

# USO CRONICO DI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA E RISCHIO DI CANCRO GASTRICO DOPO ERADICAZIONE DI *HELICOBACTER PYLORI*

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## INTRODUZIONE

Il carcinoma gastrico è la terza causa di morte per cancro nel mondo e, sebbene l'eradicazione di *H. pylori* ne riduca l'insorgenza nel 33-47% dei casi, una porzione considerevole di individui va incontro allo sviluppo di tumore gastrico nonostante il successo della terapia eradicante [1]. Dal momento della loro immissione sul mercato, nel 1980, gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono stati tra i farmaci più prescritti nel mondo [2]. Sebbene siano considerati generalmente sicuri, la ricerca scientifica più recente ha messo in luce associazioni tra l'uso prolungato di IPP ed alcuni eventi avversi, come le fratture ossee, le polmoniti e l'infezione da *Clostridium difficile* [3-5]. Inoltre, un uso a lungo termine di IPP comporta una potente soppressione dell'acidità gastrica, che determina a sua volta l'insorgenza di una gastrite atrofica, soprattutto nei soggetti con infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6]. Una recente meta-analisi ha evidenziato un rischio maggiore del 43% di cancro gastrico nei soggetti che utilizzano cronicamente IPP; tuttavia non è stata eseguita una sottoanalisi in base all'*H. pylori* status [7]. Sebbene alcuni studi, condotti a breve termine, abbiano supportato il vantaggio dell'eradicazione del batterio nella risoluzione di un quadro di gastrite atrofica, rimane poco chiaro il potenziale rischio aggiuntivo degli IPP nello sviluppo del cancro gastrico, pur dopo l'avvenuta eliminazione di *H. pylori* [8].

## LO STUDIO DI POPOLAZIONE (2003-2012)

Partendo da un database di pazienti istituito ad Hong Kong nel 1995, comprendente i dati clinici della popolazione locale andando a coprire fino al 94% dei centri afferenti al servizio sanitario, sono stati selezionati tutti i soggetti con età >18 anni sottoposti ad una terapia eradicante per l'*H. pylori* dal 2003 al 2012 [9]. Dai 74612 pazienti eleggibili, sono stati esclusi coloro che presentavano un'ulcera gastrica al momento della terapia, così come quelli che sviluppavano cancro gastrico subito prima della stessa o nel corso dell'anno, ed anche quelli che non raggiungevano l'eradicazione. La coorte oggetto di studio è risultata pertanto costituita da 63397 pazienti. Dal momento che l'assunzione di antagonisti del recettore H2 per l'istamina (H2RA) non è stato associato allo sviluppo di cancro gastrico [10], è stata effettuata un'ulteriore analisi statistica in cui il loro utilizzo è stato preso in considerazione come controllo negativo. Al fine di studiare la relazione dose-risposta tra assunzione di IPP e cancro gastrico, la frequenza dell'uso di IPP è stata classificata in tre gruppi: 1) meno di un'assunzione settimanale; 2) assunzione settimanale ma

non giornaliera; 3) assunzione giornaliera. Allo stesso modo, la durata della terapia con IPP è stata categorizzata in: 1) > 1 anno; 2) > 2 anni; 3) > 3 anni. Le caratteristiche demografiche, così come l'abitudine tabagica, il consumo di alcol, le comorbidità e gli altri farmaci assunti, sono stati considerati fattori confondenti, al fine della successiva analisi statistica.

## RISULTATI

Dall'analisi dei dati è emerso che, un totale di 74612 pazienti nell'arco di 10 anni erano stati sottoposti a terapia eradicante per l'*H. pylori* e, di loro, 63397 erano stati inclusi nell'analisi finale. Tra questi, 3271 risultavano in terapia cronica con IPP e 21729 con H2RA. Il follow-up mediano era di 7.6 anni ed il 46.5% dei soggetti era di sesso maschile. L'età mediana era di 54.7 anni nel totale, ma andando a fare una valutazione per sottogruppi si notava come sia i pazienti in terapia con IPP, sia con H2RA, fossero mediamente più anziani dei loro gruppi di controllo (64.1 vs 54.3 anni e 60.0 vs 52.0 anni, rispettivamente). Nel periodo successivo all'eradicazione, 153 pazienti (0.24%) avevano sviluppato cancro gastrico; l'età mediana era 71.4 anni (range 61.1-81.5) e l'esame istologico non evidenziava presenza di *H. pylori* nel tessuto gastrico. In media, avevano ricevuto la terapia eradicante ad un'età di 65.4 anni ed il tempo medio intercorso tra la suddetta terapia e lo sviluppo della neoplasia era di 4.9 anni. Coloro che assumevano IPP almeno una volta a settimana avevano un rischio maggiore di sviluppare il cancro gastrico (HR 2.44), rispetto a coloro che non assumevano IPP, e questo dato si manteneva tale anche dopo l'aggiustamento per le diverse variabili prese in esame. Effettuando una stratificazione in base alla sede del tumore, l'associazione IPP-cancro gastrico si confermava tuttavia esclusivamente per i tumori che non interessavano il cardias. La durata dell'uso di IPP era proporzionale all'aumento di rischio di cancro gastrico (HR 5.04 per una durata > 1 anno; HR 6.65 per una durata > 2 anni; HR 8.34 per una durata > 3 anni). Al fine di escludere che la terapia con H2RA potesse essere altrettanto associata allo sviluppo di cancro gastrico, è stata eseguita un'analisi in questo sottogruppo di pazienti e non è stato riscontrato aumento del rischio rispetto ai non consumatori di H2RA.

## CONSIDERAZIONI

In questo studio, basato su un'ampia popolazione, che ha valutato il rischio di sviluppo di cancro gastrico in individui affetti da *H. pylori* dopo il trattamento eradicante, è stato evidenziato che l'uso a lungo termine di IPP aumentava il rischio di insorgenza della neoplasia. Pertanto, anche dopo apparente successo della terapia di eradicazione di *H. pylori*, coloro che usavano gli IPP a lungo termine avevano un aumento di 2.4

volte del rischio rispetto ai non consumatori di IPP. Per di più, tale rischio era proporzionale alla frequenza ed alla durata del regime terapeutico. Da sottolineare che questo aumento del rischio non è stato osservato negli individui che assumevano H2RA, confrontati verso i pazienti che non assumevano H2RA, e questo fatto in qualche modo suggerisce che non è la semplice riduzione dell'acidità gastrica a favorire lo sviluppo di neoplasia, ma probabilmente incidono anche le peculiari proprietà farmacocinetiche degli IPP (lunga durata d'azione e blocco irreversibile della pompa protonica). Inoltre, sebbene l'età media dei pazienti che sviluppavano cancro gastrico fosse più alta rispetto a chi non manifestava il tumore, questo dato era presente sia nella popolazione in terapia con IPP che in quella trattata con H2RA, e pertanto il fattore età non rappresentava un fattore di rischio aggiuntivo che giustificasse la maggior incidenza di neoplasia, come dimostrato attraverso un'analisi multivariata eseguita per eliminare le variabili confondenti. Il razionale biologico su cui si basa la potenziale azione favorente l'insorgenza di cancro gastrico degli IPP risiede nel fatto che gli stessi riducono fortemente l'acidità nello stomaco e pertanto aggravano un quadro di atrofia gastrica che già è presente nei soggetti con infezione da *H. pylori* [11]. Sebbene vi siano già state segnalazioni relative all'associazione tra IPP ed insorgenza di cancro gastrico, il ruolo della terapia eradicante in questo processo evolutivo non è stato ben elucidato, poiché in tali studi non veniva fornito il dato distinguendo per *H. pylori status* [12, 13]. D'altra parte, l'eradicazione di *H. pylori* è stata associata alla capacità di indurre regressione dell'atrofia gastrica, e pertanto le linee guida attuali raccomandano comunque l'eradicazione del batterio prima dell'inizio di un lungo periodo di terapia con IPP [14]. La mancata associazione tra assunzione di H2RA e cancro gastrico rafforza maggiormente i risultati di questo studio di popolazione nell'individuare specificatamente gli IPP e la loro potente azione anti-secreta come elemento fortemente associato all'insorgenza di neoplasia gastrica.

#### KEY POINTS

- L'uso cronico di IPP, anche dopo l'eradicazione di *H. pylori*, si associa ad aumentato rischio di cancro gastrico, che è correlato direttamente alla frequenza e alla durata di assunzione
- I medici dovrebbero prestare maggiore attenzione quando prescrivono IPP a lungo termine a pazienti con anamnesi positiva per infezione da *H. pylori*, anche dopo il successo della terapia eradicante
- I pazienti dovrebbero essere informati sugli eventi avversi legati all'uso prolungato di IPP, al fine di evitarne un abuso falsamente giustificato dal relativo profilo di sicurezza che si accompagna a questi farmaci

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150:1113-24.
2. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336:2-3.
3. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-53.
4. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1001-10.
5. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292:1955-60.
6. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334:1018-22.
7. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *ClinGastroenterolHepatol*2016; 14:1706-19.
8. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46:615-21.
9. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. *Gut* 2018; 67:28-35.
10. Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, et al. Association between use of acid suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf* 2008; 31:675-84.
11. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1401-6.
12. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100:1503-7.
13. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55:1538-44.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.