Sicurezza degli inibitori di pompa protonica

Data 10 novembre 2019
Categoria gastroenterologia

Lo studio randomizzato e controllato COMPASS suggerisce che i PPI usati fino a tre anni hanno un buon profilo di sicurezza.

L'uso a lungo termine degli inibitori di pompa protonica (PPI) **è stato associato** a vari effetti avversi: osteoporosi, aumento del rischio di fratture ossee, demenza, polmoniti, infezioni intestinali, nefropatia, etc.

Tuttavia questi dati derivano da **studi di tipo osservazionale** : è noto che questo tipo di studi può essere gravato da varie distorsioni (bias) per cui i loro risultati vanno sempre interpretati con cautela.
Tra i bias quello più noto e frequente è il **bias di selezione** : chi riceve una prescrizione di PPI è più malato e quindi più a rischio di vari outcomes avversi rispetto a chi non la riceve. Per quanto sofisticate siano le tecniche statistiche utilizzate non si può mai essere sicuri di aver eliminato i fattori di confondimento noti e non noti che caratterizzano gli studiosservazionali.
Al massimo uno studio osservazionale può suggerire che vi è una "associazione" tra una determinata condizione (per esempio l'uso di un farmaco) e un'altra (per esempio un effetto avverso), ma non può determinare se esista una relazione causa-effetto tra le due.

In effetti alcune revisioni sono recentemente arrivate alla conclusione che gli studi osservazionali che suggeriscono una associazione tra uso di PPI ed eventi avversi sono gravati da fattori di confondimento per cui possono fornire solo evidenze molto deboli e non possono stabilire una relazione di tipo causale .

Al contrario **studi clinici randomizzati e controllati (RCT)** , disegnati ad hoc, possono fornire risposte più affidabili in quanto il loro disegno permette di eliminare o ridurre il rischio di bias.

Partendo da queste constatazioni alcuni autori hanno effettuato un RCT, denominato **COMPASS**, in cui sono stati arruolati 17598 pazienti affetti da malattia cardiovascolare stabile e arteriopatia periferica. I partecipanti sono stati trattati per tre anni con pantoprazolo (40 mg/die) oppure placebo. I partecipanti sono stati inoltre randomizzati a ricevere: ASA in monoterapia, rivaroxaban in monoterapia oppure ASA associato a rivaroxaban .

L'endpoint primario di efficacia era composto da infarto miocardico e morte cardiovascolare e non differiva tra pantoprazolo e placebo. Anche la mortalità totale risultò simile tra i due gruppi.

Sono stati registrati, inoltre, ogni sei mesi, vari effetti avversi imputati ai PPI: polmonite, infezione da Clostridium Difficile, altre infezioni intestinali, fratture, atrofia gastrica, diabete, nefropatia, demenza, neoplasie, ospedalizzazioni, etc.

Si è evidenziato che non vi era nessuna differenza statisticamente significativa per questi outcomes tra pantoprazolo e placebo. Solamente le infezioni intestinali sono state più frequenti nel gruppo pantoprazolo: 1,4% versus 1,0%. Tuttavia questa differenza raggiungeva a malapena la significatività statistica (OR 1,33; 95%CI 1,01-1,78). Le infezioni da Clostridium Difficile risultarono più frequenti nel gruppo pantoprazolo, ma la differenza non era statisticamente significativa.

Secondo gli autori il fatto che siano stati arruolati soggetti con patologie cardiovascolari non preclude la trasferibilità alla popolazione generale di questi risultati perchè la presenza di cardiovasculopatie non influisce sugli eventuali effetti collaterali dei PPI.

Chedire?

Come concludono gli autori si può affermere che l'uso dei PPI è sicuro almeno fino a 3 anni di terapia e comporta solo un aumento lieve del rischio di infezioni intestinali.

Si possono avanzare tuttavia **alcune osservazioni** .
Come suggerisce il nome stesso dello studio (COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies) originariamente lo studio era stato disegnato per valutare gli esiti cardiovascolari derivanti da tre strategie antitrombotiche diverse e non per determinare gli effetti collaterali dei PPI.
Inoltre il **follow up di tre anni** potrebbe essere troppo breve per farmaci che di solito vengono usati per periodi molto più prolugati in alcune tipologie di pazienti (per esempio pazienti con cardio-neuro-vasculopatie che devono assumere antiaggreganti e/o anticoagulanti sine die oppure pazienti con malattie reumatiche trattati per anni con antinfiammatori).

In ogni caso, e fino a che non saranno disponibili risultati di studi futuri, possiamo dire che lo studio COMPASS fornisce rassicurazioni ai medici e ai pazienti circa la buona tollerabilità generale dei PPI. Va da sè che si deve evitare qualsiasi uso inappropriato di questi farmaci.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Mpayyedi P et al. for the COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump InhibitorsBased on a Large Multi-YearRandomized Trial of patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gatroenterology 2019; 157:682-691.

2. Vaezi MF et al. Complications of Proton Pump InhibitorsTherapy. Gastroenterology 2017; 153:35-48

3. Xavier S et al. Proton Pump Inhibitors: Are They Really Threat to the Patient? GE Portuguese Journal of Gastroenterology. 2018 Sept; 25:243-252.