

# UNO STUDIO SULL' ASSOCIAZIONE TRA INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI DEMENZA

*A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia*

## TAKE HOME MESSAGES

- Gli Inibitori di Pompa Protonica (PPI) sono tra i farmaci gastroprotettori più prescritti, comunemente utilizzati per curare la gastrite, l'ulcera peptica ed il reflusso gastroesofageo;
- Alcuni dati hanno evidenziato un'associazione tra l'uso di PPI e aumentato rischio di demenza,
- Tuttavia, dall'analisi del database FAERS non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra evento di demenza ed uso di PPI.

## INTRODUZIONE

Gli inibitori di pompa protonica (Proton pump inhibitor, PPI) agiscono bloccando la produzione di acido da parte dello stomaco e, a tale scopo, sono tra i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento dell'ulcera peptica, della malattia da reflusso gastroesofageo (gastroesophageal reflux disease, GERD), dell'infezione da *Helicobacter pylori* o per prevenire gli effetti collaterali dei glucocorticoidi o dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (1). L'uso diffuso di tali farmaci ha, dunque, portato allo sviluppo di diversi studi, riguardanti la loro sicurezza sia a seguito del trattamento a lungo termine che di quello a breve termine (2-5). Alcuni studi prospettici hanno, infatti, notato che l'uso di PPI può essere associato ad un aumentato rischio di demenza (6,7), tuttavia con risultati sono spesso incoerenti e controversi (8-10).

A tale scopo, uno studio (11), pubblicato a maggio del 2021 su *Nature*, ha voluto determinare la reale associazione tra uso di PPI e il rischio di demenza, andando a prendere in esame i dati di sicurezza riportati nel sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (FAERS) (12), banca dati informatizzata, progettata per supportare il programma di sorveglianza di sicurezza post-marketing della Food and Drug Administration degli Stati Uniti, per tutti i farmaci approvati.

## PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Sono stati incluse nello studio tutte le segnalazioni, relative alle probabili associazioni tra uso di PPI e rischio di demenza, riportate nel database dal 2004 al 2020. Nello specifico, i PPI (codice ATC) presi in esame sono stati: omeprazolo (A02BC01), pantoprazolo (A02BC02), lansoprazolo (A02BC03), rabeprazolo (A02BC04), esomeprazolo (A02BC05), dexlansoprazolo (A02BC06) e dexrabeprazolo (A02BC07). Farmaci anticolinergici (AC) e farmaci benzodiazepinici (BD) sono stati invece utilizzati come controlli positivi (13-16). Per individuare rilevanti segnali di demenza, a seguito di somministrazione di PPI, è stato utilizzato il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (Proportional Reporting Ratio, PRR) ed il metodo dell'elemento informativo (Information element, IC). Sono state analizzate nel dettaglio le singole caratteristiche dei PPI, andando a confrontare, inoltre, l'insorgenza di demenza a seguito del trattamento con tale classe di farmaci, a lungo o a breve termine.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Su un totale di 12.875.561 casi riportati nel database, di cui 6.074.285 segnalati da operatori sanitari, alla fine sono stati identificati 2396 casi di demenza a seguito del trattamento con PPI, oltre a 24.920 casi di farmaci AC e 9667 casi di farmaci BD. La maggior parte delle segnalazioni proveniva da Gran Bretagna (26.70%), seguita da Francia (16.50%), Stati Uniti (14.40%), Italia (7.90%) e Canada (7.60%) e riguardava principalmente soggetti di età inferiore a 65 anni e di sesso femminile. A seguito dell'analisi di tutti i dati, non è stato rilevato alcun segnale significativo riguardo l'associazione tra l'uso di PPI e l'insorgenza di demenza (PRR = 0.98, 95% CI 0.94-1.02; IC = -0.03, 95% CI - 0.17-0.10), al contrario invece di quanto avvenuto a seguito dell'utilizzo di AC (PRR = 2.84, IC 95% 2.81-2.88, IC = 1.44, IC 95% 1.40-1.49) e BD (PRR = 3.52, IC 95% 3.46-3.58, IC = 1.79, 95%CI 1.71-1.86). Non è stata inoltre rilevata alcuna associazione significativa anche a seguito dell'uso di PPI, per contrastare la malattia da reflusso gastroesofageo (PRR = 0.65, 95% CI 0.59-0.72, IC = -0.62, IC 95% da -0.97 a -0.27). I dati sopra citati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Dati relativi all'associazione tra uso di inibitori di pompa protonica e rischio di demenza**

Farmaco	Casi di demenza (n/%)	Eventi avversi totali (n)	PRR	95% CI per PRR	IC	95% CI per IC
PPI	2396 (5.91)	40.569	0.98	0.94 a 1.02	- 0.03	-0.17 a 0.10
AC	24.920 (16.41)	151.816	2.84	2.81 a 2.88	1.44	1.40 a 1.49
BD	9667 (20.85)	46.358	3.52	3.46 a 3.58	1.79	1.71 a 1.86

Casi GERD						
Tutti PPI	355 (3.92)	9053	0.65	0.59 a 0.72	- 0.62	-0.97 a - 0.27
Dexlansoprazolo	17 (2.40)	707	0.40	0.25 a 0.64	1.33	-2.84 a 0.27
Esomeprazolo	80 (5.29)	1511	0.88	0.71 a 1.08	- 0.19	- 0.93 a 0.55
Lansoprazolo	53 (2.47)	2148	0.41	0.31 a 0.53	- 1.29	- 2.17 a 0.38
Omeprazolo	89 (4.12)	2161	0.68	0.56 a 0.84	- 0.55	- 1.25 a 0.15
Pantoprazolo	88 (4.11)	2139	0.68	0.55 a 0.84	- 0.55	- 1.25 a 0.15
Rabeprazolo	28 (7.24)	387	1.20	0.84 a 1.71	0.26	- 1.01 a 1.50

Andando, inoltre, a confrontare i dati inerenti all'utilizzo di PPI, a breve ed a lungo termine, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa: il valore dell'OR a lungo termine, rispetto a quello a breve termine (95% CI), era infatti 0.70 (0.48-1.02), 0.72 (0.45-1.15) e 1.65 (0.75-3.63) a seguito dell'utilizzo di PPI rispettivamente per 3, 5 e 10 anni. L'uso di PPI a lungo termine non ha, dunque, aumentato l'incidenza di demenza. Infine, anche per quanto riguarda il dosaggio, non sono state rilevate differenze significative tra il gruppo con demenza e quello senza e, inoltre, la dose giornaliera mediana (IQR) di ciascun agente PPI rientrava nell'intervallo raccomandato dall'etichetta del farmaco (Tabella 2).

**Tabella 2. Dosaggio giornaliero degli IPP riportato nel registro FAERS**

Farmaco	Casi di demenza			Casi di non demenza			Dose/mg (WHO)	Dose giornaliera raccomandata (mg)
	Casi (n)	Dose (mg)	Dose IQR (mg)	Casi (n)	Dose (mg)	Dose IQR (mg)		
Dexlansoprazolo	30	60	60-60	646	60	60-60	30	30-60
Esomeprazolo	162	40	20-40	2530	40	20-40	30	20-40
Lansoprazolo	151	30	15-30	2759	30	15-30	30	15-60
Omeprazolo	312	20	20-40	3319	20	20-40	20	20-60
Pantoprazolo	295	40	20-40	3832	40	20-40	40	40
Rabeprazolo	34	20	10-20	522	20	10-20	20	20-60

## **CONCLUSIONI**

Dall'analisi del database FAERS non è stata, dunque, rilevata alcuna associazione tra evento di demenza ed uso di PPI (dexlansoprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo). Tali risultati, però, devono essere interpretati con cautela. Tale database è, infatti, un sistema di segnalazione spontaneo, volontario e aperto agli operatori sanitari e al pubblico, per cui si può verificare un'incongruenza nei dati (sottostima, sovrastima o mancanza di dati) (17). Inoltre, non è stato possibile analizzare con maggior dettaglio l'utilizzo di PPI, a breve e a lungo termine, se non per gli intervalli di tempo riportati. I risultati ottenuti da tale studio hanno suggerito, dunque, come l'evento di demenza non possa essere considerato un fattore di rischio nell'interruzione del trattamento con PPI. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per approfondire l'entità di tale rischio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Strand, D. S., Kim, D. & Peura, D. A. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. **11**, 27–37 (2017).
2. Haastrup, P. F., Thompson, W., Sondergaard, J. & Jarbol, D. E. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **123**, 114–121 (2018).
3. Perry, I. E. *et al.* Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1111/nyas.14428> (2020).
4. Rameau, A., Andreadis, K., Bayoumi, A., Kaufman, M. & Belafsky, P. Side effects of proton pump inhibitors: what are patients' concerns?. *J. Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.01.018> (2020).
5. Savarino, V. *et al.* Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety—a narrative review. *Dig. Liver Dis.* **52**, 842–852 (2020).
6. Badiola, N. *et al.* The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837> (2013).
7. Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W. & Corley, D. A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* **310**, 2435–2442 (2013).
8. Vaezi, M. F., Yang, Y. X. & Howden, C. W. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* **153**, 35–48 (2017).
9. Huang, S. T., Tseng, L. Y., Chen, L. K., Peng, L. N. & Hsiao, F. Y. Does long-term proton pump inhibitor use increase risk of dementia? Not really! Results of the group-based trajectory analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* **106**, 616–622 (2019).
10. Kumar, R., Kumar, A., Nordberg, A., Langstrom, B. & Darreh-Shori, T. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme—A plausible missing link for their association with incidence of dementia. *Alzheimers Dement.* **16**, 1031–1042 (2020).
11. Wu, Bin, *et al.* "A pharmacovigilance study of association between proton pump inhibitor and dementia event based on FDA adverse event reporting system data." *Scientific reports* **11.1** (2021): 1-8.
12. FDA. Data mining at FDA: white paper (2018). <https://www.fda.gov/science-research/data-mining/data-mining-fda-white-paper>. Accessed 1 May 2020
13. Coupland, C. A. C. *et al.* Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: A nested case-control study. *JAMA Int. Med.* **179**, 1084–1093 (2019).
14. Takada, M., Fujimoto, M. & Hosomi, K. Association between benzodiazepine use and dementia: Data mining of different medical databases. *Int. J. Med. Sci.* **13**, 825–834 (2016).
15. Park, K. R. *et al.* Signal detection of benzodiazepine use and risk of dementia: sequence symmetry analysis using South Korean national healthcare database. *Int. J. Clin. Pharm.* **40**, 1568–1576 (2018).
16. Baek, Y. H. *et al.* Benzodiazepine-related cognitive impairment or dementia: a signal detection study using a case/non-case approach. *Psychiatry Investig.* **17**, 587–595 (2020).
17. Palleria, C. *et al.* Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **4**, S66-72 (2013).