

USO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NEGLI ANZIANI: TRA RISCHI E BENEFICI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

TAKE HOME MESSAGES

- ✚ Bilanciare il rischio/beneficio nella prescrizione degli IPP resta la migliore strategia per rispettare le regole di appropriatezza prescrittiva.
- ✚ La terapia con IPP dovrebbe essere somministrata alla dose più bassa possibile per alleviare i sintomi acido-correlati e dovrebbero essere preferite le strategie di assunzione *on demand*.
- ✚ L'uso prolungato di IPP dovrebbe essere riservato a quelle situazioni in cui i benefici superano i rischi, come la presenza di un esofago di Barrett o la concomitante assunzione di anticoagulanti in un soggetto a rischio per sanguinamento del tratto gastro-intestinale.

INTRODUZIONE

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) rappresentano una classe di farmaci ampiamente utilizzata negli ultimi 30 anni, benché fin dalla loro immissione sul mercato vi fosse la preoccupazione che la potente soppressione acida potesse favorire lo sviluppo di neoplasie gastriche [1,2]. Tuttavia, tali timori sono stati da lungo tempo messi da parte in virtù della grande efficacia degli IPP in diverse condizioni cliniche quali malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), dispepsia funzionale, esofago di Barrett e prevenzione delle ulcere peptiche correlate all'assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) [3-7]. Negli ultimi anni l'interesse scientifico è tornato alle preoccupazioni in merito alla sicurezza degli IPP facendo eco alle prime paure riguardo a questi farmaci. La possibilità che la terapia IPP a lungo termine possa causare danni è stata evidenziata dall'associazione tra questi farmaci e il rischio di polmonite, infezione da *Clostridium difficile*, maggiore incidenza di fratture, insorgenza di demenza, eventi di natura cerebrovascolare [8]. In particolare, si teme che questi eventi avversi correlati agli IPP possano presentarsi con maggior frequenza e gravità nei pazienti anziani, che inoltre rappresentano una fetta molto ampia di consumatori. Per tale motivo, una recente revisione della letteratura ha affrontato l'argomento relativo alla sicurezza degli IPP nelle popolazioni anziane [9].

BENEFICI DELLA TERAPIA CON IPP NEGLI ANZIANI

La quota di pazienti che riceve una prescrizione di IPP aumenta con l'aumentare dell'età. Infatti, gli IPP sono prescritti in meno del 10% dei soggetti con età < 40 anni, mentre la proporzione è del 30% nei soggetti con età > 80 anni [10]. Eppure, gli studi epidemiologici non evidenziano una correlazione consistente tra aumento dell'età ed incremento dei disturbi dispeptici, pertanto questa non dovrebbe essere la motivazione della maggiore prescrizione di IPP [11]. Si è documentato, tuttavia, che con l'aumentare dell'età, vi è un maggior ricorso al consulto medico per la sintomatologia dispeptica, e questo potrebbe sfociare in una maggiore quota di prescrizione di IPP [12]. È noto che la prevalenza dell'esofago di Barrett sia maggiore negli individui con età > 50 anni, e l'utilizzo di IPP in tali situazioni riduce notevolmente il rischio di evoluzione verso un adenocarcinoma esofageo [5]. Inoltre, il rischio di sanguinamento di ulcera peptica indotta da FANS è aumentato nei pazienti anziani, che spesso assumono anche antiaggreganti e per cui tali eventi risultano più frequentemente fatali: in tali casi, è noto il potere protettivo degli IPP. Tuttavia, è bene sottolineare come il ricorso agli IPP nella prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali sia da riservare ai soggetti anziani a rischio e non sia quindi una strategia di profilassi da attuare in generale per tutti quei pazienti che hanno esclusivamente l'età avanzata come unico fattore di rischio [13].

INDICAZIONI DEBOLI PER LA PRESCRIZIONE DI IPP

Frequente è il ricorso agli IPP per il trattamento di disturbi comuni dell'anziano come la tosse stizzosa cronica o il senso di 'globo' faringeo, soprattutto su prescrizione dello specialista otorinolaringoiatra che classifica tali disturbi come sintomi atipici di una MRGE, pur in assenza di una obiettiva evidenza diagnostica [14]. Del resto, le evidenze scientifiche dimostrano quanto sia minimo o nullo il vantaggio clinico derivato dalla terapia di tali disturbi con gli IPP [15]. In particolare, la loro inefficacia è stata dimostrata per quei pazienti che non presentano, oltre ai disturbi di tipo otorinolaringoiatrico, anche sintomi acido-correlati, e pertanto in tali casi si può parlare di inappropriata prescrizione [16].

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Sopprimere la secrezione di acido gastrico potrebbe portare ad alterazioni nell'assorbimento di farmaci concomitanti. Ad esempio, alcuni farmaci per il virus dell'immunodeficienza umana come nelfinavir e rilpivirina, alcuni farmaci per l'epatite C, antimicotici come l'itraconazolo e gli inibitori della tirosina chinasi come gefitinib ed erlotinib richiedono un ambiente acido per un corretto assorbimento, quindi potrebbero non essere assorbiti in dosi terapeutiche se somministrati contemporaneamente agli IPP [17,18]. Al contrario, gli PPI possono aumentare i livelli di digossina nel sangue a causa di un maggiore assorbimento, portando

potenzialmente alla tossicità della digossina sebbene l'impatto dei IPP sia probabilmente modesto [19]. Un meccanismo degli IPP da non sottovalutare è l'inibizione dell'isoforma CYP2C19, che metabolizza vari farmaci come il diazepam, warfarin, cilostazolo, citalopram e fenitoina, determinando un aumento delle concentrazioni sieriche di questi farmaci [18]. Al contrario, l'inibizione competitiva del CYP2C19 potrebbe ridurre l'azione dei profarmaci che richiedono la conversione attraverso questo enzima nel metabolita attivo. L'esempio più noto di questo meccanismo è il clopidogrel, la cui efficacia terapeutica sarebbe inficiata dagli IPP in generale [20].

EVIDENZE SUI DANNI CAUSATI DALLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON IPP

Studi osservazionali hanno suggerito che i consumatori abituali di IPP hanno maggiori probabilità di sviluppare una varietà di patologie quali fratture, polmonite, eventi cardiovascolari, ipomagnesemia, deficit di B12, declino cognitivo o demenza, colite da *Clostridium difficile*, nonché un aumento generale della mortalità rispetto a coloro che non assumono questi farmaci [21]. È bene sottolineare che gli epidemiologi hanno da tempo insegnato che "l'associazione non è causalità" e ci sono molte ragioni per cui l'apparente associazione tra IPP e queste varie malattie può essere casuale ed è altamente probabile che alcuni dei danni sopra menzionati potrebbero non essere causati dalla terapia con IPP. È stato, ad esempio osservato, che molti consumatori di IPP hanno una serie di patologie concomitanti tali da rendere già fragile il paziente. Uno studio danese, che ha coinvolto 20000 pazienti, ha messo in luce che tra gli assuntori di IPP prevalevano gli anziani e gli obesi, e pertanto la maggiore incidenza di diabete ed eventi cardiovascolari in questa popolazione trova già un razionale biologico al di là del consumo di IPP [22]. Molto spesso, infatti, è stato evidenziato come, dopo aver aggiustato i risultati degli studi per i vari fattori confondenti, come la presenza di comorbidità, l'associazione tra evento avverso e assunzione di IPP si indebolisse [23]. L'ideale, per studiare in maniera scientificamente corretta l'associazione tra uso prolungato di IPP ed insorgenza di eventi avversi, sarebbe l'attuazione di studi clinici randomizzati controllati con placebo (*randomized controlled trials*, RCTs). La revisione di due RCTs non ha mostrato gravi problemi di sicurezza durante 5-12 anni di terapia continua con IPP [24]. Un altro studio ha randomizzato 17598 pazienti a pantoprazolo 40 mg al giorno o placebo e prospetticamente ha valutato gli eventi avversi con interviste mensili e una media di 3 anni di follow-up. Gli eventi avversi, come fratture, polmonite, demenza, insufficienza renale cronica, eventi cardiovascolari, sono stati di entità sovrapponibile al gruppo placebo [25]. In conclusione, questi dati suggeriscono che, i risultati degli studi osservazionali hanno sovradimensionato eventuali effetti avversi degli IPP, pertanto è ammissibile che questa classe di farmaci possa ritenersi, ad oggi, sicura purché vengano rispettate le regole di appropriatezza prescrittiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35(supple 1):42–55.
2. Wormsley KG. Therapeutic achlorhydria and risk of gastric cancer. *J Gastroenterol*. 1989;24:585–96.
3. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2007;(2):Art. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006;367:2086–100.
4. Jankowski JA, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392:400–8.
5. Pinto-Sanchez MI, Yuhong Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2017:CD011194. <https://doi.org/10.1002/14651858>. CD011194.pub2.
6. Katz P, Gerson LB, Marcelo V. Guidelines for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–28.
7. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 21;20(20). pii: E5203.
8. Kanno T, Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Dec 5;21(12):65
9. Halfdanarson OO, Pottegard A, Bjornsson ES, Lund SH, Ogmundsdottir MH, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic Adv Gastroenterol*. 2018;11:1–11
10. Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:751–60.
11. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon AT, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:957–65.
12. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:481–96.
13. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:333–44.
14. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope*. 2006;116:254–60.
15. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011:CD004823
16. Gritsenko D, Hughes G. Ledipasvir/Sofosbuvir (harvoni): improving options for hepatitis C virus infection. *Pharm Ther*. 2015;40:256–76.
17. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *American journal of health-system pharmacy*. 1999;56(23 Suppl 4):S11–7.
18. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *British journal of clinical pharmacology*. 1991;32:569–72.

19. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1909–17.
20. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. PROTON PUMP INHIBITORS: RISKS OF LONG-TERM USE. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017.
21. Hvid-Jensen F, Nielsen RB, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM, Larsen FB, et al. Lifestyle factors among proton pump inhibitor users and nonusers: a cross-sectional study in a population based setting. *Clinical Epidemiology*. 2013;5:493–9.
22. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:132–9.
23. Attwood SE, Ell C, Galimiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41:1162–74.
24. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157:682–91.