

## SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

### **Introduzione**

La categoria farmaceutica degli inibitori di pompa protonica (IPP), ampiamente utilizzata non solo dai gastroenterologi, è generalmente considerata ad ampio profilo di sicurezza. Tra i più comuni effetti indesiderati si riscontrano cefalea, stipsi e dolori addominali, sintomi che tuttavia sono in genere di lieve entità, autolimitanti e non correlati al dosaggio o all'età. Gli IPP, del resto, rappresentano i farmaci più prescritti in Italia ed il loro utilizzo, anche in schemi terapeutici di lunga durata, vede un *trend* costantemente in aumento su tutto il territorio nazionale. Parallelamente, negli ultimi anni, una crescente attenzione è stata diretta verso un ampio ventaglio di possibili eventi avversi legati all'assunzione a lungo termine di questi farmaci, senza tuttavia raggiungere un'evidenza clinica forte pur in presenza di una plausibilità biologica di tali fenomeni. Tra gli eventi avversi legati ad una assunzione cronica di IPP, sono stati segnalati un aumentato rischio di infezioni, le interazioni con altri farmaci, il ridotto assorbimento intestinale di vitamine, e più di recente, il danno renale e la demenza [1]. Queste segnalazioni, unitamente alla questione dei costi legati all'over-treatment dei pazienti in terapia cronica, pongono le basi per un interrogativo sull'argomento sicurezza a lungo termine degli IPP, al fine di chiarire tali aspetti al clinico che quotidianamente si trova a fronteggiare il problema ed al paziente che spesso è il bersaglio di messaggi contrastanti, provenienti da fonti eterogenee e spesso non controllate [2].

### **Acloridria**

La maggior parte degli eventi avversi studiati in corso di terapia cronica con IPP sono attribuiti alla acloridria determinata da tali farmaci. In realtà, sebbene gli IPP agiscano inibendo la produzione di acido gastrico, è piuttosto raro che il pH intragastrico raggiunga valori superiori a 5 e ancor meno 7. È stato altresì documentato che perfino una doppia somministrazione giornaliera non è in grado di sopprimere la produzione di acido a livelli tali da produrre una situazione di acloridria. È quindi estremamente improbabile che la soppressione acida in corso di terapia cronica con IPP possa ritenersi la causa di un malassorbimento di vitamine e minerali, né può avere un ruolo determinante nei processi digestivi o sulla composizione della flora batterica [3].

### **Infezione da C. difficile**

Recenti studi suggeriscono che sia l'incidenza che la gravità delle diarree da C. difficile nei pazienti ospedalizzati sono in aumento. In teoria, gli IPP possono aumentare il rischio di infezione da C. difficile, poiché

attraverso l'innalzamento del pH intragastrico, aumenterebbero l'abilità delle spore a trasformarsi nelle forme vegetative, la cui sopravvivenza sarebbe ulteriormente favorita dalle condizioni di scarsa acidità. Benché i dati di letteratura siano discordanti in merito, una metanalisi condotta dalla Food and Drug Administration (FDA) ha evidenziato come, in 23 studi osservazionali su 28 presi in considerazione, vi fosse un'associazione tra uso di IPP ed infezione da *C. difficile* con un odds ratio variabile tra 1.4 e 2.8, e pertanto la FDA ha emanato una nota sul possibile coinvolgimento degli IPP nelle infezioni da *C. difficile* [4]. D'altro canto, la robustezza delle evidenze scientifiche riportate non è tale da fornire chiare linee guida comportamentali e pertanto, alla luce dei dati attualmente disponibili, la raccomandazione è quella di maneggiare gli IPP con prudenza nelle categorie di soggetti a rischio per infezione da *C. difficile*, come gli anziani ed i pazienti ospedalizzati [5].

## **Fratture**

Un ridotto assorbimento di calcio dovuto alla minore acidità gastrica in corso di terapia con IPP è alla base della preoccupazione crescente nei confronti del rischio di fratture nei pazienti in trattamento prolungato. I dati di letteratura sono discordanti in merito, spesso a causa delle diverse metodiche utilizzate nella valutazione della densità ossea, nonché a seguito di bias di selezione. Trials clinici randomizzati, tuttavia, non hanno evidenziato una significativa associazione tra utilizzo prolungato di IPP e aumentato rischio di fratture [6]. In pazienti trattati con IPP per un periodo superiore a 5 anni, non è stata documentata una riduzione significativa della densità mineraria ossea [7]. Alla luce di ciò, limitare la prescrizione di IPP con il solo scopo di evitare il rischio di fratture non è pertanto raccomandabile, poiché anche in presenza di una associazione, l'odds ratio rimane al di sotto di 1.5 [8].

## **Polmonite**

La soppressione della secrezione acida gastrica con antagonisti H2 e IPP è frequente nelle unità di terapia intensiva, come profilassi delle ulcere da stress. La potenziale contaminazione batterica in eccesso delle prime vie digestive, conseguente alla riduzione del pH intragastrico, potrebbe giustificare l'aumentato rischio di infezioni del tratto respiratorio, come la polmonite, messo in luce da diversi studi osservazionali [9]. Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela perché si tratta di studi retrospettivi e di piccole dimensioni. Al contrario, larghi studi di popolazione non hanno riscontrato una significativa associazione tra uso prolungato di IPP e polmonite [10]. Finché non saranno disponibili studi prospettici di grandi dimensioni, il rischio di polmoniti associato all'uso a lungo termine di IPP non può essere stabilito con certezza e pertanto risulta non raccomandabile la sospensione degli IPP in vista del potenziale rischio di polmonite.

## Polipi del fondo gastrico e cancro allo stomaco

I polipi del fondo gastrico sono la forma più comune di poliposi gastrica. Se da un lato una terapia prolungata con IPP si associa ad un aumentato rischio di poliposi gastrica, una terapia di breve durata non ha documentato tale associazione [11]. Inoltre, non vi sono certezze sul potenziale evolutivo di tali lesioni. Infatti, nonostante il riscontro di polipi sia frequente, lo sviluppo di displasia nei polipi del fondo gastrico durante il trattamento con IPP è un'evenienza rara. La soppressione consistente dell'acidità gastrica porta a un'ipergastrinemia in quasi tutti i pazienti, specie quelli *H. pylori* positivi, tuttavia mentre nei modelli animali la conseguente iperplasia delle cellule enterocromaffini può dare origine ad un carcinoma gastrico, in altre specie questo evento non è mai stato mai documentato. Nei pazienti in terapia a lungo termine con IPP, non sono mai stati descritti displasia o carcinoma invasivo e il trattamento per lunghi periodi non costituisce un'indicazione per il monitoraggio di questi pazienti [12]. La terapia con IPP influenza lo sviluppo e la gravità della gastrite da *H. pylori* e accelera la perdita delle ghiandole del corpo dello stomaco, ma le evidenze attuali non suggeriscono che questo aumenti il rischio di cancro gastrico; ci sono comunque dati limitati che una gastrite persistente del corpo gastrico con atrofia sia un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro gastrico [13]. L'eradicazione di *H. pylori* può parzialmente prevenire o far regredire questo effetto e pertanto il gruppo di consenso di Maastricht nel 2005 ha raccomandato l'eradicazione dell'*H. pylori* nei pazienti che richiedono una terapia a lungo termine con IPP [14].

POTENZIALI EFFETTI COLLATERALI DEGLI IPP	
<b>Acloridria</b>	Il rischio è <b>improbabile</b> e pertanto non deve limitare l'uso degli IPP
<b>Infezione da <i>C. difficile</i></b>	Il rischio è <b>basso</b> e l'uso degli IPP deve essere monitorato solo nei pazienti a rischio per lo sviluppo di infezione da <i>C. difficile</i>
<b>Polmoniti</b>	<b>Lieve aumento del rischio</b> con l'uso di IPP ma ancora mancano dati univoci e pertanto non è possibile fornire linee guida di riferimento
<b>Fratture</b>	Il rischio è <b>basso</b> e dovrebbe riguardare solo la decisione di utilizzare gli IPP in pazienti con fattori di rischio multipli per fratture
<b>Polipi e neoplasie gastriche</b>	Un uso costante e >12 mesi si associa allo sviluppo di poliposi del fondo gastrico. La rilevanza di tale fenomeno in termini di evoluzione neoplastica non è verificata. <b>L'eradicazione dell'<i>H. pylori</i></b> può risultare utile nel prevenire la degenerazione atrofica della mucosa gastrica, che va comunque considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro gastrico
<b>Interazione con il clopidogrel</b>	Non è stato documentato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti in terapia cronica con IPP e pertanto gli stessi <b>non andrebbero sospesi</b> in corso di trattamento con clopidogrel.



#### INTERAZIONE CON IL CLOPIDOGREL

Il clopidogrel ed alcuni IPP condividono l'attivazione da parte del citocromo CYP2C19, e pertanto un meccanismo di inibizione competitiva potrebbe andare a ridurre l'attività antiaggregante del clopidogrel nei pazienti che assumono regolarmente IPP. Dopo ampi studi, condotti attraverso trials clinici randomizzati, è emerso che non sussiste una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti in terapia cronica con IPP e clopidogrel e di conseguenza **non vi è controindicazione al loro utilizzo** quando l'indicazione è appropriata [11].

#### Conclusioni

In conclusione, possiamo dire che questi studi osservazionali, benché condotti su larga scala, spesso presentano delle importanti limitazioni legate al loro disegno retrospettivo, nonché a difetti metodologici, compresi i bias di selezione della popolazione oggetto di studio e la presenza di numerosi fattori confondenti. Pertanto, nonostante le conclusioni di tali inchieste di farmacovigilanza siano da prendere in considerazione, anche al fine di generare importanti spunti di ricerca, non devono assolutamente creare situazioni di panico tra i pazienti né allarmismo tra i clinici. Sulla base di questi presupposti, il medico non dovrebbe smettere di utilizzare gli IPP, qualora gli stessi siano prescritti secondo le indicazioni stabilite dalla letteratura scientifica. Ancor meno è raccomandabile la loro sostituzione con gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, una classe di agenti antisecretivi di gran lunga meno efficace. Un ritorno al passato potrebbe infatti rappresentare un reale svantaggio per il paziente, considerando il riconosciuto successo terapeutico degli IPP nel trattamento delle patologie acido-correlate [15].

## Bibliografia

1. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. PROTON PUMP INHIBITORS: RISKS OF LONG-TERM USE. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017.
2. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37:19-24.
3. Katz P, Kahrilas P, Johnson D, et al. Daytime intragastric acid control: post hoc analyses of esomeprazole 20 mg and over-the-counter proton pump inhibitors. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015; 8:322–30.
4. FDA drug safety communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Food and Drug Administration.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328.
6. Koulouridis I, Alfayez M, Tighiouart H, et al. Out-of hospital use of proton pump inhibitors and hypomagnesemia at hospital admission: a nested case control study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:730–7.
7. 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; 170:765–71.
8. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group.; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016; 9; 14:179.
9. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0128004.
10. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 792-802.
11. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, S DEJ, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1341-8.
12. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122:896-903.
13. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 849-54.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56:772-81.
15. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis.* 2016; 48:851-9.
16. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; 374:989–997.