

# USO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI FRATTURE IN ETÀ PEDIATRICA

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## TAKE HOME MESSAGES

- In un'ampia coorte pediatrica, l'uso di IPP si è rivelato associato ad un piccolo ma statisticamente significativo aumento del rischio di fratture
- Il rischio di frattura deve essere preso in considerazione quando si valuta il bilancio tra i benefici ed i rischi della terapia con IPP nei bambini
- L'appropriatezza prescrittiva resta particolarmente importante per la limitazione di potenziali eventi avversi nelle fasce d'età più delicate

## INTRODUZIONE

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono il trattamento di base per i bambini con disturbi acido-correlati. Tuttavia, non esistono evidenze scientifiche solide sul loro utilizzo in ambiente pediatrico e pertanto le linee guida si basano principalmente sull'opinione di esperti [1,2]. Negli ultimi anni è stato segnalato un sostanziale aumento dell'uso di IPP tra i bambini, nonostante le preoccupazioni relative alla sicurezza di questi farmaci nei pazienti pediatrici [3]. I bambini sono più vulnerabili alla tossicità dei farmaci, in generale a causa dell'imaturità fisiologica del loro meccanismo di smaltimento dei farmaci e, nello specifico, per via della farmacocinetica degli IPP che varia in base all'età [4]. Di conseguenza, è fondamentale chiarire la sicurezza degli IPP nei bambini. Le fratture sono eventi comuni durante l'infanzia, e l'associazione tra uso di IPP ed aumentato rischio di fratture è stata proposta sulla base di diversi meccanismi ipotizzati, tra cui l'inibizione dell'acidità gastrica che porta alla compromissione dell'assorbimento del calcio (Figura 1) [5]. Attualmente, però, i risultati degli studi osservazionali tra gli adulti ad alto rischio basale di fratture sono stati incoerenti, verosimilmente per la significativa eterogeneità tra gli studi, per cui non è accertato univocamente se esista un'associazione tra IPP e fratture [6]. Un recente lavoro svedese, pubblicato su *JAMA Pediatrics*, ha valutato l'associazione tra uso di IPP e rischio di fratture in età pediatrica, attraverso uno studio di coorte, basato sui registri nazionali [7].

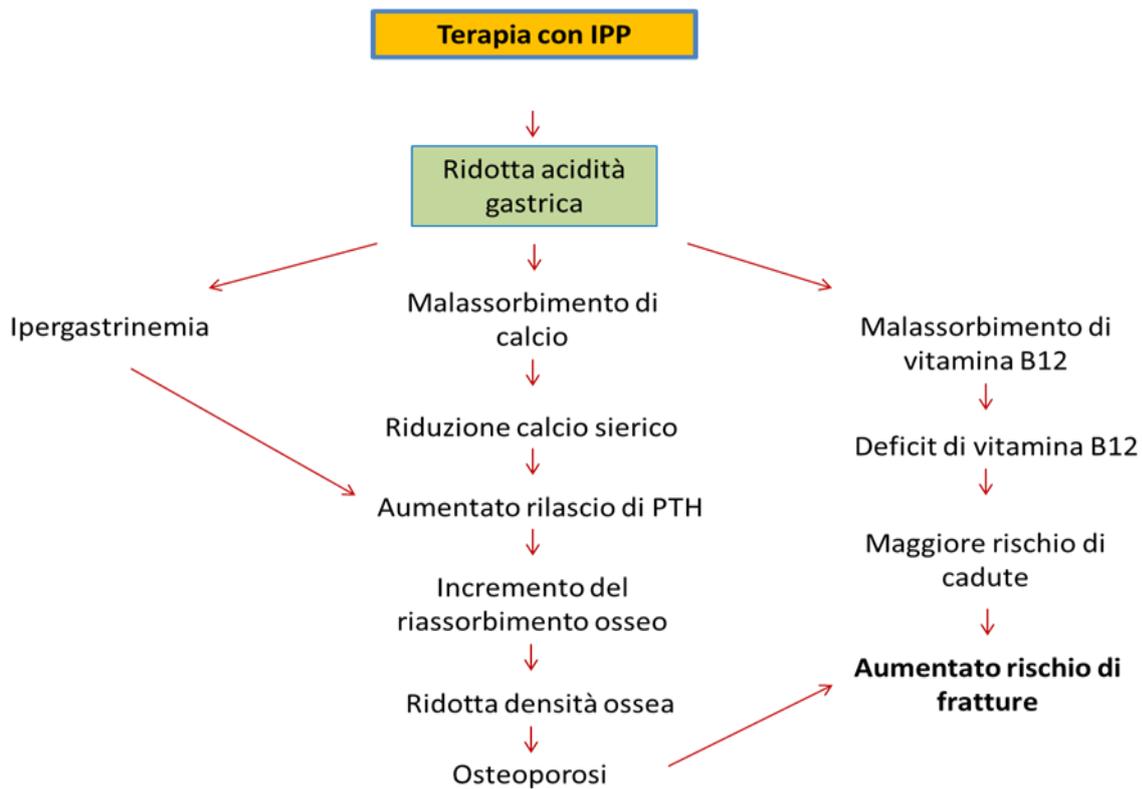


FIGURA 1. MECCANISMO IPOTIZZATO ALLA BASE DELL'ASSOCIAZIONE TRA IPP E RISCHIO DI FRATTURE <sup>[14]</sup>

## DISEGNO DELLO STUDIO

La popolazione di origine era costituita da tutti i soggetti registrati in Svezia con età inferiore ai 18 anni, durante il periodo di studio (dal 1° luglio 2006 al 31 dicembre 2016). Dalla popolazione di origine, sono stati identificati tutti i bambini che hanno iniziato l'uso di IPP per la prima volta durante il periodo di studio e sono stati confrontati con un gruppo di controllo appaiato per età, rappresentato da soggetti che non avevano iniziato IPP. Sono stati esclusi dallo studio tutti i bambini con significative comorbidità, tali da compromettere a priori il metabolismo osseo (come cancro, trapianto di organi, malformazione scheletrica congenita) e anche coloro che avevano subito una frattura nell'anno precedente all'inizio del periodo di studio. L'obiettivo primario è stato documentare l'evento frattura nel periodo di studio, mentre come obiettivo secondario è stato scelto di identificare la sede anatomica del tipo di frattura (testa, colonna vertebrale, arto superiore, arto inferiore, altre sedi). Inoltre, è stato analizzato il rischio di fratture in base all'età del soggetto alla data dell'evento, individuando i seguenti gruppi: pazienti di età compresa tra 0 giorni e meno di 6 mesi, tra 6 mesi e 2 anni, tra 2 e 6 anni, tra 6 e 12 anni e oltre i 12 anni.

## RISULTATI

Su un totale di 3 621 940 bambini registrati nel periodo di osservazione, 117 234 avevano iniziato l'assunzione di IPP e 2 373 292 bambini rappresentavano il gruppo di controllo non esposto a IPP. Sono state create, pertanto, 115 933 coppie di casi-controlli, appaiati per età. L'età media dei bambini che avevano assunto IPP era di  $12.6 \pm 5$  anni, il 61.1% del campione era rappresentato da femmine e non vi erano differenze significative tra i due gruppi relativamente a patologie concomitanti come asma, diabete, celiachia, patologie tiroidee, renali e cardiovascolari, disordini neurologici, anemia, né in relazione ai farmaci utilizzati per le suddette patologie. L'assunzione di IPP si rivelava associata ad un maggiore rischio di fratture in generale, con un Hazard ratio (HR) di 1.11 [Intervallo di confidenza, (IC) 1.06-1.15]. Andando a valutare l'associazione con le specifiche sedi anatomiche delle fratture, l'uso di IPP risultava significativamente associato alle fratture degli arti superiori ed inferiori, e a quelle considerate nella categoria 'Altre sedi', mentre non vi era associazione con le fratture della testa né della colonna vertebrale (Tabella 1). Nell'analisi condotta in base alla fascia d'età, sono stati osservati rischi significativamente aumentati per qualsiasi frattura solo tra i pazienti che hanno iniziato gli IPP a partire dai 6 anni di età. I valori di HR per qualsiasi tipo di frattura erano 1.14 (IC 95%, 1.08-1.22) e 1.09 (IC 95%, 1.03-1.15) nelle fasce di età da 6 a < 12 anni e  $\geq 12$  anni, rispettivamente. I pazienti di età  $\geq 12$  anni avevano inoltre un aumentato rischio di frattura della colonna vertebrale (HR, 1.46 [IC 95%, 1.01-2.11]), degli arti inferiori (HR, 1.21 [IC 95%, 1.08-1.35]) e di altri siti (HR, 1.72 [IC al 95%, 1.26-2.35]). Nell'analisi secondaria che valutava l'associazione tra durata cumulativa del trattamento con IPP e rischio di frattura, i valori di HR sono stati 1.08 (IC 95%, 1.03-1.13) per una durata del trattamento con IPP  $\leq 30$  giorni, 1.14 (IC 95%, 1.09-1.20) per 31-364 giorni e 1.34 (IC 95%, 1.13-1.58) per periodi  $\geq 365$  giorni, pertanto il rischio per qualsiasi tipo di frattura aumentava con il progressivo aumento della durata della terapia. Nell'analisi per singoli IPP, l'omeprazolo è stato associato ad un aumentato rischio per qualsiasi tipo di frattura (HR, 1.08 [IC 95%, 1.03-1.13]), mentre l'HR per qualsiasi frattura non è risultato aumentato in modo significativo per esomeprazolo (HR, 1,05 [95% CI, 0,94-1,16]), lansoprazolo (HR, 1,06 [IC 95%, 0,90-1,25]) e pantoprazolo (HR, 1,31 [IC 95%, 0,88-1,99]).

**TABELLA 1. ASSOCIAZIONE TRA USO DI IPP E RISCHIO DI FRATTURE**

Tipo di frattura	Bambini in terapia con IPP (N=115 933)		Bambini non in terapia con IPP (N=115 933)		Hazard ratio (IC 95%)
	N° eventi	Incidenza per 1000 persone/anno	N° eventi	Incidenza per 1000 persone/anno	
Qualsiasi sede	5354	20.2	4568	18.3	1.11 (1.06-1.15)
Testa	203	0.7	206	0.8	0.93 (0.76-1.13)
Colonna vertebrale	88	0.3	63	0.2	1.31 (0.95-1.81)
Arto superiore	3755	14.0	3283	13.0	1.08 (1.03-1.13)
Arto inferiore	1407	5.2	1112	4.3	1.19 (1.10-1.29)
Altre sedi	144	0.5	90	0.3	1.51 (1.16-1.97)

## **CONCLUSIONI**

In questo studio di coorte condotto su un'ampia popolazione pediatrica, l'assunzione di IPP è stata associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di fratture in qualsiasi sede. L'associazione è stata confermata, dopo stratificazione per sede di frattura, per le fratture degli arti superiori, degli arti inferiori e di altri siti. Inoltre, il rischio di fratture durante la terapia con IPP risultava significativo per i bambini di età pari o superiore a 6 anni, e più pronunciato con una durata cumulativa più lunga dell'uso di IPP. Una recente meta-analisi condotta su degli studi osservazionali in pazienti adulti ha suggerito un'associazione positiva tra l'uso di IPP ed il rischio di fratture, ma c'era una significativa eterogeneità tra gli studi [6]. Recenti dati provenienti da studi osservazionali non sembrano avallare l'ipotesi che vi sia un'associazione tra terapia con IPP ed aumentato rischio di fratture, anche per periodi lunghi di trattamento [8-10]. In ambiente pediatrico, tuttavia, i dati di letteratura sono limitati. Se infatti un lavoro del 2015 non documentava alcuna associazione tra trattamento con IPP e maggior rischio futuro di fratture [11], nel 2019 in altre coorti pediatriche l'associazione tra la terapia antisecretiva con IPP e l'incidenza di fratture raggiungeva la significatività statistica [12-13]. Il razionale biologico a supporto di tale associazione consisterebbe nel fatto che la riduzione dell'acidità gastrica operata dagli IPP avrebbe come conseguenza il malassorbimento di calcio e vitamina B12 e l'ipergastrinemia [Figura 1]. Certamente nello studio descritto vi sono dei limiti, relativi essenzialmente alla mancanza di dati clinici dei pazienti trattati, nonché la carenza di informazioni su altre co-morbidità; inoltre, le motivazioni per cui i bambini assumevano gli IPP non sono riportate, né l'eventuale terapia concomitante con altri farmaci capaci di interagire col metabolismo osseo. Resta comunque un'importante segnalazione in termini di farmacovigilanza, dato lo scarso numero di lavori finora condotti su popolazioni pediatriche.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):550-570.
2. Rosen R, Vandenas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554.
3. Hales CM, Kit BK, Gu Q, Ogden CL. Trends in prescription medication use among children and adolescents-united states, 1999-2014. *JAMA.* 2018;319(19):2009-2020.
4. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-131.
5. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(9):E1571.
6. Liu J, Li X, Fan L, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: an update meta-analysis. *Life Sci.* 2019;218:213-223.
7. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 16.
8. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1041-1047. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215328
9. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-691.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.05.056
10. Fedida B, Schermann H, Ankory R, et al. Fracture risk of young adults receiving proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13339.
11. Wagner K, Wagner S, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Prematurity does not increase early childhood fracture risk. *J Pediatr.* 2019;207:148-153.
12. Malchodi L, Wagner K, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Early acid suppression therapy exposure and fracture in young children. *Pediatrics.* 2019;144(1):e20182625. doi:10.1542/peds.2018-2625
13. 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(10):2501-2507.
14. Vestergaard P et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.