

# USO DI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA E RISCHIO DI GINECOMASTIA

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## INTRODUZIONE

Gli inibitori della pompa protonica (IPP), comunemente utilizzati per il trattamento della malattia da reflusso (MRGE), sono tra i farmaci più prescritti nel mondo [1]. Il loro meccanismo d'azione si basa sul blocco irreversibile dell'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi, necessario per la produzione dell'acido cloridrico da parte delle cellule parietali gastriche, e pertanto hanno effetti positivi sul controllo dei sintomi dispeptici acido-correlati, tipici della MRGE, ma sono altrettanto utilizzati con beneficio nel trattamento dell'ulcera peptica e nella dispepsia non ulcerosa [2]. Recenti studi, tuttavia, segnalano l'occorrenza di eventi avversi legati ad un uso prolungato di IPP, che spaziano dall'ipomagnesemia alle fratture ossee, dalle alterazioni della funzionalità renale alle polmoniti, fino all'infezione da *Clostridium difficile* e alla demenza [3]. La ginecomastia, definita come aumento del tessuto mammario nei maschi, è stata poco studiata come evento avverso legato all'assunzione di IPP [4]. Sebbene sia una condizione generalmente asintomatica e spesso non considerata rilevante dai pazienti da un punto di vista strettamente medico, la maggior parte degli individui che ne soffrono lamentano l'ansia sociale da preoccupazioni estetiche ed il disagio causato dal dolore e dalla tensione locali [5]. La scarsa letteratura corrente sulle cause farmacologiche della ginecomastia si basa per lo più su case reports, e pertanto comprende un piccolo campione di pazienti studiati [6]. Circa la potenziale relazione tra uso di IPP e ginecomastia, uno studio del 1994 aveva escluso la connessione [7], ma uno studio spagnolo più recente ha individuato 24 casi di ginecomastia legata all'uso di IPP [8]. Essendo l'uso di IPP crescente ed al contempo ancora limitate le informazioni sui loro effetti avversi, è stato condotto di recente negli Stati Uniti uno studio di coorte retrospettivo su uomini di mezza età, per quantificare il rischio di ginecomastia secondaria all'uso di IPP [9].

## METODI

Al fine di raccogliere le informazioni necessarie allo studio, è stato utilizzato come principale fonte di dati PharMetrics Plus™, un grande database di richieste di assistenza sanitaria privato degli Stati Uniti. Questo database raccoglie le richieste di assistenza sanitaria per oltre 150 milioni di iscritti, e contiene le informazioni mediche e farmaceutiche complete degli assistiti. Oltre alle diagnosi mediche, classificate in base all'*International Classification of Diseases*, edizioni 9 e 10 (ICD-9 e 10), nel suddetto database sono presenti tutte le prescrizioni farmacologiche complete di nome del farmaco, dose e quantità dispensata, e giorni di terapia assegnati. Il periodo preso in considerazione è stato 2006-2016. Al fine di evitare errori di

selezione, anziché confrontare il gruppo di pazienti in terapia con IPP con un gruppo di controllo casuale, è stata selezionata come popolazione di controllo una serie di pazienti che assumevano amoxicillina, un farmaco mai associato allo sviluppo di ginecomastia. La data di prima assunzione di IPP o amoxicillina è stata definita come la data indice, ogni paziente è stato seguito fino alla diagnosi di ginecomastia o fino al termine del periodo di follow-up. Nell'analisi statistica è stata considerata la presenza di variabili quali possibili cause interferenti di ginecomastia, come cirrosi alcolica, carcinoma testicolare, ipertiroidismo, sindrome di Klinefelter, obesità; oppure terapie concomitanti con ketoconazolo, risperidone, spironolattone, o terapia di deprivazione androgenica. I risultati sono stati stratificati per età, poiché il rischio di ginecomastia aumenta dopo i 50 anni. E' stato inoltre esaminato il rischio di ginecomastia nel sottogruppo di pazienti che ricevevano una seconda dose di IPP o amoxicillina a distanza di 40 giorni dalla prima prescrizione.

## RISULTATI

Nel periodo 2006-2016 sono stati individuati 220.791 nuovi utilizzatori di IPP e 837.740 nuovi consumatori di amoxicillina, con un'età media di 47.6 anni e di 30.7 anni, rispettivamente. Tra questi, sono stati individuati 389 casi di ginecomastia tra gli utilizzatori di IPP e 996 tra gli utilizzatori di amoxicillina. **L'hazard ratio (HR) grezzo per l'incidenza di ginecomastia durante terapia con IPP in confronto alla terapia con amoxicillina è stato di 1.70** [intervallo di confidenza (IC) al 95% 1.46-1.97]. Dopo stratificazione per età, nel gruppo IPP rispetto al gruppo amoxicillina l'HR di ginecomastia è stato di 1.47 (IC 95% 1.24-1.76) nella popolazione con età maggiore a 50 anni, e di 1.32 (IC 95% 1.11-1.57) nella popolazione con età uguale o inferiore a 50 anni. Un ulteriore sotto-analisi nella popolazione con età inferiore a 20 anni ha evidenziato un HR di incidenza di ginecomastia di 1.83 (IC 95% 1.22-2.79) nel gruppo IPP rispetto al gruppo amoxicillina. Tuttavia, è emerso che, i pazienti trattati con IPP avevano una concomitante maggiore assunzione di ketoconazolo e spironolattone rispetto ai consumatori di amoxicillina (rispettivamente 3.43% vs 2.27% e 1.19% vs 0.38%), mentre non vi erano differenze per le altre potenziali variabili confondenti indagate.

## CONSIDERAZIONI

Circa i possibili meccanismi patogenetici che indurrebbero la ginecomastia nei soggetti trattati con IPP, è stato documentato che l'omeprazolo ad alte dosi è capace di inibire il citocromo P450 3A4, enzima epatico responsabile del metabolismo dell'estradiolo, e questo comporterebbe un aumento dei livelli circolanti di estradiolo, generando un alterato rapporto tra estrogeni ed androgeni [10]. Alcuni limiti dello studio sono rappresentati dalla mancanza di dati quali l'etnia di appartenenza, l'utilizzo di anabolizzanti, o informazioni anamnestiche circa una possibile ginecomastia ereditaria. Tuttavia, questo recente studio statunitense ha il

grande vantaggio di indagare un'ampia popolazione di consumatori di IPP ed ha evidenziato che in questa categoria di pazienti vi è un rischio maggiore del 30% di sviluppare ginecomastia rispetto ai consumatori di amoxicillina. Questo risultato implica che il personale medico deve discutere di tale possibile evento avverso con i pazienti maschi che assumono IPP, al fine di individuarne la presenza ed evitare implicazioni sociali/emotive tali da condizionare la vita del paziente.

**KEY POINTS**

- ✿ *Dallo studio è emerso un rischio maggiore del 30% di sviluppare ginecomastia nei pazienti trattati con IPP rispetto al gruppo controllo*
- ✿ *I medici dovrebbero prestare maggiore attenzione, durante l'anamnesi, alla presenza di ginecomastia e discutere con il paziente la possibile associazione con l'uso di IPP*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
2. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018;93(2):240-6.
3. Schnoll-Sussman F, Katz PO. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15:1-9.
4. Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: A critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:569-78.
5. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia—pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10:684-94.
6. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1993;13:37-45.
7. Garcia Rodríguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ: British Medical Journal* 1994;308:503-6.
8. Carvajal A, Macias D, Gutierrez A, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: A case series from the Spanish pharmacovigilance system. *Drug Saf* 2007;30:527-31.
9. He B, Carleton B, Etmnan M. Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2019 Mar 13.
10. Satoh T, Fujita KI, Munakata H, et al. Studies on the interactions between drugs and estrogen: Analytical method for prediction system of gynecomastia induced by drugs on the inhibitory metabolism of estradiol using *Escherichia coli* coexpressing human CYP3A4 with human NADPH-cytochrome P450 reductase. *Anal Biochem* 2000;266:179-86.