

ANALISI DELLE ADR DA ANTICOAGULANTI ORALI IN UNA DIVISIONE DI MEDICINA GENERALE: MODALITÀ DI PRESENTAZIONE, PREVENIBILITÀ E NECESSITÀ DEL MONITORAGGIO CLINICO

Analysis of ADRs from oral anticoagulants in an Internal Medicine Department: clinical pictures, prevention and need for clinical monitoring

Giuditta Violetta Vighi¹, Giulia Spada¹, Silvia Pagani², Marco Ruocco¹, Marita Sironi¹, Mauro Venegoni², Giuseppe Danilo Vighi²

¹U.O. Farmacia Ospedaliera ASST di Vimercate (MB)

²Medicina Interna ASST di Vimercate (MB)

Keywords

Pharmacovigilance
Oral Anticoagulants
Adverse Drug Reactions
Preventability
Emergency Department

Abstract

Background In RCTs, oral anticoagulants, both vitamin K inhibitors (VKAs) and direct anticoagulants (DOACs) have proven to be useful in preventing and treating thromboembolic diseases. A retrospective cohort study was conducted for one year in the Medical ward of the Vimercate Hospital to identify patient characteristics with adverse reactions from anticoagulants. The aim of the study was to evaluate the incidence of anticoagulants serious adverse drug reactions conditioning hospital admission, the percentage of preventable reactions and the determinants of those.

Methods Among the hospitalized patients between November 1, 2015 and October 31, 2016, patients admitted in Internal Medicine departments were selected. Patients with adverse drug reactions (ADRs) from anticoagulants were identified.

Results In the period included there were 2064 admissions in the departments of Internal Medicine. 102 eligible patients were identified (4.9%); of these 48 were females, 54 males. The average age was 81.9 (from 60 to 95 years). Out of 102 cases, 68 used AVKs and 34 DOACs. The admission diagnosis was cardiac failure following anemia or hemorrhage (56 cases), in 29 acute hemorrhage, sometimes not associated with anemia; in 17 anemia not associated with hemorrhage. Among the 102 patients, 60 (59%) took drugs with major interactions with the anticoagulants. The risk of bleeding during therapy with VKAs, analyzed with the HAS-BLED score showed that 65 patients had a score >3 which correlates with a high risk of major bleeding.

Conclusions This study highlights the large percentage of adverse reactions from oral anticoagulants that can be avoided with more careful patient management. Beyond the monitoring of therapy in patients treated with VKAs, it has to be stressed the importance of periodic controls of blood count and renal function in patients taking DOACs, especially the oldest patients. A picture of cardiac failure often anticipates the signs of hemorrhage/anemia.

Introduzione

Gli anticoagulanti orali, sia inibitori della vitamina K che inibitori dei fattori della coagulazione, si sono dimostrati utili nel prevenire e curare le malattie tromboemboliche, anche nella popolazione anziana [1-5] è molto aumentato in questi anni.

Per molto tempo gli inibitori della vitamina K (AVK) sono stati gli unici anticoagulanti orali presenti sul mercato; ormai da una decina di anni sono comparsi gli anticoagulanti diretti (DOAC), che, non richiedendo controlli ravvicinati dell'INR e avendo una più

Corrispondenza: Dr.ssa Giuditta Violetta Vighi. U.O. Farmacia Ospedaliera ASST di Vimercate, Via Santi Cosma e Damiano, 10 - 20871 Vimercate [MB].
E-mail: giudittavioletta.vighi@asst-vimercate.it

rapida insorgenza d'azione, stanno diventando in tutti i paesi gli anticoagulanti orali più prescritti. Contemporaneamente sono comparsi in letteratura articoli che sottolineano alcuni problemi dei DOAC, come la sensibilità ai livelli di filtrato glomerulare [6], il rischio della sottovalutazione dei rischi da parte dei pazienti [7], le interazioni con altri farmaci [8, 9].

Per verificare i rischi e l'appropriatezza d'uso di vecchi e nuovi anticoagulanti orali, nella reale pratica clinica, abbiamo condotto uno studio sui pazienti ricoverati nei reparti di Medicina Interna dell'Azienda socio-sanitaria territoriale di Vimercate dal 1 novembre 2015 al 31 ottobre 2016.

Il nostro obiettivo era quello di valutare l'incidenza di sospette reazioni avverse gravi dovute all'assunzione di anticoagulanti che hanno provocato il ricovero ospedaliero, la percentuale di reazioni avverse prevenibili e le cause di queste.

Materiali e metodi

Selezione del campione

Le schede di Pronto Soccorso e le cartelle cliniche sono state anonimizzate dal Centro Elaborazione Dati con un codice di riferimento che rendeva impossibile risalire ai pazienti.

Attraverso la revisione delle schede anonimizzate sono stati estratti i dati dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali ricoverati in Medicina dal Pronto Soccorso con diagnosi di emorragia in atto, anemia significativa (Emoglobina [Hb] <11 g/L), scompenso di circolo (documentato da elevamento del peptide natriuretico di tipo B [pro-BNP]) accompagnato da anemia o emorragia, o *International Normalized Ratio* (INR) >5 (nei pazienti trattati con AVK).

Sono stati esclusi i casi che, pur in terapia con anticoagulanti orali, avevano le seguenti caratteristiche, che impedivano una imputabilità certa:

- Hb \geq 11 g/dL (esclusi i casi di emorragia conclamata);
- anemia in presenza di scompenso multifattoriale;
- velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 mL/min (esclusi i casi di emorragia conclamata);
- anemia da diminuita produzione (compromissione midollare).

Le informazioni registrate per ogni caso sono state:

- dati anamnestici (età, sesso),
- data accesso,
- data dimissione/decesso,
- diagnosi all'ingresso e alla dimissione,
- terapie (informazioni sulla terapia anticoagulante, prescrizione alla dimissione, altre terapie),
- patologie concomitanti,
- parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno),
- esami di laboratorio (emoglobina, INR, Volume Globulare Medio, funzionalità renale, proBNP),
- azioni intraprese (sospensione degli anticoagulanti, cambio della terapia, trasfusioni ecc.).

Analisi dei dati

Per valutare le caratteristiche dei pazienti con reazioni avverse da anticoagulanti orali, sono stati valutati diversi parametri quali l'età, la funzionalità renale (VFG), il numero di farmaci assunti e tra questi, quelli in grado di aumentare l'incidenza del sanguinamento e quelli determinanti interazioni maggiori con gli anticoagulanti. Si definiscono come interazioni maggiori le reazioni potenzialmente gravi dovute ad associazioni di farmaci, che dovrebbero essere evitate. Queste sono state determinate utilizzando la banca dati delle interazioni farmacologiche fornite da *Micromedex Drug-Reax*[10]. È stato anche valutato il numero di trasfusioni eseguite.

Il rischio di sanguinamento correlato agli AVK è stato calcolato attraverso lo score HAS-BLED [11].

È stata condotta inoltre una valutazione della prevedibilità delle reazioni avverse da farmaci (ADR) nella popolazione selezionata, considerando come ADR prevenibili le reazioni avverse che potevano essere evitate attraverso l'analisi di alcuni fattori, quali INR >5 e lo score HAS-BLED elevato (≥ 3) per gli AVK, la diminuzione del filtrato glomerulare e le interazioni maggiori sia per AVK che per DOAC.

Lo studio è stato notificato al Comitato Etico della provincia di Monza-Brianza presso l'ASST Monza (Ospedale San Gerardo).

Risultati

Nel periodo compreso tra l'1 novembre 2015 e il 31 ottobre 2016 gli accessi al Pronto Soccorso (PS) sono stati 72.440, e questi hanno generato 2.064 ricoveri nei reparti di medicina interna.

In base ai criteri di inclusione/esclusione, sono stati identificati 102 pazienti eleggibili (102/2064, 4,94%); di questi 48 erano femmine (47%), 54 maschi (53%). L'età media era di 81,7 anni, con un range da 60 a 95 anni. Nella **Tabella 1** sono riportati i dati anagrafici e clinici suddivisi per AVK e DOAC.

La degenza media in questa popolazione è stata di 12,60 giorni (DS $\pm 7,56$), più elevata di quella normalmente riscontrata per gli altri pazienti ricoverati in Medicina Interna a Vimercate (9, 18 giorni). I pazienti deceduti durante il ricovero sono stati 4, di cui 3 per cause diverse dalla reazione avversa e un uomo di 79 anni deceduto per ematemesi e melena da ulcera duodenale. Nel gruppo dei 102 pazienti, 56 avevano uno scompenso cardiaco acuto correlato a una anemizzazione o conseguente ad una emorragia massiva acuta; 12 avevano una anemia senza evidenza di sanguinamento in atto, 34 avevano una emorragia acuta evidente in alcuni casi non associata a anemia. Il 67% dei pazienti assumeva AVK (66 warfarin, 2 acenocumarolo), il restante 33% era in terapia con DOAC (14 apixaban, 12 dabigatran e 8 rivaroxaban).

Tabella 1 Dati anagrafici e clinici della popolazione studiata.

		DOAC		AVK		TOTALE	
		N°	%	N°	%	N°	%
SESSO	M	18	53	36	53	54	35
	F	16	47	32	47	48	47
ETÀ (anni)	60-70	1	3	3	4	4	4
	70-80	12	35	25	37	37	36
	>80	21	62	40	59	61	59
VFG (ml/min)	<30	4	12	14	21	18	18
	30<VFG≤50	16	47	26	38	42	41
	50<VFG≤60	5	15	7	10	12	12
	>60	9	26	16	23	25	24
	Non rilevabile	1	3	4	6	5	5
N° FARMACI ASSUNTI	≤5	7	21	10	15	17	17
	>5	27	79	58	85	85	83
SCOMPENSO	PRESENTE	16	47	40	59	56	55
COMORBIDITÀ	FIBRILLAZIONE ATRIALE	30	88	48	71	78	76
	IPERTENSIONE	26	76	48	71	74	72
	DIABETE MELLITO	14	41	31	46	45	44
	INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	3	9	28	41	31	30
	ALTRE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI	18	53	36	53	54	53
GIORNI DI DEGENZA, Media		11,64		11,98		11,89	
N° TRASFUSIONI		13	38	30	44	43	42
SOSPENSIONE TERAPIA		13	38	15	22	28	27
SWITCH TERAPIA		5	15	10	15	15	15

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Il rischio di sanguinamento in corso di terapia con AVK nella popolazione analizzata è stato valutato secondo lo score HAS-BLED, e nella **Tabella 2** è riportato il dettaglio dei 68 pazienti. Come si può vedere il punteggio medio era 3,51 (DS \pm 0,66) e solo 3 pazienti avevano un punteggio intermedio (2), mentre tutti gli altri avevano un punteggio elevato (3-5) che correla con un alto rischio di sanguinamenti maggiori. Il tipo di emorragia, o il riscontro di anemia senza evidente emorragia è presentato nella **Tabella 3**. Per analizzare la funzionalità renale abbiamo suddiviso la popolazione in studio in 4 classi:

- VFG < 30, grave compromissione renale;
- 30 < VFG < 50, moderata compromissione renale;
- 50 < VFG < 60, lieve compromissione renale;
- VFG > 60, funzione renale normale;
- nr, parametro non riportato in cartella clinica.

Il 18% dei pazienti presentava un VFG <30 mL/min, il 41% un VFG tra 30 e 50 mL/min, il 12% VFG superiore a 50 mL/min, il 24% una funzione renale nella norma e nel 5% dei casi non era disponibile il dato in cartella clinica.

Tabella 2 Rischio di sanguinamento maggiore con punteggio HAS-BLED nei 68 pazienti trattati con AVK.

PUNTEGGIO HAS-BLED	N° PAZIENTI
2	3
3	30
4	32
5	3
Punteggio (media \pm DS)	3,49 \pm 0,64

Tabella 3 Tipo di emorragia o riscontro di anemia senza emorragia palese.

DIAGNOSI	DOAC		AVK		TOTALE	
	N°	%	N°	%	N°	%
SANGUINAMENTI GASTROINTESTINALI	8	23	9	13	17	17
EMATEMESI	1	3	1	1	2	2
MELENA	6	18	2	3	8	8
PROCTORRAGIA	4	12	6	9	10	10
EMATOMA	2	6	5	7	7	7
ALTRI SANGUINAMENTI	1	3	5	7	6	6
ANEMIA SENZA EMORRAGIA	5	18	9	13	14	14
SCOMPENSO CARDIACO	16	47	40	59	56	55

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Il numero di farmaci assunti dai singoli pazienti andava da un minimo di 3 a un massimo di 16: media 8,54 (DS \pm 3,13). Nella nostra popolazione i pazienti in politerapia (più di 5 farmaci contemporaneamente) erano l'80%, di cui il 31% assumeva più di 10 farmaci.

Tra i 102 pazienti, 60 (59%) assumevano farmaci con potenziali interazioni maggiori con gli anticoagulanti. In 34 casi l'interazione era con un farmaco, in 22 casi con due farmaci e in 4 casi con tre farmaci. I farmaci interagenti registrati con la relativa frequenza sono riportati nella **Tabella 4**. Le interazioni erano in 38 casi con statine, in 22 casi con amiodarone, in 12 casi con antiaggreganti, in 9 casi con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in 4 casi con steroidi e in 2 casi con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Tabella 4 I farmaci interagenti con relativa frequenza.

FARMACI	DOAC		AVK		TOTALE	
	N°	%	N°	%	N°	%
AMIODARONE	13	38	9	13	22	22
ANTIAGGREGANTI	1	3	11	16	12	12
FANS	1	3	1	1	2	2
CORTICOSTEROIDI	1	3	3	4	4	4
SSRI	4	12	5	7	9	9
STATINE	12	35	26	38	38	37

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K.

Nel gruppo di pazienti trattati con AVK, 11 su 68 (16%) avevano un INR >5 e 2 un INR ≥10.

Dei 102 pazienti analizzati ben 75 avevano criteri per cui la ADR era prevenibile (72%): 37 con un criterio, 31 con 2 criteri, 7 con ben 3 criteri (**Tabella 5**). I criteri considerati erano: interazioni maggiori con altri farmaci in terapia (che ne sconsigliavano l'associazione), alto rischio di sanguinamento testimoniato da score HAS-BLED elevato (≥3), INR >5 che documenta un monitoraggio inadeguato della terapia con AVK.

Tabella 5 ADR prevedibili.

ADR	DOAC		AVK		TOTALE	
	N°	%	N°	%	N°	%
HAS-BLED ≥3			65	96	65	96
INR>5			11	16	11	16
1 INTERAZIONE	17	50	17	25	34	33
2 INTERAZIONI	4	12	18	26	22	22
3 INTERAZIONI	2	6	2	3	4	4
VFG <30 mL/min	4	12	14	21	18	18

DOAC anticoagulanti diretti; AVK antagonisti della vitamina K; INR *international normalized ratio*; VFG velocità di filtrazione glomerulare.

Nel gruppo dei pazienti in terapia con AVK hanno dovuto ricorrere a trasfusioni ben 29 su 66 (44%) in warfarin e 1 su 2 in acenocumarolo. Tra i pazienti in NAO hanno ricevuto trasfusioni 4 su 14 in apixaban (28,57%), 5 su 12 in dabigatran (41,7%), 4 su 8 (50%) in rivaroxaban; in totale le trasfusioni si sono rese necessarie in 43 dei 102 pazienti arruolati (42,2%).

Dei 102 pazienti dimessi, 46 hanno ripreso la terapia anticoagulante precedente il ricovero; 2 l'hanno ripresa dopo 1 settimana, per 4 è stata programmata una rivalutazione del rischio a distanza di tempo. 35 pazienti (34,3%) hanno sospeso alla dimissione la terapia anticoagulante, e 15 pazienti (14,7%) sono stati dimessi con una terapia anticoagulante diversa da quella precedente il ricovero. Nello specifico 10 pazienti in terapia con warfarin hanno cambiato terapia (7 con eparina, 3 con NAO). Tre pazienti in terapia con apixaban, uno con dabigatran e uno con rivaroxaban sono passati a eparina.

Quindi globalmente il 49% ha sospeso o modificato la terapia anticoagulante precedente.

In 48 casi era esplicitamente riportato in cartella clinica il nesso di causalità tra sanguinamento e terapia anticoagulante, ma solo in 7 di questi era stata effettuata una segnalazione di sospetta ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Discussione

Il nostro studio utilizza i dati del Pronto Soccorso e quelli della cartella clinica, dei dati di laboratorio e immagini, per valutare l'appropriatezza d'uso degli anticoagulanti orali. La nostra analisi evidenzia una grande percentuale di ADR prevenibili, che indicano una diffusa inappropriata d'uso degli anticoagulanti orali, per la carenza di periodici controlli di laboratorio e per la sottovalutazione di interazioni maggiori.

Comparazione con altri studi

Nella nostra analisi la popolazione di pazienti ricoverati per ADR gravi da anticoagulanti orali rappresenta il 4,9% di tutti i ricoveri in Medicina Interna e lo 0,14% di tutti gli accessi in PS. Questo dato è difficilmente confrontabile con altri, perché si riferisce ad un solo reparto ospedaliero: per esempio lo studio di Perrone e coll. [12] che ha utilizzato i dati dello studio MEREAFAPS negli anni 2010-2011, ha rilevato che lo 0,35% degli accessi al PS è dovuto ad ADR e che, di questi, il 15% richiedeva il ricovero. Anche Budnitz [13] identifica lo 0,24% degli accessi al PS correlati ad ADR. D'altra parte, la grande variabilità della percentuale di ADR che causano ricovero ospedaliero o insorgono durante la degenza è evidenziata da una recente revisione di Bouvy [14], che mostra come il tasso di ospedalizzazione per ADR spazi dallo 0,5% al 12,8% di tutti i pazienti che accedono al Pronto Soccorso, con una mediana del 3,6% e una media del 4,6% di tutti i ricoveri. Questa variabilità è probabilmente legata ai diversi criteri utilizzati per definire le reazioni avverse.

Nel nostro studio la grande maggioranza di pazienti con anemia (e anche in alcuni casi con emorragia) si è presentata in PS con i segni di scompenso di circolo, e un successivo emocromo ha documentato la presenza di anemia, talora acuta (con valori di emoglobina ancora alti), talora cronica (con valori bassi di Hb). Lo scompenso cardiaco era favorito dalla presenza di fibrillazione atriale (47 casi), di TVP/TEP (5 casi) e di miocardiopatia dilatativa (2 casi).

Lo scompenso cardiaco non viene solitamente considerato come indicatore di una possibile reazione avversa da anticoagulanti: i nostri dati sottolineano la necessità, soprattutto nei pazienti anziani, di monitorare, attraverso visite ed esami clinici, il compenso di circolo dei pazienti, e di sospettare, nei pazienti scoagulati, un episodio emorragico, in presenza di uno scompenso insorto improvvisamente. Aver preso in esame i pazienti ricoverati con scompenso può inoltre aver aumentato, nella nostra casistica, la percentuale di ricoveri per ADR da anticoagulanti orali.

Che le reazioni avverse da anticoagulanti siano tra le più frequenti è stato confermato da Budnitz [13]: lo studio ha coinvolto 21.298 pazienti in 63 ospedali statunitensi nel biennio 2004-2005 e ha mostrato che gli anticoagulanti rappresentavano il farmaco più comunemente implicato nelle ADR gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione e sono stati la seconda causa, dopo l'insulina, di accesso al PS per ADR gravi.

Nello studio di Perrone [12], gli accessi al PS per ADR da anticoagulanti erano il 18,6% degli accessi totali e warfarin era al primo posto tra i farmaci che avevano provocato l'ospedalizzazione (263 pazienti su 1.332 ricoverati per ADR, 19,7%) e con il più alto numero di reazioni prevenibili (150 su 263, 57,0%). Questi dati sono stati confermati dallo studio di Shehab [15], che dimostra l'aumento dei casi di ADR da anticoagulanti rispetto al periodo 2005-2006; nelle persone con età maggiore di 65 anni tre classi di farmaci (anticoagulanti, antidiabetici e oppioidi sono implicati nel 60% delle visite in PS per ADR, e 4 anticoagulanti [warfarin, rivaroxban, dabigatran, ed enoxaparina] sono tra le 15 molecole più frequentemente implicate).

Nella nostra casistica le reazioni prevenibili sono il 73,5%, una percentuale ben più elevata che in altri studi, sia perché abbiamo preso in esame solo le reazioni da anticoagulanti, sia perché abbiamo usato più parametri; infatti mentre nel lavoro di Perrone sono stati utilizzati i criteri di Schumock modificati [16] che sono adatti a valutare la prevenibilità delle ADR in generale, noi abbiamo utilizzato criteri specifici per gli anticoagulanti quali le interazioni maggiori con i farmaci concomitanti e, per gli AVK, un valore di INR >5, e lo score HAS-BLED. L'alta percentuale di pazienti con HAS BLED >3 non è una controindicazione all'uso degli anticoagulanti orali, ma indica la necessità di uno stretto controllo medico [17]. Avendo usato differenti criteri per AVK e DOAC non è possibile comparare il tasso di prevenibilità tra queste due categorie di farmaci.

Nella nostra casistica l'età dei pazienti è molto alta, riflettendo quella dei ricoverati nei reparti di medicina; infatti varia dai 60 ai 95 anni, con una età media di 82 anni. Tale dato è in linea con quanto già riportato da Budnitz e Perrone, che ha evidenziato come vi sia un progressivo incremento di ADR gravi con l'aumentare dell'età [12, 13]. La degenza media di questa popolazione è significativamente più elevata di quella generale in Medicina Interna (11,89 vs 9,18 giorni), espressione di una maggiore gravità del quadro clinico che tali pazienti presentano.

Il rischio di sanguinamento valutato con lo score HAS-BLED ha evidenziato come su 68 pazienti trattati con AVK, ben 65 avevano un punteggio elevato (≥ 3) che corrisponde ad alto rischio di emorragia e che avrebbe dovuto indurre a scelte più appropriate di terapia e/o ad un monitoraggio più attento e continuativo dei segni e dei sintomi di ADR da anticoagulanti. Non abbiamo utilizzato lo score HAS-BLED per i DOAC perché l'algoritmo non è validato per questi farmaci.

Nel sottogruppo dei trattati con AVK, come abbiamo già precedentemente enunciato, vi erano 11 pazienti con INR >5 e 2 con INR >10 . In questi pazienti è quindi probabilmente mancato un monitoraggio appropriato che avrebbe potuto prevenire la ADR. I casi che hanno richiesto trasfusioni oscillano tra il 30% e il 50%, dimostrando la gravità delle condizioni dei pazienti; non c'è una differenza sostanziale tra AVK e DOAC. Il 59% dei pazienti con ADR da anticoagulanti mostrava una riduzione del filtrato glomerulare moderata o severa: anche se non esiste una controindicazione assoluta all'uso dei DOAC con questi livelli di VFG, questo dato suggerisce la necessità di periodici controlli della funzione renale, specie nel caso dei pazienti più anziani, come nella nostra casistica. Un recente lavoro di Viprey [18] sottolinea l'esigenza di monitorare obbligatoriamente la funzione renale in pazienti in terapia con DOAC.

C'è una correlazione tra aumento del numero di farmaci concomitanti e l'occorrenza di ADR da anticoagulanti; Alexopoulou [19] in uno studio sulle ADR come causa di ricovero in un ospedale per sei mesi rilevava che il numero medio di farmaci assunti era l'unico indicatore predittivo dei ricoveri ospedalieri per ADR, e anche nello studio di Perrone l'analisi di regressione multipla mostra una associazione significativa tra uso di un grande numero di farmaci e rischio di ADR che richiede il ricovero ospedaliero. Nel nostro studio l'81,5% dei pazienti erano in politerapia assumendo più di 5 farmaci al giorno e il 30,6% ne assumeva più di 10.

Un altro aspetto rilevante è rappresentato dall'alta frequenza di potenziali interazioni maggiori tra gli anticoagulanti e gli altri farmaci in terapia cronica; infatti il 59% dei casi assumeva fino a 3 farmaci concomitanti, noti come causa di potenziali interazioni maggiori, che costituiscono controindicazioni assolute, per il rischio elevato di sanguinamento.

La necessità di trasfusioni nei pazienti ricoverati andava dal 30 al 44% dei casi, ed indicava la gravità delle emorragie: non vi erano differenze di rilievo tra VKA e DOAC. Un problema diventato di grande attualità con l'introduzione dei DOAC è quello dell'educazione dei pazienti. I pazienti in terapia con dicumarolici sono costretti a frequenti controlli dell'INR, e quindi, ad essere più controllati dal personale sanitario. I pazienti in terapia con i DOAC hanno minori necessità di controlli, e quindi devono essere responsabilizzati rispetto alla terapia anticoagulante, come sottolineato da Vormfelde [20], che ha dimostrato l'efficacia dell'educazione dei pazienti nel ridurre i rischi da anticoagulanti.

In Italia un problema ulteriore nella gestione dei pazienti in terapia con i DOAC è dato dalla confusione dei ruoli: il medico specialista è quello delegato a redigere il piano terapeutico, ma poi i controlli e la gestione del paziente sono affidati al Medico di Medicina Generale. La competenza e la responsabilizzazione dei Medici di Medicina Generale deve essere potenziata, anche attraverso miglioramento della formazione.

Una controprova della inappropriata d'uso degli anticoagulanti si ha nell'alta percentuale di pazienti che dopo il ricovero per ADR ha sospeso la terapia anticoagulante (34,3%) o l'ha modificata (14,7%); globalmente quindi quasi la metà dei pazienti ha sospeso o modificata la terapia preesistente al ricovero.

Una maggiore attenzione alle interazioni tra farmaci, al rischio emorragico (score HAS-BLED) e al controllo dell'INR (per gli AVK), con periodici controlli della crasi ematica e funzione renale potrebbe verosimilmente ridurre in modo consistente le ADR da anti-

coagulanti e indurre anche un risparmio importante delle risorse del SSN. Dalla nostra analisi infatti emerge la necessità di monitorare l'emoglobina come parametro in grado di rilevare un sanguinamento cronico occulto in corso di terapia anticoagulante e di prevenire l'insufficienza cardiaca che è il motivo più frequente di ospedalizzazione tra i pazienti con ADR grave da anticoagulanti.

Va anche sottolineata la scarsa propensione del personale sanitario alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaci nella rete nazionale di farmacovigilanza; infatti solo il 6,9% delle ADR rilevate nei 102 pazienti erano state segnalate. D'altra parte, come evidenziato da Hazell e Shakir [21] nella loro metanalisi, anche nelle reazioni gravi il tasso di *under reporting* varia tra l'80 e in 95%. Inoltre è possibile che la maggior parte del personale sanitario consideri "normale" la comparsa di anemia, emorragia e conseguente insufficienza cardiaca in corso di terapia con anticoagulante, non percependo l'importanza della segnalazione per ottenere una reale conoscenza del profilo di rischio di queste terapie.

Punti di forza e di debolezza dello studio

Il nostro studio ha come punto di forza quello di avere avuto accesso contemporaneamente alle schede di Pronto Soccorso, alle cartelle cliniche, alle lettere di dimissione, alla Rete Nazionale di farmacovigilanza. In questo modo è stato possibile registrare la diagnosi dei pazienti in Pronto Soccorso, le terapie in Pronto Soccorso e durante il ricovero, gli esami di laboratorio, le diagnosi e le terapie alla dimissione. Questo ci ha permesso di valutare oggettivamente la congruità e l'appropriatezza della terapia anticoagulante.

Un limite del nostro studio è quello di essere uno studio retrospettivo, per cui non possiamo escludere che reazioni avverse da anticoagulanti siano sfuggite in Pronto Soccorso, anche se questo non dovrebbe aver influito su quelle gravi, che hanno richiesto il ricovero in Ospedale. Inoltre non abbiamo a disposizione dati dei pazienti dopo la dimissione dall'ospedale.

Conclusioni

Le ADR gravi sono un problema clinico rilevante, soprattutto nella popolazione anziana [22].

Il fardello di morte, invalidità, sofferenze che queste reazioni determinano deve stimolare un'attenzione maggiore ad una prescrizione appropriata. Gli studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti nell'età avanzata, in una situazione di attento monitoraggio dei pazienti. Ma per ottenere gli stessi risultati la pratica clinica quotidiana deve essere altrettanto scrupolosa degli studi clinici. Se è importante che il monitoraggio della terapia con AVK sia eseguito in maniera stringente, bisogna anche sottolineare l'importanza, per i pazienti trattati con DOAC, del monitoraggio periodico della crasi ematica e della funzione renale, soprattutto nei grandi anziani. La comparsa di segni di scompenso cardiaco in un paziente scoagulato deve essere il campanello d'allarme per una possibile emorragia misconosciuta.

La ricerca di possibili interazioni maggiori dovrebbe essere eseguita periodicamente dai prescrittori, specie in pazienti con polipatologie, e a questo proposito si sottolinea l'importanza che nei programmi di prescrizione informatizzati, siano presenti i warning per le interazioni negative maggiori. L'educazione dei pazienti è poi un fattore decisivo, soprattutto con gli anticoagulanti diretti che non richiedono controlli stringenti e quindi lasciano i pazienti meno controllati dal personale sanitario.

Lavoro svolto all'interno del progetto MEREAFaPS finanziato da AIFA con fondi per la Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RELY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 321-8.
- [2] Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42: 573-8.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Saraf K, Morris P, Garg P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad Med J*. 2014; 90: 520-8.
- [6] Freedman B, Potpara TS, Lyp GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388: 806-17.
- [7] Raschi E, Bianchin M, De Ponti R, et al. Emerging therapeutic uses of direct-acting oral anticoagulants: An evidence-based perspective. *Pharmacol Res*. 2017; 120: 206-18.
- [8] Villines TC, Peacock WF. Safety of direct oral anticoagulants: insights from postmarketing studies. *Am J Emergency Med*. 2016; 34: 9-13.
- [9] Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food,herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017; 31: 193-203.
- [10] Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.niguarda.clas.cineca.it/> ultimo accesso 8.3.2019.
- [11] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
- [12] Perrone V, Conti V, Venegoni M, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6: 505-14.
- [13] Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006; 296: 1858-66.
- [14] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015; 38: 437-53.
- [15] Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016; 316: 2115-25.
- [16] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992; 27: 538.
- [17] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719-47.
- [18] Viprey M, Jeannin R, Piriou V, et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 58-63.
- [19] Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 505-10.
- [20] Vormfelde SV, Abu Abed M, Hua TD, et al. Educating orally anticoagulated patients in drug safety: a cluster-randomized study in general practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 607-14.
- [21] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic, review. *Drug Saf*. 2006; 29: 385-96.
- [22] Nobili A, Licata G, Salerno F et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 507-19.