recidiva di LCV. La paziente presentava una infezione cutanea, un'altra causa potenziale di LCV, prima che venisse fatta una diagnosi istologica definitiva, ma la tempistica dei sintomi suggerisce che l'infezione fosse una conseguenza della LCV piuttosto che una causa. Inoltre, la paziente stava assumendo metformina, un altro farmaco raramente implicato come causa di LCV, prima dello sviluppo dei sintomi, anche se non mostrò una recidiva di LCV dopo aver ripreso la terapia con metformina al follow-up a lungo termine successivo alla dimissione.

Laura Sainz-Gaspar et al. [20] hanno riportato il caso di una donna di 81 anni che sviluppò molteplici papule purpuriche agli arti inferiori 3 mesi dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban per fibrillazione atriale. Il paziente non riportò sintomi extracutanei o l'utilizzo di altri farmaci. L'esame istopatologico di una delle lesioni portò a una diagnosi di LCV. Gli esami di laboratorio includevano emocromo, biochimica con valutazione della funzionalità epatica, analisi delle urine, livelli del complemento (C3, C4), fattore reumatoide, anticorpi antinucleo, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, crioglobuline sieriche e determinazione dell'immunoglobulina, striscio di sangue, sierologia per HIV, HBV, e HCV, che erano tutti normali. Il rivaroxaban fu sostituito con l'enoxaparina (4000 UI due volte al dì) in combinazione con un breve ciclo di prednisone per via orale (0.5 mg/kg/24 h). Dopo 7 giorni la porpora era completamente risolta lasciando solo una iperpigmentazione residua. Il trattamento con corticosteroidi fu interrotto, e al follow-up del 8° mese non furono evidenziate recidive di vasculite.

Il caso da noi segnalato

Presentiamo il caso di un uomo che sviluppò LCV mentre era in trattamento con rivaroxaban per profilassi di eventi tromboembolici.

Un uomo caucasico di 78 anni con una storia pregressa di episodi di tromboembolismo polmonare e venoso e differenti co-morbilità, incluse una sindrome post-trombotica, ipertensione, iperplasia prostatica benigna, steatosi epatica ed emangioma, idronefrosi sinistra secondaria a calcoli all'uretere, fu ricoverato per un episodio di 10 giorni di lesioni cutanee purpuriche agli arti inferiori e superiori e al tronco. L'altro riscontro significativo all'esame fisico oltre la porpora era una ulcera cutanea venosa recidivante all'arto inferiore sinistro secondaria ad un evento traumatico e già presente prima della comparsa dell'evento. I medicinali del paziente includevano acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosina, pregabalin e rivaroxaban 20 mg una volta al dì, quest'ultimo prescritto per profilassi tromboembolica. Il rivaroxaban era l'ultimo farmaco aggiunto alla terapia del paziente prima della comparsa dei sintomi, 7 settimane dopo l'inizio del trattamento. L'emocromo, inclusa la conta degli eosinofili, il pannello metabolico, gli esami della coagulazione, l'esame delle urine e del sedimento urinario, erano nei limiti normali, mentre i marker infiammatori, ossia la proteina C-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione, erano entrambi elevati (rispettivamente 67,6 mg/L e 70 mm/h). Ulteriori test, incluse le crioglobuline sieriche, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, i livelli del complemento (C3, C4), l'antigene di superficie dell'epatite B, gli anticorpi anti-epatite C, davano risultati normali o negativi. Gli anticorpi IgM contro il virus Epstein-Barr (EBV VCA-IgM), Parvovirus B19 e Cytomegalovirus erano tutti negativi escludendo la presenza di una infezione attiva. Gli anticorpi anti-nucleo mostravano una debole positività ma il pannello degli antigeni nucleari estraibili (U1RNP, SM, SSB, SCL70, J01, SSA, rRNP, PCNA, PM/ScI) ripor-

tava risultati negativi. La biopsia cutanea “punch” delle lesioni purpuriche mostrava un infiltrato infiammatorio perivascolare ed interstiziale composto in predominanza da neutrofili, leucocitoclasti neutrofilo, necrosi fibrinoide della parete di alcuni vasi e stravasamento degli eritrociti, caratteristiche compatibili con un quadro di vasculite leucocitoclastica. L'infiltrato infiammatorio era anche composto da una diffusa componente eosinofila insieme a quella neutrofila, che è frequentemente presente in associazione con la vasculite farmaco-indotta e potrebbe essere suggestiva di una eziologia iatrogena della malattia [21].

Fu anche effettuato un tampone dell'ulcera cutanea, che risultò positivo per batteri contaminanti (*P.mirabilis* e *E.coli*). La terapia con rivaroxaban fu temporaneamente sospesa in vista della biopsia cutanea, con miglioramento delle lesioni purpuriche, e in seguito fu risomministrata con peggioramento della porpora. La terapia fu quindi sospesa definitivamente e il rivaroxaban fu sostituito dall'enoxaparina per via sottocutanea e in seguito dall'acenocumarolo, un medicinale già assunto in passato dal paziente senza nessun problema riferito. Inoltre, il paziente fu trattato con un ciclo di prednisone per via orale, uno steroide topico, e con la terapia antibiotica orale con ciprofloxacina per l'ulcera cutanea infetta, con scomparsa delle lesioni purpuriche entro 4 settimane.

Confronto tra i casi descritti

Confrontando questi 5 casi, il tempo intercorrente tra l'inizio della terapia e la comparsa dell'evento variava da un minimo di 4 giorni ad un massimo di 3 mesi. La risomministrazione della terapia con rivaroxaban a seguito di una prima sospensione del trattamento con ricomparsa o peggioramento della vasculite (*rechallenge* positivo) fu effettuata in 2 dei 5 casi. Applicando l'algoritmo di Naranjo per la valutazione di causalità ai casi pubblicati e a quello da noi riportato, due sono stati classificati come possibili (score: 3) e gli altri tre come probabili (score: 5). Un esempio di valutazione di causalità usando quest'algoritmo applicata al caso da noi riportato è illustrato nella **Tabella 5**.

In 2 dei 5 casi non sono state intraprese ulteriori azioni per la gestione dell'evento a parte la sospensione del rivaroxaban, mentre negli altri 3 casi è stato effettuato anche un trattamento con corticosteroidi sistemici (**Tabella 6**).

Tabella 5 Valutazione del nesso di causalità del caso da noi riportato fatta utilizzando l'algoritmo di Naranjo [16].

	SI	NO	NON NOTO
1. Ci sono dei rapporti precedenti conclusivi su questa reazione? +1 / 0 / 0		0	
2. L'evento avverso è comparso dopo la somministrazione del farmaco sospetto? +2 / -1 / 0	+2		
3. L'evento avverso è migliorato dopo la sospensione del farmaco o la somministrazione di un antagonista specifico? +1 / 0 / 0	+1		
4. L'evento avverso è ricomparso dopo la risomministrazione del farmaco? +2 / -1 / 0	+2		
5. Ci sono cause alternative? -1 / +2 / 0	-1		
6. La reazione è ricomparsa alla somministrazione del placebo? -1 / +1 / 0			0
7. Il medicinale è stato rilevato nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni note per essere tossiche? +1 / 0 / 0		0	
8. La reazione è stata più grave all'aumento della dose o meno grave alla sua diminuzione? +1 / 0 / 0		0	
9. Il paziente ha avuto in passato una reazione simile allo stesso medicinale o ad un medicinale simile? +1 / 0 / 0		0	
10. L'evento avverso è stato confermato da evidenze oggettive? +1 / 0 / 0	+1		

Tabella 6 Alcune caratteristiche importanti dei casi pubblicati e del caso da noi riportato.

Riferimento bibliografico	Tempo tra inizio della terapia e comparsa dell'evento (Giorni)	Rechallenge	Medicinali concomitanti	Azioni intraprese per la reazione	Valutazione di causalità (algoritmo di Naranjo)
Chaaya et al. [14]	7	Non effettuato	Aspirina, losartan, carvedilolo, digoxina, spironolattone, furosemide, atorvastatina, glimepiride, metformina, insulina, allopurinolo	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un ciclo di metilprednisolone per via intravenosa	3, possibile
Hasbal et al. [15]	10	Effettuato, positivo	Diltiazem e metilprednisolone orale	Sospensione del rivaroxaban	5, probabile
Riley D et al. [19]	4	Non effettuato	Metformina	Sospensione del rivaroxaban	3, possibile
Laura SG et al. [24]	90	Non effettuato	Nessuno dichiarato dal paziente	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un breve ciclo di prednisone per via orale	5, probabile
Il nostro caso (ICSR 11)	48	Effettuato, positivo	Acebutololo, amiloride cloridrato + idroclorotiazide, amlodipina, dutasteride, tamsulosina, pregabalin	Sospensione del rivaroxaban, trattamento con un ciclo di prednisone per via orale e steroide topico	5, probabile

I medicinali noti per dare vasculite sono riportati in grassetto. La valutazione di causalità utilizzando l'algoritmo di Naranjo è indicata come un punteggio associato alla corrispondente valutazione qualitativa (<1, dubbio; 1-4, possibile; 5-8, probabile; ≥9, altamente probabile).

Discussione

La diagnosi di vasculite farmaco-indotta è complicata da molti fattori, inclusi le molteplici eziologie della malattia, il tempo variabile intercorrente tra inizio del trattamento e sviluppo dei sintomi e la presentazione clinica non specifica della malattia. Ciononostante, è molto importante, anche se non semplice, giungere ad una diagnosi di vasculite farmaco-indotta poiché il trattamento e le strategie di gestione della vasculite farmaco-indotta sono significativamente differenti da quelle della vasculite dovuta a cause differenti [1].

Abbiamo trovato 11 casi riportati in EV e nella RNF che soddisfacevano i criteri di selezione (illustrati in **Tabella 4**). La durata mediana del trattamento con rivaroxaban prima della sua sospensione era di 15 giorni. Quindi, pur non avendo accesso alle informazioni riguardanti la tempistica della comparsa dei sintomi per i casi di EV, possiamo ipotizzare che nella maggior parte dei casi la vasculite si sviluppò poco tempo dopo l'inizio del trattamento, fatto consistente con la tempistica di comparsa della vasculite, che tipicamente si sviluppa da 7 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento [5]. In tutti i 6 casi dove i medicinali concomitanti erano riportati, c'era almeno un medicinale noto per poter causare vasculite. Quest'ultimi includevano clopidogrel (ICSR 2), enalapril (ICSR 4,8), amlodipina (ICSR 8,11), repaglinide (ICSR 10), idroclorotiazide (ICSR 9 e 11) e fluvastatina (ICSR 9). Ciò riflette il fatto che la vasculite farmaco-indotta può essere causata da molteplici medicinali, complicando potenzialmente la ricerca del farmaco responsabile della reazione.

Per quanto ne sappiamo, ci sono 4 casi pubblicati di LCV indotta da rivaroxaban [14, 15, 19, 24]. Chaaya et al. [17] hanno riportato il caso di un uomo di 68 anni con molteplici co-morbilità che sviluppò LCV 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con rivaroxaban per una trombosi venosa profonda recentemente diagnosticata, mentre Hasbal et al. [18] hanno riportato il caso di un uomo di 28 anni con nefropatia IgA che sviluppò porpora 10 giorni dopo l'aggiunta alla terapia di rivaroxaban una volta al giorno per trombosi venosa profonda e con un *rechallenge* positivo dopo la reintroduzione della terapia con rivaroxaban. Un terzo caso di LCV indotta da rivaroxaban è stato pubblicato da Riley D et al. [19], e descrive una paziente che sviluppò LCV il quarto giorno dopo l'inizio della terapia con rivaroxaban e metformina, prescritte rispettivamente per una trombosi venosa profonda e un diabete di tipo II. Recentemente, è stato pubblicato un quarto caso da Laura SG et al. [20] che descrive una donna di 81 anni che sviluppò LCV dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con rivaroxaban. In 2 dei 4 casi pubblicati la metformina, nota per poter dare vasculite, era presente come medicinale concomitan-

te. In particolare, nel caso descritto da Riley D et al. la vasculite comparve dopo l'inizio della terapia con metformina e rivaroxaban. Anche se l'evento non recidivò dopo la reintroduzione della terapia con metformina, non possiamo escludere che questo farmaco sia una possibile causa alternativa dell'evento. In aggiunta, nel caso descritto da Chaaya et al. [17], il paziente stava assumendo allopurinolo, un altro farmaco noto per poter dare vasculite, da 5 mesi al momento della comparsa dell'evento ed è stato dimesso con l'indicazione a interromperlo.

Nel nostro caso e in quello descritto da Laura Sainz-Gaspar et al. [20], l'intervallo tra inizio del trattamento e manifestazione dei sintomi della vasculite era più lungo rispetto agli altri 3 casi (i sintomi si presentavano rispettivamente 7 settimane e 3 mesi dopo l'inizio del trattamento), ma la durata di questo intervallo è nota per essere variabile e spesso prolungata, rendendo a volte difficile la diagnosi di vasculite farmaco-indotta [5-6]. Come sottolineato dagli autori, il periodo di induzione di 3 mesi riportato da Laura Sainz-Gaspar et al. rende possibile il fatto che l'associazione possa essere dovuta a una coincidenza e che la vasculite fosse idiopatica ed auto-limitante. La stessa considerazione potrebbe valere anche per il nostro caso. Anche se l'amlodipina è stata associata con LCV [22-23], il paziente del caso da noi descritto la stava assumendo da molti anni al momento della comparsa dei sintomi, e ciò farebbe pensare che non fosse il *trigger* della LCV. In aggiunta, l'infezione cutanea è una altra causa nota di LCV, perciò non possiamo escludere che l'infezione della ulcera cutanea venosa del paziente possa rappresentare una possibile causa alternativa della LCV. Ciononostante, la storia terapeutica del paziente, i risultati di laboratorio negativi, i riscontri istologici, il *rechallenge* positivo e la risoluzione del rash dopo la sospensione del trattamento, suggeriscono che questo sia un caso di probabile LCV indotta da rivaroxaban.

Conclusioni

La vasculite è una sospetta reazione avversa emergente al rivaroxaban che non è ancora stata riportata tra le reazioni avverse incluse nel SPC di questo farmaco a febbraio 2018 [24]. Infatti, gli unici disordini vascolari riportati nella sezione 4.8 del SPC sono ipotensione ed ematoma, eventi che erano già stati evidenziati durante i trial di fase III che portarono all'approvazione del farmaco. La vasculite associata al rivaroxaban, se confermata, potrebbe dunque rappresentare un esempio di una reazione avversa rara non identificata durante i trial clinici registrativi ma venuta alla luce solo in seguito, nel periodo post-marketing. Dal momento che l'uso del rivaroxaban come alternativa alla terapia con warfarin diviene sempre più diffuso, con un conseguente incremento nel numero di individui esposti al farmaco, ulteriori casi di questo evento emergente, raro ma grave, verranno verosimilmente pubblicati e riportati alle autorità regolatorie, migliorando le nostre conoscenze su questa reazione problematica. I medici dovrebbero essere consapevoli di questa potenziale reazione avversa al rivaroxaban quando effettuano la diagnosi differenziale di vasculite.

Bibliografia

- [1] Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(12): 71.
- [2] Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Drug-induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015; 150(2): 203-210.
- [3] Goeser MR, Lianos V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15(4): 299-306.
- [4] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1-11.
- [5] Micheletti RG, Victoria PW. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41(1): 21-32.
- [6] Radi M, Martinovi Kaliterna D, Radi J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med.* 2012; 70(1): 12-17.
- [7] James P, Russel, Lawrence E. Gibson. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 3-13.
- [8] Hsu CY, Chen WS, Sung SH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of literature. *Intern Med.* 2012; 51(6): 601-606.
- [9] Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008; 38(4): 281-283.
- [10] Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, et al. Dabigatran Associated Leukocytoclastic Vasculitis. *Case Rep Med.* 2015; 2015: 616109.
- [11] An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2017; published online 4 January 2017.
- [12] Jiménez-Gonzalo FJ, Medina-Pérez M, Marín-Martín J. Acenocoumarol-induced leukocytoclastic vasculitis. *Haematologica.* 1999; 84(5): 462-463.
- [13] De Bats B, Rivard L, Bellemin B, et al. Leukocytoclastic vasculitis after injection of low-molecular-weight heparin (letter). *Presse Med.* 2000; 29(29): 1604.

- [14] Trang T. Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6):5 40-550.
- [15] Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(5): 1056-1065.
- [16] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-245.
- [17] Chaaya G, Jaller-Char J, Ghaffar E, Castiglioni A. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis: A challenging rash. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(6): 577-578.
- [18] Hasbal NB, Ba türk T, Koç Y et al. Leukocytoclastic Vasculitis Associated with a New Anticoagulant: Rivaroxaban. *Turk J Haematol.* 2017; 34(1): 116-117.
- [19] Riley D, Messer AM, Picket M, Jahan-Tigh R. A case of leukocytoclastic vasculitis caused by novel anticoagulant rivaroxaban. *Dermatology Online Journal* 2017; 23 (11): 19.
- [20] Sainz-Gaspar L, Pita da Veiga G, M. Suárez Peñaranda J et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. *Int J Dermatol* 2018; 57(5): 622-624.
- [21] Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol.* 2006; 142(2): 155-161.
- [22] Meissner M, Kaufmann R. Annular leukocytoclastic vasculitis after the administration of an amlodipine generic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(2): 238-239.
- [23] Del Río Fernández MC, Plagaro Cordero ME, de Frutos Arribas JF et al. Leukocytoclastic vasculitis in relation to amlodipine administration. *Rev Clin Esp.* 1995; 195(10): 738-739.
- [24] Xarelto® Summary of Product Characteristics, available at the EMA website (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WCOB01ac058001d124)