

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

USO DI INIBITORI DI POMPA E RISCHIO DI ESITI AVVERSI DA COVID-19: UNA META-ANALISI

USE OF PROTON PUMP INHIBITORS AND RISK OF ADVERSE CLINICAL OUTCOMES FROM COVID-19: A META-ANALYSIS

Kow CS, Hasan SS.

J Intern Med, pubblicato on line il 20 ottobre 2020

Introduzione

Un recente studio ha riportato che pazienti affetti da coronavirus (COVID-19) che ricevono inibitori di pompa protonica (PPI) sono soggetti a un aumento del rischio di sviluppo di infezioni secondarie e di sindrome da distress respiratorio acuto. Infatti, l'uso di PPI potrebbe determinare un'eccessiva soppressione dell'acidità gastrica, causando una compromessa eradicazione degli agenti patogeni ingeriti, che si traduce in un aumento del rischio di infezioni secondarie. Tuttavia, nei pazienti COVID-19 l'associazione tra uso di PPI ed esiti clinici avversi, come la sindrome respiratoria acuta, non è prevedibile, in quanto precedenti studi in vitro hanno dimostrato la capacità dei PPI di bloccare la produzione di citochine pro-infiammatorie, il che è indicativo del loro potenziale di ridurre la cascata di citochine pro-infiammatorie associate al COVID-19.

Dato che pochi studi hanno affrontato questo problema, è stata realizzata una metanalisi per riassumere l'effetto complessivo dei PPI sugli esiti clinici avversi associati al COVID-19.

Metodi

Sono state eseguite ricerche bibliografiche fino al 5 settembre 2020 nei database PubMed, Google Scholar e medRxiv (*preprint repository*), per studi che hanno valutato gli esiti clinici avversi in pazienti COVID-19 esposti con PPI, rispetto ai non esposti, usando le seguenti parole chiave e termini Mesh: 'COVID-19', 'pompa protonica' e 'PPI', senza vincoli linguistici. Secondo i criteri di inclusione, gli studi dovevano aver analizzato l'uso dei PPI e il rischio di esiti clinici avversi in pazienti con COVID-19 e aver riportato misure di associazione aggiustate. Ogni articolo incluso è stato valutato in modo indipendente da due autori che hanno estratto le caratteristiche degli studi e le misure di effetto. La qualità degli studi inclusi è stata valutata con la scala Newcastle-Ottawa. L'esito di interesse era lo sviluppo di qualsiasi risultato clinico avverso associato al COVID-19. *Odd Ratio* aggiustati (*OR*), rischi relativi aggiustati e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) di ogni studio sono stati

raggruppati in un modello a rischi casuali. Per stimare l'eterogeneità è stata usata la statistica I^2 .

Risultati e discussione

Nella metanalisi sono stati inclusi cinque studi che rispondevano ai criteri di inclusione, con un totale di 37.372 pazienti coinvolti. Tutti gli studi sono stati considerati di buona qualità, con una scala Newcastle-Ottawa Scale pari a 8. Nei cinque studi considerati non c'era uniformità nella definizione degli esiti clinici avversi. Nello studio di McKeigue et al., gli eventi clinici avversi sono stati definiti come ingresso in terapia intensiva, morte entro 28 giorni, oppure come certificato di morte con COVID-19 come causa sottostante. Nello studio di Ramachandran et al., gli eventi clinici avversi sono stati definiti come la mortalità intra-ospedaliera o l'intervento con la ventilazione meccanica. Nello studio di Lee et al., gli end point usati per definire gli esiti clinici avversi sono stati la necessità di ossigenoterapia, l'accesso alla terapia intensiva, l'intervento con la ventilazione invasiva e la morte. In entrambi gli studi di Luxenburger et al. e di Li et al., lo sviluppo di un'infezione secondaria definiva l'esito clinico negativo.

Una prima analisi effettuata sui primi tre studi ha rilevato un significativo incremento della probabilità di un decorso severo o fatale dell'infezione da COVID-19 in pazienti che facevano uso di PPI, rispetto a coloro che non ne facevano uso (*OR* 1,46; IC 95% 1,43-1,60). Nella seconda analisi è stato osservato un notevole aumento della probabilità di sviluppare un'infezione secondaria nei pazienti COVID-19 che facevano uso di PPI, rispetto ai pazienti non esposti (*OR* 2,91; 1,58-5,36). Dal momento che la soppressione della produzione di acido gastrico da parte dei PPI potrebbe determinare uno sviluppo batterico eccessivo nell'intestino, si può ipotizzare che l'aumento del rischio di un decorso grave o fatale della malattia osservato con l'uso di PPI in pazienti con COVID-19 sia anche dovuto allo sviluppo di polmonite secondaria. Comunque, dato che l'incremento del rischio di un decorso severo o fatale dell'infezione da COVID-19 è stato modesto, come si è osservato dalle dimensioni dell'effetto dell'analisi aggregata, la decisione di interrompere il trattamento con PPI si deve basare su una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Nonostante ciò, i risultati ottenuti da questo studio di metanalisi servono a ricordare ai medici di rivedere regolarmente in ogni paziente la necessità di continuare il trattamento di inibizione della produzione di acido gastrico con PPI.

USO DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E RISCHIO DI CANCRO AL SENO

USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND RISK OF BREAST CANCER: NESTED CASE-CONTROL STUDIES USING THE QRESEARCH AND CPRD DATABASES

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J
BMJ 2020;371:m3873

Introduzione

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) viene prescritta per alleviare i sintomi della menopausa. La TOS è usata da milioni di donne, a volte per periodi prolungati. Le preoccupazioni per gli effetti avversi, in particolare l'aumento del rischio di cancro al seno associato alla terapia, hanno tuttavia portato a una sostanziale diminuzione del suo impiego negli ultimi 17 anni.

Le attuali linee guida cliniche raccomandano l'uso della TOS per non più di cinque anni e sottolineano la necessità di acquisire maggiori informazioni sui rischi di cancro al seno associati ai differenti ormoni utilizzati.

Obiettivo dello studio era di valutare i rischi di cancro al seno associati a diversi tipi e durate della TOS.

Metodi

È stato condotto uno studio caso-controllo innestato, utilizzando i due più grandi database di assistenza primaria del Regno Unito, *QResearch* e *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) GOLD, e utilizzando i dati dell'*Hospital Episode Statistics* (HES), i dati sulla mortalità dell'*Office for National Statistics* (ONS) e i dati del registro dei tumori (solo *QResearch*). Sono stati identificati tutti i casi di tumore al seno incidente utilizzando dati della medicina generale, dei ricoveri in ospedale, della mortalità e del registro dei tumori tra il 1° gennaio 1998 e il 31 dicembre 2018. Ogni caso è stato appaiato a un massimo di cinque controlli per anno di nascita e pratica medica. Sono state anche estratte le informazioni sulle prescrizioni per tutti gli estrogeni, i progestinici e il tibolone.

Tutte le analisi sono state corrette per gli stessi fattori, ovvero quelli che potrebbero aver influito sulla decisione di un medico di prescrivere la TOS o di una donna di assumere la TOS, o quelli associati a un aumento del rischio di cancro al seno; tra questi sono stati considerati fattori legati allo stile di vita (fumo, consumo di alcol, indice di massa corporea e deprivazione), etnia, storia familiare di tumori e di osteoporosi, storia personale di altri tumori, menopausa precoce o tardiva, ooforectomia o isterectomia, mammografie o scansioni, sintomi della menopausa, comorbidità e farmaci concomitanti (quando nota è stata considerata anche la durata dell'esposizione).

Poiché i dati di *QResearch* e CPRD non potevano essere analizzati insieme, per tutte le analisi sono stati estratti e processati in parallelo nel modo più simile possibile.

Per calcolare le associazioni tra il rischio di cancro al seno e le diverse esposizioni alla TOS, è stata utilizzata la regressione logistica condizionale per stimare gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Complessivamente, 33.703 (34%) donne con diagnosi di tumore al seno e 134.391 (31%) controlli avevano utilizzato la TOS almeno un anno prima della data indice. Rispetto al non utilizzo, per l'utilizzo recente (entro 5 anni) e a lungo termine (per almeno 5 anni) la terapia a base di soli estrogeni e la terapia combinata estrogeni-progestinici erano entrambe associate a un aumento del rischio di cancro al seno (OR 1,15; IC 95% 1,09-1,21 e OR 1,79; 1,73-1,85, rispettivamente). Per i progestinici combinati, l'aumento del rischio è stato più alto per noretisterone (OR 1,88; 1,79-1,99) e più basso per didrogesterone (OR 1,24; 1,03-1,48). Non erano associati ad un aumento del rischio l'uso passato (oltre 5 anni prima) e a lungo termine della terapia a base di soli estrogeni e l'uso passato a breve termine di estro-progestinici. Il rischio associato all'uso passato di estro-progestinici a lungo termine, tuttavia, risultava aumentato (OR 1,16; 1,11-1,21).

Negli utilizzatori recenti di soli estrogeni, si prevedono tra i 3 (nelle donne più giovani) e gli 8 (nelle donne più anziane) casi in più ogni 10.000 anni di vita, e nelle consumatrici di estro-progestinici tra i 9 e i 36 casi in più ogni 10.000 anni di vita. Per le utilizzatrici passate di estrogeni-progestinici, i risultati suggerirebbero tra 2 e 8 casi extra ogni 10.000 anni.

Discussione

Questo ampio studio osservazionale ha rilevato che l'esposizione alla maggior parte dei farmaci per la TOS è associata ad un aumento del rischio di cancro al seno. In confronto a una recente metanalisi, tuttavia, i risultati suggeriscono generalmente una lieve associazione verso un aumento del rischio tra l'uso di TOS a lungo termine e il cancro al seno, e un calo più evidente dei rischi una volta che la TOS viene interrotta. Gli aumenti di rischio erano per lo più associati a trattamenti con estro-progestinici, ma piccoli aumenti sono stati osservati anche per trattamenti con i soli estrogeni. Per tutte le durate dell'esposizione, il trattamento combinato con il più basso aumento di rischio è stato estradiolo-drogesterone. Le associazioni esposizione-rischio per tutti i tipi di trattamento dipendevano dalla durata, con nessun aumento del rischio quando questa non superava, ma con un aumento per esposizioni più lunghe a medrossiprogesterone, noretinisterone e levonorgestrel. Le associazioni erano più forti nelle donne anziane e meno evidenti nelle donne obese.

Questo studio fornisce stime più generalizzabili dei diversi rischi di cancro al seno associati a specifici componenti progestinici della TOS, confermando al contempo che non vi è alcun rischio derivante dall'uso a breve termine di estrogeni, estradiolo-drogesterone e tibolone assunti singolarmente. L'aumento della durata d'uso risulta generalmente associato a un incremento del rischio, dove tibolone ed estradiolo-drogesterone hanno mostrato un'entità inferiore del rischio. La frequenza di prescrizione per i trattamenti comprendenti didrogesterone era, tuttavia, molto più bassa rispetto a quelli con noretinisterone, medrossiprogesterone o levonorgestrel.