

INIBITORI DI POMPA PROTONICA IN PEDIATRIA ED EVENTI AVVERSI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Gli inibitori di pompa protonica (IPP), il cui utilizzo è aumentato in maniera esponenziale negli ultimi 30 anni, sono i farmaci più diffusi nel trattamento della malattia da reflusso (MRGE) nei bambini al di sopra di 1 anno di età, raggiungendo un'efficacia pari al loro impiego negli adulti [1]. La stessa efficacia non è stata invece del tutto documentata nel trattamento di neonati e lattanti, per i quali vi è indicazione all'uso degli IPP solo in presenza di una evidente esposizione patologica all'acidità gastrica o in caso di esofagite erosiva [2]. Nonostante tali raccomandazioni, gli IPP sono ampiamente prescritti anche in questa delicata fascia di età e pertanto è opportuno prenderne in esame il profilo di sicurezza, ai fini di una valutazione appropriata del rischio beneficio in ambiente pediatrico [3,4]. Il profilo di sicurezza degli IPP è sicuramente meno caratterizzato nei bambini rispetto agli adulti. Una recente review del 2015 ha preso in esame gli eventi avversi verificatisi in bambini trattati con IPP, rilevando che gli stessi erano presenti nel 34% dei soggetti, ed erano più frequentemente rappresentati da cefalea, nausea, stipsi e diarrea [5]. I più recenti *warnings* circa l'associazione tra uso prolungato di IPP e rischio di fratture, infezioni, ipergastrinemia, deficit vitaminici ed interazioni farmacologiche, sollevati per gli adulti, sono ancora scarsamente indagati in ambito pediatrico [6]. Una review pubblicata all'inizio del 2018 ha affrontato il problema della tossicità a lungo termine degli IPP in età pediatrica, e le principali criticità sollevate in termini di sicurezza sono illustrate nella seguente tabella [7].

TABELLA 1. SICUREZZA DEGLI IPP IN PEDIATRIA			
L'ipocloridia	predispone	alle	E' stato riportato un aumentato rischio di infezioni enteriche da Clostridium difficile e di polmoniti [8-10]
infezioni			
Ipergastrinemia			Sono stati documentati cambiamenti istologici (iperplasia) a carico delle cellule parietali ed enterocromaffini gastriche [11]
L'ipocloridia riduce l'assorbimento di calcio			Un aumentato rischio di osteoporosi è stato rilevato nei giovani adulti trattati a lungo termine con IPP, ma non nei bambini [12]
Interazioni farmacologiche			L'uso concomitante di alcuni IPP con clopidogrel sembra attenuarne l'effetto antiplastrinico [13]

INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

C'è una crescente evidenza che la soppressione dell'ambiente acido gastrico possa predisporre neonati e bambini sensibili, in particolare quelli portatori di cateteri permanenti o sistemi immunitari difettosi, a rischio per lo sviluppo di infezioni nosocomiali [5]. Studi condotti sugli antagonisti del recettore per l'istamina-2 (H2RA) in terapia intensiva neonatale, ne hanno correlato l'uso con l'insorgenza di enterocolite necrotizzante, meningite, sepsi e candidiasi sistemica [14-16]. Si ritiene che la soppressione dell'acido gastrico porti ad un deficit della barriera gastrica acida, con aumento della colonizzazione del tratto gastrointestinale [6], pertanto tale meccanismo dovrebbe essere comune agli IPP. Ad oggi, tuttavia, non ci sono studi con gli IPP che vanno ad indagare l'associazione tra il loro utilizzo e l'insorgenza di infezioni nosocomiali in terapia intensiva neonatale.

INFEZIONI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Molteplici sono le teorie eziopatogenetiche proposte a sostegno dell'induzione di infezioni enteriche da parte degli IPP. *In primis* viene chiamata in causa la riduzione dell'acidità gastrica, efficace barriera diretta contro i microrganismi patogeni [17]. Il microbiota intestinale, di conseguenza, subirebbe delle modifiche tali da favorire lo sviluppo di specie patogene [18]. Inoltre, l'innalzamento del pH gastrico provoca una riduzione nella viscosità del muco presente nello stomaco, fatto che compromette l'azione dei leucociti e quindi la sorveglianza immunologica, promuovendo l'invasione da parte di agenti batterici indesiderati [19]. A fronte dei numerosi studi che hanno indagato l'associazione tra infezioni del tratto gastrointestinale e uso prolungato di IPP, solo 4 sono condotti in ambiente pediatrico. Canani et al., nel 2006, ha messo in luce come la terapia con inibitori dell'acidità gastrica (IPP o H2RA), aumentasse il rischio di gastroenterite acuta in una popolazione di 186 bambini [10]. Va tuttavia sottolineato che in questa casistica prospettica non era stato eliminato l'effetto potenzialmente confondente delle concomitanti terapie antibiotiche e dell'ospedalizzazione dei pazienti. Lo studio retrospettivo di Freedberg, del 2015, ha invece esaminato lo sviluppo di infezione da *Clostridium difficile* (C. difficile) in una popolazione pediatrica (0-17 anni) ambulatoriale, concludendo per un aumentato rischio di infezione nei soggetti trattati con IPP rispetto a H2RA ed in quelli che avevano assunto IPP di recente rispetto a esposizioni più distanti nel tempo [8]. L'eventuale correlazione tra assunzione di IPP ed insorgenza di infezione da C. difficile è stata indagata rivalutando le cartelle cliniche di 68 bambini con positività per la tossina clostridica all'esame delle feci [9]. Gli autori hanno registrato i dati relativi a malattie concomitanti, precedenti ospedalizzazioni, assunzione di antibiotici, corticosteroidi, immunosoppressori e IPP. L'uso di questi ultimi era significativamente più alto nel gruppo positivo per C. difficile nelle feci rispetto al gruppo negativo [odds ratio = 4.5; 95% intervallo di

confidenza = 1.4-14.4]. Nello studio retrospettivo statunitense, del 2015, condotto su un totale di 458 bambini che avevano un risultato positivo per *C. difficile* su feci, nessuna differenza è stata evidenziata tra chi aveva in precedenza utilizzato IPP e coloro che non ne avevano fatto uso [20]. Al contrario, risultava statisticamente significativa l'associazione tra infezione da *C. difficile* e pregressa terapia con IPP (odds ratio = 4.6; 95% intervallo di confidenza = 1.5-14.5).

INFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO

Sono state espresse preoccupazioni circa una potenziale associazione tra l'uso di IPP e le infezioni del tratto respiratorio. La plausibilità biologica di questa associazione esiste, poiché gli IPP riducono la produzione di acido gastrico e possono pertanto aumentare la colonizzazione batterica nello stomaco, e questo porterebbe alla traslocazione di organismi patogeni dal tratto gastrointestinale al tratto respiratorio superiore e inferiore, causando quindi le infezioni respiratorie [1]. Dalle metanalisi condotte su casistiche adulte emerge un aumentato rischio di polmoniti nei pazienti che assumevano IPP [21-23]. Tuttavia la stessa associazione non è a pieno confermata in ambiente pediatrico, poiché l'unica evidenza di un'associazione tra agenti antisecretivi (ranitidina e omeprazolo considerati insieme) e polmoniti acquisite in comunità si ha nello studio di Canani et al. del 2006 [10]. Da altri studi infatti è possibile dedurre che vi sia una associazione tra IPP e predisposizione all'insorgenza di infezioni del tratto respiratorio, ma il dato va considerato sempre alla luce dei fattori confondenti presenti nei lavori, tra cui contemporaneo uso di antibiotici, ospedalizzazione e patologie concomitanti [24-26].

IPERGASTRINEMIA

L'uso prolungato di IPP negli adulti è correlato con un'iperplasia delle cellule parietali ed enterocromaffini della mucosa gastrica [27]. Tale dato è stato messo in luce anche nei bambini [11]. Secondo il meccanismo fisiopatologico attualmente riconosciuto, l'ipergastrinemia e la crescita delle cellule enterocromaffine che rilasciano istamina portano ad un aumento della capacità secretoria acida dopo la sospensione degli IPP [28]. Tale condizione, definita effetto *rebound*, è stata ancora poco indagata nei bambini. Uno studio randomizzato controllato del 2010 ha affrontato questo problema, concludendo che l'iperacidità alla sospensione o effetto *rebound* non è un problema clinicamente rilevante nei bambini che hanno ricevuto IPP per un breve periodo (1-3 mesi) [25].

FRATTURE OSSEE

Gli IPP possono compromettere la salute delle ossa, verosimilmente perché l'assorbimento ottimale del calcio richiede un ambiente gastrico acido ed inoltre la funzione degli osteoclasti può essere inibita dagli IPP, con conseguente riduzione del riassorbimento osseo ed influenza negativa sul rimodellamento osseo [29]. Tuttavia è importante notare che la maggior parte degli studi è stata eseguita in pazienti adulti con fattori di rischio per l'osteoporosi e le fratture ossee, e che i risultati spesso non sono coerenti [30]. Le informazioni su tale rischio nella popolazione pediatrica sono scarse. Nel loro studio caso-controllo basato su una popolazione composta da bambini e giovani adulti, Freedberg et al. hanno valutato separatamente l'uso di IPP e le fratture nei bambini (età inferiore ai 18 anni) e nei giovani adulti (tra i 18 e i 29 anni), dimostrando l'associazione tra IPP ed un rischio più elevato di fratture esclusivamente nel gruppo di giovani adulti [12].

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

È noto che gli IPP sono in grado di inibire alcuni enzimi deputati al metabolismo di diversi farmaci e pertanto possono essere coinvolti in processi di interazione farmacologica [31]. Particolare attenzione è stata data negli ultimi anni all'interazione tra IPP e clopidogrel, essendo questa interazione potenzialmente responsabile della riduzione dell'efficacia farmacologica del clopidogrel stesso [32]. Un unico studio condotto su bambini ha suggerito l'insorgenza di questa interazione, evidenziando una riduzione dell'inibizione piastrinica, sebbene il campione preso in esame fosse esiguo [13].

TAKE HOME MESSAGE

- ✚ L'uso degli IPP sta diventando sempre più comune in età pediatrica
- ✚ Sebbene i profili di tossicità degli IPP non siano ben compresi, anche in tale fascia di età sono stati documentati un aumentato rischio infettivo nel tratto gastrointestinale e respiratorio, interazioni farmacologiche, fratture ossee e iperacidità dopo la sospensione (*effetto rebound*)
- ✚ I medici prescrittori dovrebbero tenere conto di questi eventi avversi, che necessitano di essere ulteriormente caratterizzati in pediatria.

BIBLIOGRAFIA

1. Tjon JA, Pe M, Soscia J, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33:956–71.
2. Shakhnovich V, Ward RM, Kearns GL. Failure of proton pump inhibitors to treat GERD in neonates and infants: a question of drug, diagnosis, or design. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:388–92.
3. Illueca M, Alemayehu B, Shoetan N, et al. Proton pump inhibitor prescribing patterns in newborns and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19:283–7.
4. Safe M, Chan WH, Leach ST, et al. Widespread use of gastric acid inhibitors in infants: are they needed? are they safe? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7:531–9.
5. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years' literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80:200–8.
6. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15:119–31.
7. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child*. 2018; 103:78-2.
8. Freedberg DE, Lamousé-Smith ES, Lightdale JR, et al. Use of Acid Suppression Medication is Associated with Risk for *C. difficile* Infection in Infants and Children: A Population-based Study. *Clin Infect Dis* 2015; 61:912–7.
9. Turco R, Martinelli M, Miele E, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:754–9.
10. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117: e817–20.
11. Drut R, Altamirano E, Cueto Rúa E. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children. *J Clin Pathol* 2008; 61:754–6.
12. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015; 26:2501–7.
13. Pasquali SK, Yow E, Jennings LK, et al. Platelet activity associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in children with cardiovascular disease. *Congenit Heart Dis* 2010; 5:552–5.
14. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: e137–42.
15. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:1110–6.
16. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319–24.
17. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56.
18. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016; 65:740–8.
19. Rosen R, Amirault J, Liu H, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr* 2014; 168:932–7

20. Brown KE, Knoderer CA, Nichols KR, et al. Acid-suppressing agents and risk for clostridium difficile infection in pediatric patients. *Clin Pediatr* 2015; 54:1102–6.
21. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183:310–9.
22. 27 Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1165–77.
23. 28 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0128004.
24. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 154:514–20.
25. Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:609–18.
26. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:373–81.
27. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:959–71.
28. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:515–22.
29. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153:35.
30. Ye X, Liu H, Wu C, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:794–800.
31. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37:201–11.
32. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909–17.