

EFFETTI AVVERSI DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA SULLA CONTA PIASTRINICA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) disponibili per l'uso clinico appartengono alla classe dei benzimidazoli e comprendono omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo. Quest'ultimo rappresenta l'enantiomero S dell'omeprazolo, rispetto al quale possiede proprietà farmacodinamiche simili, ma un profilo farmacocinetico diverso. Sono profarmaci, la cui attivazione richiede un ambiente acido. Dopo l'assorbimento, una volta raggiunta la mucosa gastrica attraverso la circolazione sistemica, questi farmaci si accumulano, per via del loro carattere di deboli basi lipofile, all'interno dei canalicoli secretori delle cellule parietali dove, a causa dell'ambiente fortemente acido, subiscono una conversione (protonazione) in sulfenamide ciclica. La sulfenamide è un composto instabile in grado di legarsi ai gruppi sulfidrilici della pompa protonica (H/K-ATPasi), causandone il blocco (1). La conseguenza di quest'azione è rappresentata dall'inibizione marcata e prolungata della secrezione gastrica acida. La lunga durata d'azione degli IPP (nonostante un'emivita relativamente breve) è legata all'effetto irreversibile di blocco dell'enzima. Gli IPP sono labili in ambiente acido, pertanto le formulazioni orali sono composte da granuli gastroprotetti, dissolvibili solo a pH alcalino, che prevengono la degradazione a contatto con l'acidità del lume gastrico e ne favoriscono l'assorbimento a livello della mucosa intestinale. Analogamente ad altri farmaci in grado di inibire la produzione di secreto acido da parte dello stomaco, gli IPP sono indicati nel trattamento di stati patologici, quali la sindrome da reflusso gastroesofageo, le lesioni ulcerative gastroduodenali (ad es. l'ulcera duodenale da *H. pylori*, o lesioni associate a trattamento con FANS) e la malattia di Zollinger-Ellison, nei quali l'acidità gastrica svolge un ruolo fisiopatologico predominante (1). Gli IPP presentano generalmente un buon profilo di sicurezza. Le reazioni avverse comunemente osservabili sono rappresentate da cefalea, nausea, dolore addominale e diarrea. Queste reazioni si manifestano con frequenza inferiore al 5% (1). Altri disturbi, caratterizzati da meteorismo, costipazione, eruzioni cutanee e stato di malessere generale si osservano con frequenza inferiore al 2% (1). In alcuni casi, sono stati riscontrati modesti incrementi delle concentrazioni ematiche delle transaminasi, ma il significato clinico di queste osservazioni è incerto. La comparsa di reazioni avverse gravi è molto

rara. Tuttavia, recentemente, si è cominciato a porre maggior attenzione ai rischi connessi all'utilizzo a lungo termine di questi farmaci e sono numerosi gli studi in cui sono stati analizzati i possibili rischi connessi all'utilizzo prolungato degli IPP. Negli ultimi anni, potenziali eventi avversi come un aumentato rischio di infezioni respiratorie, carenza di ferro, carenza di vitamina B12, carenza di calcio, infezioni da *Clostridium difficile*, e più recentemente rischio di fratture ossee patologiche, sono state associate all'uso a lungo termine degli IPP (1). Nonostante la trombocitopenia non sia un effetto comunemente riscontrato con l'uso di IPP, esistono in letteratura evidenze cliniche che confermerebbero l'associazione IPP ed effetto trombocitopenico.

LA PIASTRINOPENIA INDOTTA DA FARMACI

La piastrinopenia indotta da farmaci (***drug-induced immune thrombocytopaenia***, DITP) è caratterizzata da una riduzione della conta piastrinica, di solito < a 20.000/μl, sanguinamento spontaneo delle mucose (epistassi, emorragie del tratto gastrointestinale), ecchimosi, petecchie fino a emorragia intracranica potenzialmente fatale. La diagnosi differenziale, per correlare l'evento ad un dato farmaco comprendono: esclusione di altre cause, come disturbi congeniti e processi infiammatori, analisi anamnestica per stabilire il rapporto temporale tra la somministrazione del farmaco sospetto e lo sviluppo di trombocitopenia, la ricorrenza del fenomeno dopo riesposizione al farmaco e test di laboratorio come emocromo completo e test sierologici (2-3). La DITP è causata dalla formazione di anticorpi, indotti dal farmaco, che reagiscono con le glicoproteine di membrana delle piastrine, determinandone la distruzione. Questo meccanismo differisce dalla trombocitopenia indotta da alcuni farmaci citotossici che agiscono sul midollo osseo. Di solito la conta piastrinica ritorna ai valori normali entro una settimana dall'interruzione del trattamento con il farmaco. I pazienti con DITP severa o emorragia possono necessitare di una trasfusione di piastrine. L'incidenza stimata di trombocitopenia indotta da farmaci varia dal 5% al 40% nei pazienti che ricevono eparina a meno dell'1% in tutti gli altri pazienti (4). Le evidenze attualmente disponibili sull'associazione tra utilizzo di IPP e rischio trombocitopenico derivano pressoché totalmente da case reports e studi retrospettivi di piccole dimensioni.

PIASTRINOPENIA DA IPP

Mukherjee ha riportato il caso di una donna ispanica trentacinquenne, in terapia con pantoprazolo. A causa di un persistente dolore epigastrico, la donna ha subito un ricovero e gli esami di laboratorio effettuati hanno evidenziato un calo della conta piastrinica, di fatto associabile alla somministrazione di IPP. A conferma di ciò, al momento della sospensione del trattamento, i valori piastrinici sono rientrati nella norma (5). Watson et al. hanno pubblicato casi simili sempre in seguito a somministrazione di pantoprazolo (6). In entrambi i casi descritti dall'autore, i pazienti hanno avuto una diminuzione della conta piastrinica in seguito alla terapia con pantoprazolo, con un conseguente rientro dei valori al momento della sospensione del trattamento. Nel 2013, Korkmaz ha descritto il caso di un uomo di 98 anni ospedalizzato per un'emorragia gastrointestinale, e sottoposto pertanto a somministrazione endovenosa di pantoprazolo. Al quarto giorno di trattamento con IPP, l'emocromo ha evidenziato una marcata trombocitopenia, che ha comportato la sospensione della terapia con conseguente normalizzazione dei valori due/tre giorni dopo (7). In letteratura sono riportati anche casi simili di trombocitopenia indotta da esomeprazolo e omeprazolo. Nei casi riportati riguardanti l'omeprazolo, i pazienti presentavano altre condizioni coesistenti come l'alcolismo e l'anemia autoimmune, che potrebbero spiegare la trombocitopenia (8;9). In un caso clinico di un paziente trattato con esomeprazolo, la conta piastrinica si è bruscamente ridotta dopo trattamento con idantoina in aggiunta a esomeprazolo (10). Pertanto, una relazione causale tra omeprazolo o esomeprazolo e trombocitopenia non può essere stabilita da questi casi. Zlabek descrisse nel 2002 il primo caso di trombocitopenia associato all'uso di lansoprazolo in un uomo ottantacinquenne. Il paziente con una storia clinica di fibrillazione atriale, ipertensione, diabete mellito di tipo 2, insufficienza cardiaca congestizia e disturbi vascolari periferici, è stato ospedalizzato a causa di un'emorragia gastrointestinale superiore da ulcera gastrica (11). Al momento del ricovero, l'emocromo ha indicato una conta piastrinica nella norma. Dopo due giorni di terapia con lansoprazolo per via orale alla dose di 60 mg somministrato due volte al giorno, i test di laboratorio hanno evidenziato trombocitopenia. Alla sospensione del trattamento, la conta piastrinica del paziente è rientrata nella norma. Dotan et al. (2007) hanno confrontato retrospettivamente la conta piastrinica di 468 pazienti ospedalizzati a cui era stato prescritto pantoprazolo per un minimo di 3 giorni, rispetto a controlli (12). Il tasso di trombocitopenia nei pazienti ospedalizzati trattati con pantoprazolo è risultato essere simile al tasso osservato nei pazienti controllo. Sebbene nei soggetti trattati con IPP sia stata osservata con una maggiore frequenza la riduzione della conta piastrinica rispetto a coloro che non avevano ricevuto il farmaco,

il tasso di trombocitopenia indotta da farmaci (definito da una riduzione del 50% della conta piastrinica rispetto al basale) è risultata simile in entrambi i gruppi. Al contrario, in uno studio retrospettivo su 35 pazienti (17 donne e 18 uomini) con emorragia gastrointestinale superiore trattati con infusione di pantoprazolo, Binnetoglu et al. (2014), analizzando i valori dell'emocromo prima e dopo infusione di IPP, hanno osservato una riduzione della conta piastrinica sin dalla prima somministrazione, fino a raggiungere una diminuzione significativa al terzo giorno di trattamento (13). Un aumento dei valori piastrinici è stato osservato alla sospensione della terapia. Tuttavia, questo studio non ha avuto un gruppo controllo e il calo piastrinico medio in tutti i pazienti non ha soddisfatto i criteri di riduzione del 50% rispetto al basale o il conteggio di 5150.000 / ml.

CONCLUSIONI

Gli IPP sono farmaci molto efficaci e hanno rivoluzionato l'approccio alla terapia dei disordini legati all'acidità gastrica. L'uso cronico degli IPP sembra avere un elevato margine di sicurezza, ma negli ultimi anni sono stati sollevati dubbi su possibili rischi legati al loro utilizzo. La trombocitopenia indotta da IPP sembra essere una reazione molto rara, tuttavia rappresenta una complicanza potenzialmente grave della terapia. Ad oggi, ci sono relativamente pochi dati sull'associazione tra trombocitopenia e trattamento con IPP, e inoltre le evidenze cliniche disponibili hanno il limite di essere per lo più case reports e studi retrospettivi di piccole dimensioni. I casi descritti mostrerebbero una chiara evidenza di trombocitopenia con l'uso di pantoprazolo, ma non con gli altri IPP, ciò potrebbe suggerire l'effetto trombocitopenico come un effetto legato al singolo farmaco piuttosto che un effetto di classe. Sono pertanto necessari studi su larga scala per meglio definire l'incidenza ed il meccanismo di questo raro effetto collaterale.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Rossi, V. Cuomo et al. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*. Edizione minerva Medica 2017.
2. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000;20:292–307
3. Rothe G. [Differential diagnosis of platelet disorders]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:219– 222.
4. George JN, Medina PJ, Zondor SD. Treatment of drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:173-80.
5. Mukherjee S, Jana T, Pan JJ. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Count: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018 Apr 30;2018:4294805. doi: 10.1155/2018/4294805. eCollection 2018. PubMed PMID: 29854491; PubMed Central PMCID: PMC5952557.
6. Watson, T. D., Stark, J. E., & Vesta, K. S. (2006). Pantoprazole-Induced Thrombocytopenia. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(4), 758–761. doi:10.1345/aph.1g384
7. Korkmaz, U., Alcelik, A., Eroglu, M., Korkmaz, A. N., & Aktas, G. (2013). Pantoprazole-induced thrombocytopenia in a patient with upper gastrointestinal bleeding. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 24(3), 352–353. doi:10.1097/mbc.0b013e3283574f2f
8. Hayashibara T. Hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with anti-omeprazole antibody. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:447-52.
9. Rudelli A, Leduc I, Traulle C, Smail A, Ducroix JP, Andrejak M, Baillet J. Thrombocytopenia following treatment with omeprazole (letter). *Presse Medicale* 1993;22:966.
10. Ranzino AM, Sorrells KR, Manor SM. Possible acute thrombocytopenia post esomeprazole and hydantoin coadministration. *J Pharm Pract* 2010;23:140–143.
11. Zlabek JA, Anderson CG. Lansoprazole induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2002;36:809-11. DOI 10.1345/aph.1A303
12. Dotan E, Katz R, Bratcher J, Wasserman C, Liebman M, Panagopoulos G, Spaccavento C. The prevalence of pantoprazole associated thrombocytopenia in a community hospital. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(13):2025–2028.
13. Binnetoğlu, E., Akbal, E., Şen, H., Güneş, F., Erbağ, G., Aşık, M., ... Tekin, S. Z. (2014). Pantoprazole-induced thrombocytopenia in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Platelets*, 26(1), 10–12. doi:10.3109/09537104.2014.880108
14. Kallam, A., Singla, A., & Silberstein, P. (2014). Proton pump induced thrombocytopenia: A case report and review of literature. *Platelets*, 26(6), 598–601. doi:10.3109/09537104.2014.953045