

# INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI FRATTURE

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

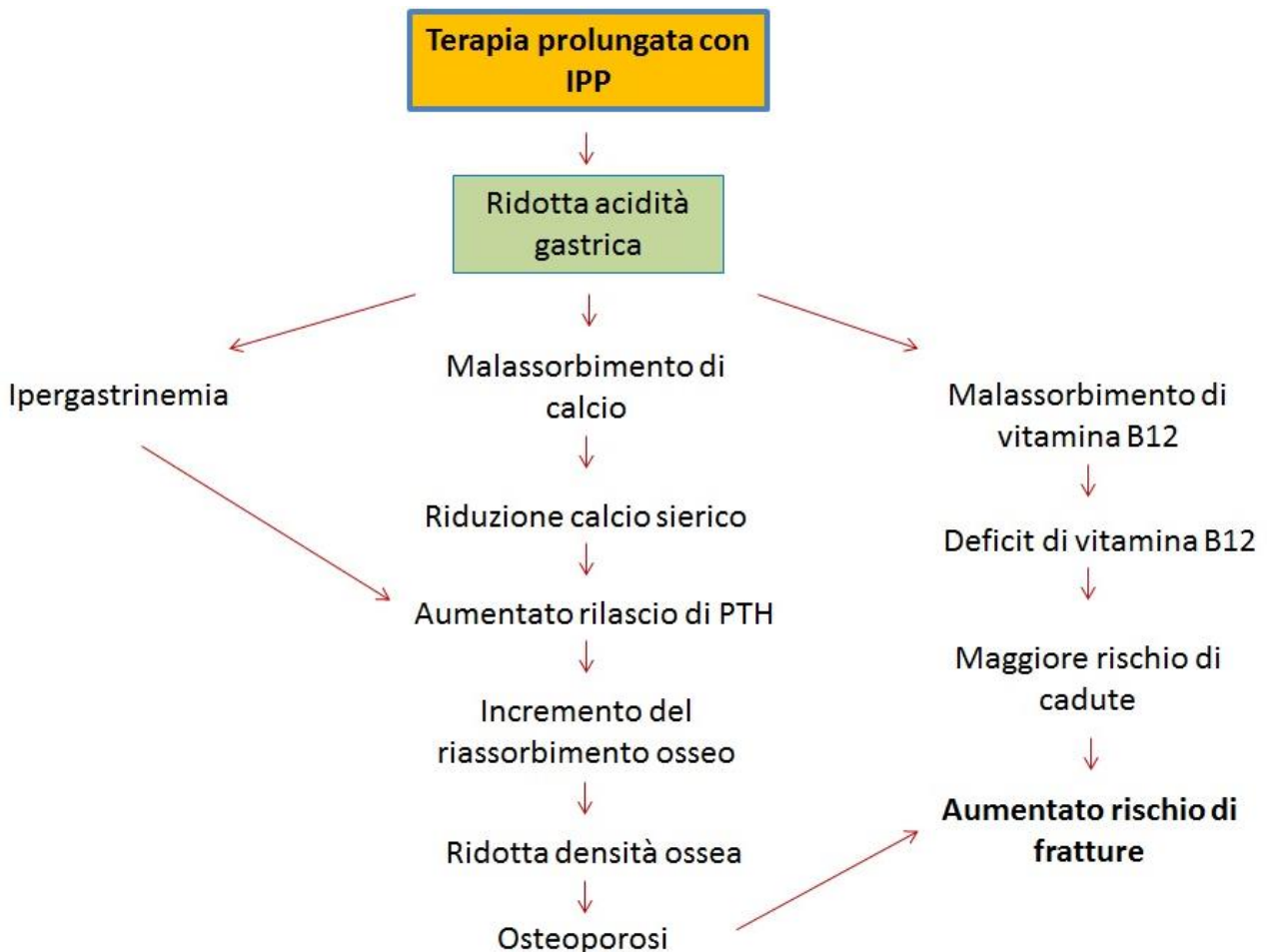
## Introduzione

L'opinione generale circa l'ampio profilo di sicurezza che caratterizza gli inibitori di pompa protonica (IPP) ne giustifica il diffuso impiego e li colloca tra i farmaci più prescritti in Italia, non solo in ambito gastroenterologico [1]. Basti infatti pensare che la scarsa incidenza di eventi avversi correlati all'uso del lansoprazolo, un antisecretivo presente in commercio dal oltre 20 anni, ha permesso di ottenere per questa molecola oltre il 90% di compliance da parte dei pazienti [2]. *Gli effetti indesiderati di più frequente riscontro sono comuni a tutta la classe e comprendono: disturbi gastrointestinali come nausea e vomito, dolori addominali, diarrea o stipsi; cefalea e vertigini; meno spesso: secchezza delle fauci, insonnia, sonnolenza, rash cutanei e prurito.* Si tratta pertanto di effetti collaterali di entità lieve-moderata, che non destano particolari livelli di preoccupazione nei clinici [3]. Tuttavia, pur rappresentando un pilastro nel trattamento delle patologie acido-correlate, negli ultimi anni gli IPP sono stati oggetto di una crescente attenzione circa i possibili eventi avversi legati ad una assunzione a lungo termine di questi farmaci. Preoccupazioni, infatti, sono state sollevate in relazione al possibile legame con l'aumentato rischio di infezioni, le interazioni con altri farmaci, il ridotto assorbimento intestinale di vitamine, il danno renale e la demenza, ed a supporto di tali osservazioni sono crescenti le segnalazioni sui corrispettivi razionali biologici [4]. **Tra gli eventi avversi legati ad una assunzione cronica di IPP, l'aumentato rischio di fratture ha iniziato ad allarmare la comunità scientifica** a seguito della segnalazione di Vestergaard et al., nel 2006, i cui risultati mostrarono una stretta correlazione tra l'uso di antisecretivi per periodi  $\geq 12$  mesi e a dosi elevate (intese come un'assunzione doppia quotidiana del dosaggio minimo raccomandato per ciascun farmaco della categoria) con le fratture prossimali del femore e della colonna vertebrale [5].

## Razionale biologico

*L'esatto meccanismo con cui l'uso degli IPP comporti un declino della densità ossea ed il conseguente aumento del rischio di frattura non è ancora chiaro* (Figura 1). Tra i vari meccanismi proposti, si è ipotizzato che sia necessario un ambiente acido nel lume gastrico per un efficace assorbimento del calcio. Il calcio assunto con la dieta, infatti, è in una forma insolubile a un pH neutro e si trova legato alle proteine alimentari. Tuttavia, in un ambiente acido, il calcio ionizzato viene rilasciato da queste proteine e diventa solubile, una forma facilmente assorbita [6]. Dunque, è necessario un ambiente acido nel lume gastrico per un efficace assorbimento del calcio [7]. **La ridotta produzione di acido cloridrico, che si associa all'uso cronico di IPP,**

**andrebbe pertanto ad interferire con l'assorbimento del calcio.** Questa spiegazione semplicistica si indebolisce di molto davanti alle scarse evidenze di una diretta interferenza tra la riduzione dell'acidità gastrica ed il malassorbimento di calcio [8]. Inoltre, è stato osservato come questi farmaci agiscano anche inibendo le pompe protoniche vacuolari degli osteoclasti, il che comporta una riduzione del riassorbimento osseo e quindi, almeno in teoria, si dovrebbe avere un'azione protettiva contro le fratture [9]. Un'interessante osservazione proposta nel 2013 da Abrahamsen et al. prende spunto dall'aumento dei livelli di gastrina conseguente all'uso cronico di IPP, a sua volta causa di una ipertrofia delle cellule gastriche enterocromaffini, sollecitate pertanto ad una maggior produzione di istamina. Questa sostanza sarebbe, almeno in parte, responsabile della perdita di massa ossea, come evidenziato dagli autori attraverso uno studio caso-controllo, comprendente 124,655 pazienti, che evidenziava non solo la maggior frequenza di fratture nei soggetti trattati con IPP, ma soprattutto la riduzione dello stesso evento in quei pazienti che, al contrario, assumevano gli antagonisti del recettore H1 per l'istamina [10]. Alcune ipotesi supportano, più in generale, un ruolo per gli IPP nel rimodellamento osseo, proponendone un particolare coinvolgimento che andrebbe ad esercitare effetti negativi sull'osso trabecolare [11]. Alcuni autori, infine, ritengono plausibile che la diminuzione del calcio sierico, dovuta ad un prolungato uso di IPP, porti all'instaurarsi di un iperparatiroidismo secondario, con un conseguente aumento del riassorbimento osseo [12]. Poiché il malassorbimento conseguente alla ridotta acidità gastrica si è visto essere associato anche ad una carenza di vitamina B12, un'ipotesi più originale sostiene che l'assunzione di IPP a lungo termine possa aumentare il rischio di caduta. In tal caso si giustificerebbe l'aumento delle fratture nei pazienti in terapia cronica con IPP, nonostante una normale densità ossea [13].



**Figura 1.** Schema riassuntivo dei potenziali meccanismi patogenetici responsabili di un aumentato rischio di fratture nei soggetti in terapia cronica con inibitori della pompa protonica. IPP = inibitori della pompa protonica; PTH = paratormone

### IPP e rischio di fratture: reale impatto nella pratica clinica

Spesso i risultati degli studi epidemiologici non sono confrontabili a causa delle diverse metodiche utilizzate nella valutazione della densità ossea, nonché a seguito di *bias* di selezione che rendono poco generalizzabili i dati presentati [14]. Attraverso diversi studi di coorte, si è documentato come la densità di massa ossea non sia particolarmente compromessa nei pazienti trattati con IPP per un periodo compreso tra i 5 e i 10 anni, ed al contempo le fratture sembrano essere aumentate solo nei soggetti che presentano altri fattori di rischio, come il fumo di sigaretta [15]. L'analisi trasversale condotta basandosi su di una notevole banca dati canadese ha confrontato la popolazione di soggetti che assumevano IPP a lungo termine rispetto ai non utilizzatori ed ha rilevato che l'uso del IPP non si associava né con la presenza di osteoporosi, né con una significativa diminuzione della massa ossea nel corso degli anni [16]. Un nesso causale tra IPP e fratture è stato escluso anche da un recentissimo lavoro condotto su 104 soggetti, la metà dei quali assumeva cronicamente IPP, che ha il merito di aver valutato non solo la semplice massa ossea ma anche, attraverso metodiche sofisticate, la forza del tessuto osseo di ciascun soggetto e diversi aspetti metabolici legati al turnover osseo [17].

Dall'altra parte, anche se resta discutibile l'impatto negativo degli IPP sulla struttura dell'osso, ci sono diversi studi che ne documentano l'esistenza e numerose sono le segnalazioni di una relazione causale tra IPP e rischio aumentato di fratture.

**Uno studio svedese, condotto su oltre 6000 donne in post-menopausa, ha concluso per un rischio raddoppiato di eventi traumatici su femore e colonna vertebrale nelle pazienti consumatrici di IPP [18].** Come già detto, il principale limite alle indagini sul reale peso degli IPP nel favorire le fratture ossee risiede nella miriade di possibili fattori di confondimento, che vanno dai dati demografici fino ai farmaci concomitanti. Degno di nota, per tale motivo, è il lavoro svolto nel Regno Unito grazie ad un database contenente i dati di 9,4 milioni di pazienti registrati, per un periodo compreso tra il 1987 ed il 2003. Gli autori, dopo aver identificato persone di 50 anni che non avevano precedentemente sofferto di una frattura dell'anca, hanno effettuato un'analisi multivariata per eliminare il possibile peso di altre variabili nel determinare il reale rischio di fratture associato agli IPP. La conclusione ha effettivamente mostrato un aumento del rischio di frattura dell'anca tra i pazienti che avevano assunto IPP per un periodo di 12 mesi, tuttavia con un odds ratio di 1.44 (intervallo di confidenza 1.30-1.59) per una singola dose giornaliera. Diverso il dato (OR 2.65) per quei pazienti che, oltre all'uso prolungato, erano esposti a dosi massime di farmaci antisecretivi. Inoltre, sebbene il rischio assoluto per un paziente che prenda IPP rimanga basso, il volume totale di pazienti che assumono questa classe di farmaci comportava la probabilità di un numero clinicamente significativo di fratture attribuibili alla terapia antisecretiva [19].

Pertanto, il messaggio conclusivo è quello di **utilizzare la dose minima necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici desiderati**, concentrandosi maggiormente sull'utilizzo di IPP alla luce di un'auspicabile appropriatezza terapeutica.

#### **TAKE HOME MESSAGE**

*Non bisogna smettere di usare gli IPP alla luce del potenziale rischio di fratture, che seppur presente, è basso, ma è bene imparare a gestire gli schemi terapeutici tenendo conto dei principi di appropriatezza prescrittiva*

**Bibliografia**

1. Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, et al. Appropriateness of Proton Pump Inhibitor (PPI) prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy. *Eur J Intern Med.* 2016; 30:31-36.
2. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, et al. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:3089-3098.
3. Stedman CA, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:963-978
4. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017; 15:1-9.
5. Vestergaard P Et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:76-83.
6. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastr.* 2009;104: S2–S4.
7. 9. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharm Ther.* 1992; 6:399–406.
8. Kirkpantur A, Altun B, Arici M, et al. Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients. *Int J Clin Pract.* 2009; 63:261-268.
9. Sheraly AR, Lickorish D, Sarraf F, et al. Use of gastrointestinal proton pump inhibitors to regulate osteoclast-mediated resorption of calcium phosphate cements in vivo. *Curr Drug Deliv.* 2009; 6:192-198.
10. Abrahamsen B, Vestergard P. Proton pump inhibitor use and fracture risk-effect modification by histamine H1 receptor blockade. Observational case-control study using National Prescription Data. *Bone.* 2013; 57:269-271.
11. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone.* 2013; 57:437-442
12. Hinson AM et al. Hyperparathyroidism Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitors Independent of Concurrent Bisphosphonate Therapy in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:2070-2073.
13. Kuschel BM, Laflamme L, Moller J. The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people—a Swedish case–control study. *Eur J Public Health.* 2015; 25:527-32.
14. Wang L, Li M, Cao Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep.* 2017; 7:5527.
15. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170:765–771.
16. Targownik Le, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010; 138:896–904.
17. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated with Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastr.* 2017; 112:95-101.
18. Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, et al. Use of proton pump inhibitors and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study. *Maturitas.* 2014; 78:310-315.
19. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-2953.