

# ASSOCIAZIONE ANTICOAGULANTI ORALI-INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## TAKE HOME MESSAGES

- L'incidenza di ricovero per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore è stata più alta con rivaroxaban e più bassa con apixaban
- Per ciascun anticoagulante, l'incidenza di sanguinamento è stata inferiore tra i pazienti in terapia con inibitori della pompa protonica
- Questi risultati confermano l'importanza di una attenta valutazione dei rischi e dei benefici, per ciascun singolo paziente, prima di avviare una terapia con anticoagulanti orali.

### **Introduzione**

Il rischio di sanguinamento maggiore del tratto gastrointestinale (GI) superiore rappresenta una complicanza frequente e potenzialmente grave del trattamento con anticoagulanti orali, e può essere influenzato sia dalla specifica terapia anticoagulante prescritta che dalla concomitante terapia con inibitori della pompa protonica (IPP) [1,2]. Sebbene non siano disponibili risultati provenienti da studi clinici su larga scala, i dati ottenuti da singoli studi osservazionali sembrano suggerire un maggiore coinvolgimento del rivaroxaban nel rischio di sanguinamento maggiore del tratto GI; l'associazione è minore con il dabigatran e si riduce ulteriormente nei pazienti che assumono apixaban [3-5]. Gli IPP riducono la quota di acido prodotta dallo stomaco, promuovono la guarigione delle ulcere gastriche e ne prevencono la ricorrenza [6]. La loro assunzione, in concomitanza con gli anticoagulanti orali, si è dimostrata in grado di prevenire il rischio di sanguinamenti del tratto GI; resta tuttavia ancora poco chiara l'influenza specifica dei singoli anticoagulanti orali nel prevenire e/o ridurre il rischio di sanguinamento severo del tratto GI nei pazienti che assumono entrambi i farmaci [7]. Inoltre, è da determinare quanto il rischio di sanguinamento sia dipendente dalle caratteristiche del singolo soggetto e pertanto dal suo personale profilo di rischio [8]. Di recente, uno studio di coorte retrospettivo è stato condotto negli Stati Uniti per affrontare questa problematica molto attuale per i clinici [9]. Obiettivo degli autori è stato quello di confrontare l'incidenza del ricovero in ospedale per sanguinamento del tratto GI superiore in pazienti che usano anticoagulanti orali, con e senza terapia concomitante con IPP, nonché di determinare le variazioni di tale rischio in base al rischio di sanguinamento sottostante al singolo paziente.

## **Metodi**

La coorte di pazienti selezionata comprendeva soggetti con almeno 30 anni, ai quali dal 1 gennaio 2011 al 30 settembre 2015, era stata prescritta una terapia con apixaban, dabigatran, rivaroxaban o warfarin. L'anticoagulante edoxaban è stato escluso dall'analisi visto l'esiguo numero di soggetti a cui era stato prescritto durante il periodo considerato dallo studio. I criteri di esclusione erano insufficienza renale allo stadio terminale, presenza di una grave malattia del tratto GI che predispone al sanguinamento (ad es. varici esofagee, neoplasie del tratto GI) e ricovero in ospedale correlato ad un sanguinamento del tratto GI nell'ultimo anno. In relazione alla terapia con IPP, vi erano tre possibili categorie: concomitante assunzione di IPP; pregressa assunzione (per quei pazienti che avevano fatto uso di IPP nei 12 mesi precedenti l'inizio del periodo di osservazione dello studio); nessuna terapia con IPP (per quei pazienti che non avevano assunto IPP nei 12 mesi precedenti all'ingresso nello studio). Veniva, inoltre, registrata l'assunzione di altri farmaci associati ad un aumentato rischio di sanguinamento GI, quali FANS, antiaggreganti piastrinici (ad es. ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dipiridamolo, cilostazolo) e altri anticoagulanti (ad es. eparina, enoxaparina). L'endpoint primario dello studio era il ricovero per un sanguinamento del tratto GI superiore, che era potenzialmente prevenibile dalla terapia con IPP. Questo endpoint includeva sanguinamento correlato a esofagite, ulcera peptica e gastrite, mentre veniva escluso il sanguinamento che probabilmente non risentirebbe degli IPP (ad es. sanguinamento causato da una lesione di Mallory Weiss). Il ricovero in ospedale per altri sanguinamenti GI (non correlati agli anticoagulanti) è stato analizzato come controllo negativo. Il rischio di sanguinamento del tratto GI veniva calcolato mediante uno score, come avviene per altre misurazioni del rischio in specifiche popolazioni, in cui i punteggi incorporano informazioni da tutti i fattori misurati del paziente e sono specificamente calibrati per l'endpoint dello studio. Questa misura, nello studio di cui parliamo, è stata calcolata come un punteggio di rischio di malattia, definito come l'incidenza attesa di ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore dato la presenza di particolari covariate (considerando il trattamento con warfarin e l'assenza di terapia concomitante con IPP). I punteggi sono stati espressi come un quantile di rischio da 0 a 19, in cui 0 indica pazienti con un'incidenza attesa inferiore al quinto percentile per quella coorte, 10 indica pazienti con un'incidenza attesa nel 50° - 54° percentile e 19 indica pazienti con un'incidenza prevista pari o superiore al 95° percentile.

## **Risultati**

La coorte di osservazione ha incluso 1 643 123 pazienti, per un totale di 1 713 183 nuovi episodi di trattamento anticoagulante orale (lo stesso paziente, infatti, poteva uscire dalla coorte di osservazione per un evento di sanguinamento GI e poi rientrarvi se riprendeva il trattamento anticoagulante, oppure se terminava il ciclo di terapia con anticoagulanti per altri motivi e poi lo riprendeva, nel corso del periodo di

osservazione). L'età media dei pazienti era 76,4 anni e per il 74,9% di loro l'indicazione alla terapia con anticoagulanti era la fibrillazione atriale. La coorte includeva 754 389 persone/anno in trattamento anticoagulante senza terapia con PPI (apixaban, 43 970; dabigatran, 79 739; rivaroxaban, 114 168; e warfarin, 516 512) e 264 447 persone/anno con concomitante terapia con IPP (apixaban, 14 989; dabigatran, 26 572; rivaroxaban, 38 958; e warfarin, 183 929). Per ogni singolo anticoagulante orale, i pazienti in terapia concomitante con IPP avevano una maggiore prevalenza di fattori di rischio per sanguinamento del tratto GI, in base allo score utilizzato per calcolare tale rischio. Questi pazienti avevano, infatti, maggiori probabilità di avere un recente inizio del trattamento anticoagulante, una storia di malattia del tratto GI superiore o segni di sanguinamento e l'uso di farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento. Pertanto, i pazienti con terapia con IPP hanno avuto un aumento di 1 decile nel punteggio di rischio di sanguinamento GI. Indipendentemente dalla terapia con IPP, i pazienti in trattamento con apixaban avevano i punteggi più alti di rischio di sanguinamento GI e i pazienti in trattamento con dabigatran avevano i punteggi più bassi.

**Nei pazienti in trattamento anticoagulante senza terapia con IPP**, l'incidenza del ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore è stata di 115 per 10000 persone-anno [intervallo di confidenza (IC) al 95%, 112-118]. **L'incidenza del ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore nei pazienti trattati con rivaroxaban** (144 per 10000 persone/anno [95% IC, 136-152]) **è stata significativamente maggiore dell'incidenza registrata con apixaban** (73 per 10.000 persone/anno), con un tasso di incidenza (*Incidence rate ratio*, IRR) di 1,97 [IC 95%, 1,73-2,25] ed una differenza di rischio (RD) di 70,9 [IC al 95%, 59,1-82,7]; **con dabigatran** (120 per 10000 persone/anno; IRR, 1,19 [IC al 95%, 1,08-1,32]; RD, 23,4 [IC al 95%, 10,6-36,2]) **e con warfarin** (113 per 10000 persone/anno; IRR, 1,27 [IC 95%, 1,19-1,35]; RD, 30,4 [IC 95%, 20,3-40,6]). **L'incidenza del ricovero per il sanguinamento del tratto GI superiore nei pazienti a cui era stato prescritto apixaban era significativamente inferiore a quella dei pazienti trattati con dabigatran** (IRR, 0,61 [IC 95%, 0,52-0,70]; RD, -47,5 [IC 95%, da -60,6 a -34,3]) **e con warfarin** (IRR, 0,64 [IC 95%, 0,57-0,73]; RD, -40,5 [IC 95%, da -50,0 a -31,0]). **Per i pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante con terapia concomitante con IPP**, l'incidenza di ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore è stata di 76 per 10.000 persone/anni, ed era pertanto inferiore all'incidenza registrata nei pazienti senza terapia con IPP (IRR, 0,66 [95 % CI, 0,62-0,69]; RD, -39,5 [IC 95%, da -44,4 a -35,0]). In particolare, l'incidenza del ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore era significativamente più bassa per ogni singolo anticoagulante. **L'incidenza più bassa è stata più evidente con dabigatran** (IRR, 0,49 [IC 95%, 0,41-0,59]; RD, -61,1 [IC 95%, da -74,8 a -47,4]), **mentre era meno pronunciata con rivaroxaban** (IRR, 0,75 [95% CI, 0,68-0,84]; RD, -35,5 [IC 95%, da -48,6 a -22,4]). Per questi pazienti in terapia con IPP, l'incidenza del ricovero per sanguinamento del tratto GI superiore era significativamente maggiore quando il trattamento anticoagulante era rappresentato da rivaroxaban, rispetto al trattamento con gli altri anticoagulanti. Tuttavia, l'incidenza del ricovero durante il trattamento con apixaban e dabigatran non ha mostrato differenze significative tra

questi due anticoagulanti. Relativamente al rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto GI superiore, calcolato in base allo score descritto, si rilevava un'associazione significativa tra la concomitante terapia con IPP e la protezione dall'evento avverso. Le caratteristiche dei pazienti che mostravano uno score di rischio maggiore comprendevano l'età più avanzata, il fatto di vivere in una comunità per anziani, la recente introduzione della terapia con anticoagulanti orali, un precedente episodio di sanguinamento, l'assunzione di altri farmaci capaci di favorire tali episodi, la presenza di patologie cardiovascolari e una storia di ricovero in un reparto gastroenterologico negli ultimi 12 mesi. In assenza di concomitante terapia con IPP, il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto GI superiore restava maggiore nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ad apixaban [327 (95% IC, 302-355) ospedalizzazioni rispetto a 162 (95% IC, 137-190) per 10 000 persone/anno]. Nei pazienti che assumevano invece la concomitante terapia con IPP, si registravano 258 (95% CI, 230-289) ospedalizzazioni per rivaroxaban e 120 (95% CI, 93-153) per apixaban, per 10 000 persone/anno.

### **Conclusioni**

In questo ampio studio basato su una popolazione di pazienti avviati ad un trattamento con anticoagulanti orali, l'incidenza di ricoveri per sanguinamento del tratto GI superiore è stata più alta per i pazienti a cui è stato prescritto rivaroxaban e più bassa per i pazienti a cui è stato prescritto apixaban, e questo è coerente con gli studi precedenti [10]. Poiché rivaroxaban è somministrato come singola dose giornaliera destinata a mantenere i livelli terapeutici adeguati per 24 ore, verosimilmente le concentrazioni plasmatiche di picco relative sono più elevate rispetto a quelle per altri anticoagulanti orali [11]. Pertanto, il forte aumento del rischio di sanguinamento associato ad una maggiore concentrazione di anticoagulante potrebbe spiegare l'elevato rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto GI superiore [12]. La terapia con IPP è stata associata ad una minore incidenza di ricovero per sanguinamento per tutti gli anticoagulanti inclusi nello studio. Tuttavia, la sicurezza maggiore si registrava per il dabigatran, e questo è coerente con la letteratura corrente [7]. Va comunque sottolineato come il risultato di questo studio sia stato l'aver indagato il ruolo delle caratteristiche intrinseche al soggetto che possono favorire l'insorgenza di un sanguinamento, a prescindere dal tipo di farmaco anticoagulante usato o dalla concomitante terapia con IPP. Alla luce di ciò, si evidenzia come una stratificazione del rischio di sanguinamento, calcolato per singolo paziente, sia opportuna prima di iniziare la terapia con anticoagulanti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mazurek M, Lip GYH. Gastrointestinal bleeding and direct oral anticoagulants amongst patients with atrial fibrillation in the “real world”. *Gastroenterology*. 2017;152(5):932-934.
2. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1105-1112.
3. 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(11):1662-1671.
4. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1014-1022.
5. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98-106.
6. Brunner G, Creutfeldt W. Omeprazole in the long-term treatment of patients with acid-related disease resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(suppl 166):101-105.
7. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015;149(3):586-95.e3
8. Ray WA. Population-based studies of adverse drug effects. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1592-1594
9. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2221-2230.
10. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018; 362:k2505.
11. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29 (suppl 7):S24-S33.
12. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. 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(4):321-328.