

UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA SICUREZZA

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

DOMANDA

Qual è il profilo di sicurezza in termini di sanguinamento per i nuovi anticoagulanti orali rispetto a quelli tradizionali nel *real world*?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La terapia con nuovi anticoagulanti orali (NAO) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ha mostrato un miglior profilo di sicurezza nel trattamento della fibrillazione atriale rispetto agli anticoagulanti orali tradizionali (TAO) (warfarin e acenocumarolo), soprattutto per il minor rischio di sanguinamento. Tuttavia, per alcuni NAO è stata evidenziata in letteratura una maggiore frequenza di sanguinamenti rispetto ai TAO [1-3]. In particolare, nello studio RE-LY dabigatran è stato associato a un maggior rischio di sanguinamenti gastrointestinali, con un rischio relativo (RR) di 1,5 $p < 0,00$ [1]. Tale rischio è stato confermato dai risultati di una metanalisi di studi osservazionali su dabigatran rispetto a farfari [2]. Tuttavia, in due studi di coorte retrospettivi che hanno valutato il rischio di sanguinamento, non è stato evidenziato alcun rischio statisticamente significativo di sanguinamenti gastrointestinali associati a dabigatran rispetto a warfarin (hazard ratio aggiustato 1,21; 95% intervallo di confidenza [IC] 0,96-1,53) [3] o a NAO rispetto a TAO (hazard ratio aggiustato 1,26; 95%IC 0,69-2,30) [4].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Alla luce di dati eterogenei in letteratura, lo studio TYRION si propone di valutare il rischio di sanguinamento associato al trattamento con NAO rispetto ai TAO nel *real world*, utilizzando i dati amministrativi sanitari di 4 Regioni Italiane (Toscana, Lazio, Marche e Campania). Lo studio è stato approvato da delibera della Regione Toscana n.790 del 01-08-2016. I dati sono stati analizzati in collaborazione con l'istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche (CNR) di Pisa (dott. Stefano Salvadori, dott.ssa Stefania Pieroni, dott. Alessandro Pecori). In questo rapporto vengono presentati i risultati dell'analisi ad interim dello studio sia in forma aggregata (di 3 delle Regioni coinvolte: Toscana, Lazio e Marche) sia della sola regione Toscana.

Lo studio TYRION è uno studio osservazionale retrospettivo di coorte storica con uno studio caso-controllo nidificato. La coorte iniziale è stata costituita da pazienti

adulti (età > 18 anni), che hanno ricevuto almeno una prescrizione di NAO o TAO nel periodo 1 luglio 2013 – 31 dicembre 2015 e che non hanno avuto una prescrizione di anticoagulanti nell'anno precedente la prima prescrizione individuata. La data di prima prescrizione di un anticoagulante successiva al 1 luglio 2013 è stata considerata la data di ingresso nella coorte. I pazienti con almeno un evento di sanguinamento, sono stati identificati come casi. I casi sono stati identificati dalle diagnosi (primarie e secondarie) riportate nelle schede di dimissione ospedaliera, nei registri delle prestazioni specialistiche e negli accessi di Pronto soccorso. La data del primo episodio di sanguinamento ha rappresentato la data indice. Per ogni caso sono stati selezionati almeno due controlli, appaiati per anno di nascita, anno di entrata nella coorte, sesso e durata del follow-up. In una analisi secondaria, i casi sono stati suddivisi in base alla localizzazione del sanguinamento, in intracranici e gastrointestinali, e ciascun caso è stato appaiato ad almeno due controlli secondo i criteri dell'analisi primaria. I pazienti sono stati classificati alla data indice in utilizzatori di NAO e di TAO. Gli utilizzatori di TAO hanno rappresentato il gruppo di riferimento. Per stimare l'associazione tra utilizzo esclusivo di NAO ed utilizzatori di NAO e TAO (pazienti che durante il follow-up hanno effettuato uno *switch* terapeutico rispetto al tipo di anticoagulante rilevato alla data indice) e sanguinamento sono stati calcolati gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% attraverso modelli di regressione logistica, condizionati per le variabili di appaiamento e aggiustati per la regione di provenienza. Nel modello è stato valutato se, in pazienti con NAO, rispetto a pazienti con TAO, ci fosse una riduzione dei rischi di eventi di sanguinamento (generale, intracranico, e gastrointestinale).

La popolazione delle 3 regioni incluse nel presente studio (Toscana, Lazio e Marche), secondo quanto rilevato dall'Istituto nazionale di statistica al 31 dicembre 2015 ammontava a 11.176.622 assistiti. La coorte è costituita da 33.314 pazienti, corrispondente allo 0,3% della popolazione totale residente.

In particolare, 17.263 pazienti erano in trattamento con NAO all'inizio dello studio e 16.051 con TAO. Dei 17.263 pazienti in trattamento con NAO, 537 sono passati a TAO nel periodo di follow-up, mentre dei 16.051 che hanno iniziato il trattamento con TAO 6.098 sono passati a NAO. Sono stati individuati 1.577 (4,73% dei pazienti nella coorte) casi di sanguinamento all'interno della coorte, di cui 222 casi (14% di tutti i sanguinamenti) di sanguinamento intracranico e 403 casi (25,5% di tutti i sanguinamenti) di sanguinamento gastrointestinale. Nella sola coorte toscana si sono registrati sanguinamenti in 673 casi (5,38% del totale), di cui 101 (15%) di natura intracranica e 157 (23,33%) di natura gastrointestinale (Figura 1). Il primo evento di sanguinamento generale è stato rilevato in media dopo 15 mesi dall'inizio del trattamento anticoagulante e dopo 16 mesi per i sanguinamenti intracranici e gastrointestinali sia nella coorte generale sia nella coorte toscana (**Tabella 1**).

Figura 1

Frequenza assoluta (n) degli eventi di sanguinamento nella coorte Toscana e nella coorte totale

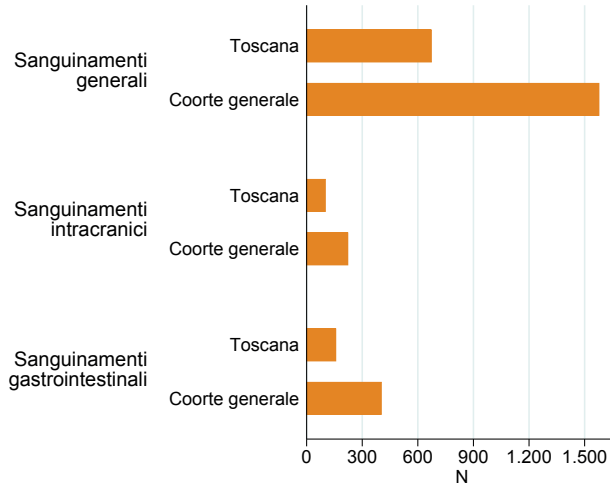


Tabella 1

Intervallo di tempo (in mesi) rilevato tra l'inizio del trattamento anticoagulante ed il primo evento di sanguinamento

	Sanguinamenti generali	Sanguinamenti intracranici	Sanguinamenti gastrointestinali
COORTE TOTALE			
Media (DS)	15,71 (±6,62)	16,06 (±6,48)	16,01 (±6,5)
NAO			
Media (DS)	14,38 (±6,15)	14,6 (±6,06)	14,55 (±6,08)
TAO			
Media (DS)	17,14 (±6,82)	17,62 (±6,54)	17,57 (±6,58)
TOSCANA			
Media (DS)	15,73 (±6,76)	16,13 (±6,60)	16,08 (±6,63)

DS: deviazione standard

L'intervallo di tempo in mesi trascorso tra l'inizio del trattamento anticoagulante ed il primo evento di sanguinamento rilevato è risultato simile tra la coorte totale e la sola coorte toscana.

Il rischio di sanguinamento generale è stato minore nei soggetti che utilizzavano NAO rispetto agli utilizzatori di TAO (odds ratio 0,537 in Tabella 2). Una simile associazione è stata riscontrata anche per il sanguinamento intracranico (odds ratio 0,475 in Tabella 2), mentre non sono emerse differenze statisticamente significative per il sanguinamento gastrointestinale.

Tabella 2
Rischio di sanguinamento, odds ratio (OR)

Sanguinamenti	Casi	Controlli	OR aggiustato * (IC 95%)
Generale	1.503	5.557	0,537 (0,473-0,608)
Intracranico	203	777	0,475 (0,338-0,667)
Gastrointestinale	367	1.345	0,832 (0,650-1,065)

*aggiustato per la regione

Ulteriori sviluppi

Si può ipotizzare che l'analisi conclusiva dello studio, che comprenderà i dati fino al 31 dicembre 2017 e comprendente una quarta Regione, consenta di dirimere i risultati rimasti indefiniti nella presente analisi ad interim.

RISPOSTA

Questa analisi mostra un massiccio effetto protettivo dei NAO rispetto ai TAO relativamente al sanguinamento totale e intracranico, ma non per il sanguinamento gastrointestinale.

Referenze

1. Goette A. Trends Cardiovasc Med. 2013 May; 23(4):128-34.
2. He Y, Wong IC, Li X, et al. British journal of clinical pharmacology 2016;82(1):285-300.
3. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. BMJ (Clinical research ed) 2015; 350:h1585.
4. Mayer F, J Am Heart Assoc. 2018 Mar 10; 7(6)