

# USO CRONICO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA E CARENZA DI FERRO

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## INTRODUZIONE

La carenza di ferro viene riscontrata frequentemente negli ambulatori di medicina generale ed è la principale causa di anemia microcitica, spesso responsabile di astenia, cefalea e dispnea da sforzo [1]. Gli stati di ipocloridria sono stati da tempo associati allo scarso assorbimento di ferro, tuttavia, mentre per condizioni come la gastrite atrofica e la gastrectomia parziale, tale associazione è chiaramente documentata, per i casi di ipocloridria causata da uso cronico di inibitori della pompa protonica (IPP) le evidenze sono ancora limitate [2]. Non esistono infatti studi di popolazione dalle dimensioni adeguate a delineare con chiarezza una possibile associazione tra uso cronico di IPP e carenza di ferro [3]. Un recente lavoro condotto in Gran Bretagna ha provato a rispondere a tale quesito, basandosi su una casistica molto ampia di consumatori cronici di IPP, poiché ha esaminato dati provenienti da un database di oltre 11 milioni di cittadini iscritti in un registro demografico nazionale [4].

## METODI DELLA RICERCA

È stata presa in considerazione la popolazione presente nel database nel periodo compreso tra il 1998 ed il 2016. Per evitare fattori confondenti, sono stati esclusi i pazienti che assumevano ranitidina, vista la sua capacità di ridurre l'acidità gastrica, seppure con un meccanismo diverso dagli IPP, ma comunque in grado di inibire l'assorbimento adeguato del ferro. Sono stati altresì esclusi i pazienti che assumevano, per un periodo maggiore a 90 giorni, antiacidi a base di bicarbonato di sodio o di calcio, vista la loro interazione con l'assorbimento di ferro. Nell'ambito di questi criteri di inclusione, sono stati individuati i pazienti con una diagnosi di anemia microcitica tale da necessitare una supplementazione con terapia marziale nei 30 giorni successivi alla diagnosi. Al fine di garantire la qualità e l'accuratezza delle informazioni, sono stati presi in considerazione tutti quei casi di anemia microcitica segnalati nel database dopo il 31 dicembre 2004, poiché dal 2004 è stato istituito in Gran Bretagna il Quality and Outcomes Framework (QoF). Per ogni caso, è stato associato un controllo corrispondente per età e sesso, che non manifestasse una carenza di ferro in quel momento né l'avesse manifestata in passato. Per esposizione prolungata agli IPP, capace di ridurre i depositi corporei di ferro, si è considerato, in base ai dati presenti in letteratura un periodo di almeno 12 mesi continuativi, o con periodi di sospensione non superiori a 30 giorni consecutivi. Sulla base di ciò sono stati individuati i pazienti che potevano essere considerati assuntori cronici di IPP (PFU, proton pump inhibitor

fully users), distinguendoli dai consumatori non cronici perché andavano incontro a periodi di sospensione maggiori a 30 giorni (PLU, proton pump inhibitor limited users) e dai soggetti che non assumevano IPP o avevano in anamnesi oltre 90 giorni di sospensione (PNU, proton pump inhibitor non users). In base ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è stato stabilito che la dose standard giornaliera (defined daily dose, DDD) di IPP fosse 20 mg di omeprazolo, 40 mg di pantoprazolo, 30 mg di lansoprazolo e 30 mg di esomeprazolo, pertanto i pazienti sono stati stratificati in base alla DDD in gruppi da 0.10 a 0.99, da 1.00 a 1.99, da 2.00 a 2.99 e da  $\geq 3.00$  DDD. Allo stesso modo, l'effetto della durata dell'uso di IPP sulla carenza di ferro è stato analizzato classificando i pazienti in periodi di tempo da 0.10 a 0.99, da 1.00 a 1.99, da 2.00 a 2.99 e da  $\geq 3.00$  anni. Lo scopo dello studio è stato quello di osservare i casi di sideropenia nei pazienti che facevano rispettivamente uso cronico di IPP (PFU), uso limitato (PLU), o nessun uso (PNU) di IPP.

## RISULTATI DELLA RICERCA

In totale 67.764 individui con almeno una segnalazione di deficit di ferro dal 2005 al 2016 sono stati inclusi nell'analisi statistica; di questi però, dopo l'applicazione dei criteri di esclusione ed inclusione, ne sono rimasti 26.806. Altrettanti individui sono stati selezionati come popolazione controllo. Il 75% della popolazione finale era composto da donne e l'età media era di 58 anni. Il gruppo di pazienti considerati PFU era significativamente maggiore nell'ambito dei pazienti con anemia microcitica rispetto ai controlli [2.960 (11%) casi vs 1.091 (4.1%) controlli,  $p < 0.001$ ]; similmente, si osservava una differenza significativa in termini di anemia microcitica nei PLU rispetto ai controlli [6.607 (24.7%) vs 5.058 (18.7%),  $p < 0.001$ ], mentre nessuna differenza si riscontrava tra il gruppo dei PNU ed i rispettivi controlli. L'*odds ratio* (OR) [IC al 95%] di carenza di ferro nei PFU e PLU rispetto ai PNU era 3.88 [3.58 – 4.20] e 1.73 [1.65 – 1.81], rispettivamente. Rispetto ai PLU, l'OR [95% CI] di carenza di ferro nei pazienti PFU era 2.24 [2.07-2.43]. ***Questi valori mostrano quindi che livelli crescenti di esposizione agli IPP erano associati ad un aumentato rischio di carenza di ferro.***

È stata inoltre valutata la relazione tra deficit di ferro e dose degli IPP. Quando gli individui non esposti o i pazienti con DDD tra 0.10 e 0.99 sono stati presi come riferimento, gli OR per deficit di ferro nei pazienti con livelli di DDD più alti erano statisticamente significativi. L'OR più alto (IC 95%) è stato 4.09 [3.22-5.19] quando i pazienti con DDD medi  $\geq 3$  sono stati confrontati con soggetti non esposti e l'OR inferiore [IC 95%] era 1.04 [0.82-1.31] quando i pazienti con DDD tra 2.00 e 2.99 sono stati confrontati con quelli compresi tra 1.00 e 1.99. Da sottolineare, i pazienti con DDD tra 0.10 e 0.99 avevano comunque un rischio significativamente più elevato di carenza di ferro rispetto ai soggetti non esposti [OR (IC 95%) 2.60 (2.41-2.81)].

La relazione tra deficit di ferro e tempo di esposizione agli IPP ha mostrato che i pazienti con un periodo di utilizzo IPP di 3 anni o più, o con un periodo compreso tra 2.00 e 2.99 o tra 1.00 e 1.99 anni, avevano un rischio più elevato di carenza di ferro rispetto ai pazienti non esposti [rispettivi OR: 3.83 (3.40-4.31); 3.26 (2.77-3.29); 3.61 (3.17-4.12)] o ai pazienti con un periodo di utilizzo di IPP inferiore ad 1 anno [rispettivi OR:

1.42 (1.25-1.62); 1.21 (1.02-1.44); 1.34 (1.16-1.55)]. Inoltre, il rischio di carenza di ferro nei pazienti con un periodo di utilizzo degli IPP tra 0.10 e 0.99 anni è stato maggiore rispetto ai soggetti non esposti [OR (IC 95%) 2.69 (2.49- 2.90)].

## CONCLUSIONI DELLO STUDIO

Il presente studio ha mostrato quindi una associazione tra deficit di ferro e uso di IPP, sia in termini di durata del trattamento che di dosaggio. Nello specifico, rispetto ai soggetti non esposti o ai pazienti con un periodo di uso continuo di IPP inferiore ad 1 anno, l'uso continuo di IPP per un periodo > a 12 mesi ha aumentato il rischio di carenza di ferro. Allo stesso modo, una posologia  $\geq$  ad 1 dose giornaliera (DDD), come definito dall'OMS equivalente a 20 mg di omeprazolo, 40 mg di pantoprazolo, 30 mg di lansoprazolo e 30 mg di esomeprazolo, è stata associata ad un maggiore rischio di deficit di ferro rispetto ad un dosaggio inferiore. Esistono precedenti dati che dimostrano una correlazione tra deficit di ferro e assunzione di IPP [5-7]. Tuttavia, a differenza di precedenti lavori, questo studio ha il vantaggio di offrire una casistica molto ampia ed anche di aver eliminato i fattori confondenti come l'uso di antiacidi e ranitidina, altrettanto capaci di ridurre l'acidità gastrica e quindi alterare l'assorbimento del ferro. Ad oggi, è evidente che molto spesso l'assunzione di IPP manca di una oggettiva necessità terapeutica o, molto spesso, la durata del trattamento è esageratamente prolungata rispetto alle reali esigenze [8,9]. Essendo ormai noti i diversi effetti collaterali legati all'assunzione cronica di IPP, dall'aumentata suscettibilità alle infezioni respiratorie al cancro gastrico [10,11], è fondamentale attenersi alle linee guida esistenti nel management di questi farmaci ed aumentare il monitoraggio post marketing.

### TAKE HOME MESSAGES

- ✓ *L'uso prolungato ( $\geq$  12 mesi) di IPP è correlato al deficit di ferro*
- ✓ *L'assunzione quotidiana di una dose standard di IPP aumenta il rischio rispetto a coloro che li assumono saltuariamente*
- ✓ *La prescrizione di IPP va monitorata in termini di reale necessità terapeutica e di monitoraggio degli effetti avversi*

## BIBLIOGRAFIA

1. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2015.
2. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 485-6.
3. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2349-53.
4. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2018 Aug 23.
5. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56:1291-5.
6. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther* 2012; 19: 185-9.
7. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology* 2017; 152: 821-9 e1.
8. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1265-71.
9. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007; 83: 66-8.
10. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 613-22.
11. Lai S-W, Lai H-C, Lin C-L, Liao K-F. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study. *Gut* 2018: [Epub ahead of print]. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316371.