

Sicurezza di impiego dei PPI nella pratica clinica

Per decenni protagonisti incontrastati nel trattamento delle malattie acido-correlate, i PPI sono diventati oggetto di una serie di segnalazioni relative alla possibile correlazione con eventi avversi. Ma queste segnalazioni sono davvero sempre obiettive, rigorose e confrontabili?

Sembra proprio di no, come dimostrano le argomentazioni di una recente review che, in molti di questi studi, ha rilevato la presenza di importanti limitazioni, bias e fattori confondenti

Vincenzo Savarino

Direttore Unità di Gastroenterologia ed Epatologia - Università degli Studi di Genova

Dopo un lungo e incontrastato dominio nel trattamento delle malattie acido-correlate, gli H2 antagonisti hanno perso il loro ruolo di primo piano, cedendo questa posizione ai PPI, classe caratterizzata da una elevata efficacia e un buon profilo di sicurezza. Ne sono la prova i milioni di pazienti nel mondo trattati soddisfacentemente per numerose patologie acido-correlate, dal reflusso gastro-esofageo alle lesioni gastriche conseguenti all'uso di Fans, dall'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* al trattamento delle ulcere peptiche non associate a infezioni da *H. pylori*. Da qualche tempo però sono state valutate ipotesi di correlazioni tra uso cronico dei PPI ed eventi avversi. Come per qualsiasi principio attivo la comparsa di eventi indesiderati è sempre possibile; tuttavia, ad una più attenta e approfondita analisi e, in un'ottica di rigore e imparzialità scientifica, sarebbe opportuno considerare questi dati con un occhio diverso e più obiettivo. Al fine soprattutto di evitare falsi allarmismi, che in ultima analisi rischierebbero di privare molti pazienti di

una terapia utile e importante. È chiaro comunque che è sempre opportuno riferirsi al concetto di appropriatezza terapeutica, come esplicitato nelle note Aifa n. 1 e n. 48, secondo le quali questi farmaci vanno prescritti secondo le numerose indicazioni tracciate dalle linee guida, considerati anche in casi particolari ma evitati in soggetti che non rientrano in queste due categorie (*tabella 1*). Del resto non mancano le conferme circa la sicurezza dei PPI: in particolare uno studio di lunga durata ha confermato che una terapia giornaliera con pantoprazolo, somministrata per 15 anni in pazienti con malattia acido-correlata è risultata efficace e ben tollerata, senza problemi di sicurezza. Lo studio, il più lungo sino ad oggi condotto, fornisce ampie rassicurazioni circa la sicurezza a lungo termine di pantoprazolo⁽¹⁾. Per far luce sui dati di quegli studi, che in molte occasioni hanno contribuito a creare ansietà, apprensione, e/o panico in medici e pazienti, è stata condotta una revisione rigorosa dei dati della letteratura.⁽²⁾ I risultati sono sorprendenti e, in molti

casi, dimostrano la scarsa consistenza dei dati negativi - se non addirittura la loro inconsistenza - che la bibliografia scientifica ha prodotto. In particolare è stato puntato il dito nei confronti delle possibili responsabilità dei PPI nell'induzione di infezioni enteriche, di ipomagnesemia, nella comparsa di fratture del femore, di polmoniti, di cardiopatia ischemica, di nefropatia cronica, nella genesi di carenze nutrizionali (vitamina B12, calcio e ferro), nella comparsa di demenza e, infine, sono state loro attribuite correlazioni con l'insorgenza di carcinoidi gastrici.

► Evidenze molto deboli⁽³⁻⁶⁾

È nota da tempo l'esistenza di una relazione inversa tra acidità gastrica e aumento della concentrazione di gastrina, tanto più evidente quanto più intensa è la riduzione dell'acidità gastrica, come quella che potrebbe essere determinata da un uso long-term di PPI (evenienza che tuttavia ha ampiamente dimostrato una notevole variabilità da un individuo all'altro). Alcuni studi sperimentali su modelli

animali hanno messo in luce che le elevate concentrazioni di gastrina avrebbero la capacità di indurre una iperplasia delle cellule enterocromaffini, una trasformazione che si ipotizza possa aprire la strada alla comparsa di carcinoidi gastrici. Tuttavia, i dati osservati nei ratti non possono essere traslati tout court nell'uomo, non fosse altro per alcune differenze anatomiche: innanzi tutto nell'uomo le cellule enterocromaffini sono meno numerose e in secondo luogo nell'animale da esperimento è stato osservato un incremento della gastrinemia più consistente di quanto non si osservi nell'uomo. Va ancora detto che i casi di carcinoidi registrati sono veramente pochi, che vanno messi a confronto con i miliardi di persone trattate con PPI nel corso di tre decenni nel mondo. Pertanto il consiglio più indicato è quello di fornire al paziente le rassicurazioni del caso relativamente a questo evento avverso, suggerendo, là dove indicato e necessario, il proseguimento della terapia⁽²⁰⁻²¹⁾.

► Evidenze deboli⁽⁷⁻¹⁰⁾

● Una conseguenza nel paziente anziano è il rischio di frattura del femore, che in uno studio ha mostrato un odds ratio (OR, rapporto di causa-effetto tra fattore di rischio e malattia) di 1.44 associato a una terapia con PPI protratta per oltre un anno, in pazienti di età superiore a 65 anni, e un effetto dose-correlato che gli autori ipotizzano sia dato dall'interferenza dei PPI sull'assorbimento del calcio e su una accelerata perdita di densità minerale ossea. I dati sono però contrastanti poiché altri studi definiscono un OR minore, pari a 1.27 mentre altri addirittura smentiscono l'esistenza di tale correlazione e suggeriscono che l'au-

mentata incidenza di fratture sia da ascrivere ad altri fattori di rischio per osteoporosi che nulla hanno a che vedere con la terapia con PPI. La presenza di altri fattori di rischio per fratture (osteoporosi basale, terapia con steroidi) è stata peraltro confermata anche da un altro studio. Sono da segnalare anche alcune osservazioni relative a pazienti con acloridia che sono in grado di assorbire il calcio carbonato quando somministrato contestualmente a un pasto acido. A fronte di risultati così poco uniformi, è sempre cor-

retto verificare che non vi sia la presenza di fattori in grado di potenziare il rischio di fratture, quali una ridotta attività muscolare, uno scadente stato nutrizionale, un aumento del rischio di cadute, una insufficiente esposizione alla luce solare. Tenendo quindi in debito conto la possibile relazione con questo evento sarà opportuno valutare con attenzione l'appropriatezza della terapia con PPI, soprattutto nei pazienti anziani più sensibili a questa evenienza.

● Anche in caso di carenze nutrizionali di vitamina B12⁽¹¹⁾ i dati della let-

Tabella 1

Appropriatezza della prescrizione di PPI: Aifa nota 1 e nota 48

AIFA: nota 1 (GU, Serie Generale N. 238, 13/10/2009)

La prescrizione a carico del SSN dei gastroprotettori è limitata: alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- ▶ in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei
- ▶ in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- ▶ storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- ▶ concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- ▶ età avanzata

PPI: pantoprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, omeprazolo

AIFA: nota 48 - (GU, Supplemento Ordinario, Serie Generale N. 7, 10/01/2007)

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci antiulcera è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:

durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- ▶ ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp)
- ▶ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione
- ▶ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio)
- ▶ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:

- ▶ sindrome di Zollinger-Ellison
- ▶ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante
- ▶ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

Anti H2; PPI: pantoprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, omeprazolo, rabeprazolo

teratura sono discordanti. È pur vero che l'acidità gastrica è un fattore importante per l'assorbimento della vitamina B12 presente nella dieta e che l'ipocloridia sarebbe in grado di indurre il malassorbimento vitaminico, tuttavia alcuni studi hanno chiaramente evidenziato che gli utilizzatori di PPI (per 3 anni o più) avevano i medesimi livelli di vitamina B12 dei soggetti che non avevano assunto PPI. Inoltre, poiché il fenomeno si verifica con relativa rarità nella pratica clinica, il monitoraggio routinario dei livelli di vitamina è giustificato esclusivamente nei pazienti anziani e nei soggetti fragili in trattamenti long-term.

- La riduzione dell'acidità gastrica permetterebbe una sovracrescita batterica a livello gastrico e un possibile aumento del rischio dell'aspirazione microbica nel cavo orale e, da qui, nelle vie respiratorie con possibile comparsa di polmonite⁽¹²⁾. Tale evenienza verrebbe più spesso osservata nelle prime 48 ore di assunzione di PPI e di H2RAs mentre, con il proseguo della terapia, gli utilizzatori cronici hanno il medesimo livello di rischio dei non utilizzatori. Da altri studi sono invece emersi risultati controversi e non definitivi; inoltre si trattava di studi retrospettivi osservazionali, nei quali erano presenti fattori confondenti. In definitiva quindi la correlazione tra PPI e polmonite rimane ad oggi una questione molto controversa.

- Riportata come evento avverso la poliposi gastrica potrebbe rappresentare una risposta della mucosa gastrica a una ipergastrinemia persistente indotta da una più o meno intensa ipocloridia⁽¹³⁾. Tuttavia, poiché tali alterazioni morfologiche sono del tutto prive di potenziale evoluzione, è possibile fornire al paziente ampie rassicurazioni e indurlo a proseguire la terapia come da indicazione.

- La lettura dei dati più recenti non mette in evidenza alcun nesso causale tra l'uso dei PPI e la comparsa di eventi avversi cardiaci e quegli studi che ipotizzano l'esistenza della correlazione hanno arruolato pazienti che comunque avevano numerosi fattori di rischio cardiovascolare già prima di iniziare il trattamento con gastroprotettore. Sulla base di questi dati la Food and Drug Administration (FDA) è stata chiara: i dati non sono convincenti e pertanto non vi è ragione alcuna per cui il medico debba modificare tale terapia.

Nel caso in cui il paziente sia in terapia con antiaggreganti, e segnatamente con clopidogrel, va sottolineato che il concomitante uso di quei PPI in grado di competere con il citocromo CYP2C19 interferisce con la capacità antiaggregante di clopidogrel, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia, poiché non si tratta di un effetto di classe ma si osserva più spesso con omeprazolo ed esomeprazolo, è sufficiente evitare questa associazione e optare per molecole che, come pantoprazolo, non danno interazioni⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

- L'ipotesi di una correlazione con effetti collaterali renali è stata segnalata in coorti di soggetti che al basale presentavano un rischio significativamente elevato per la nefropatia cronica rispetto ai non utilizzatori e in questi studi vengono riportati alcuni dati che suggerirebbero il legame tra l'insorgenza di nefrite interstiziale acuta e la progressione verso la nefropatia cronica con l'assunzione di PPI. Nei pazienti arruolati si registravano infatti, un basso tasso di filtrazione, una maggiore presenza di ipertensione, malattia cardiovascolare, obesità, politrattamenti: tutte caratteristiche che rendono non confrontabili i due tipi di pazienti⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

- Il rilievo di demenza in pazienti utilizzatori di PPI proviene dal follow-up di una piccola coorte di pazienti, che indica un HR di 1.14 per questo evento avverso. Permangono alcune ombre circa i meccanismi, anche se l'ipotesi più consistente indicherebbe che i PPI sono in grado di modificare lo sviluppo delle placche di beta-amiloide. Sebbene gli autori abbiano provveduto ad aggiustare i dati per alcune variabili (età, genere, politerapie, precedente ictus, cardiopatia ischemica, diabete) sono stati però trascurati altri ben noti fattori di rischio per demenza, quali consumo di alcool, familiarità, ipertensione. Pertanto, è opportuno che i pazienti nei quali vi siano le corrette indicazioni all'uso non vengano a priori privati di una terapia con PPI^(20,21).

► Evidenze moderate^(15,22,23)

Ipo e acloridia sono condizioni potenzialmente associate ad un aumento del rischio di infezioni gastriche e di parassitosi; venendo a mancare l'inattivazione microbica da parte degli acidi gastrici è possibile una modificazione del microbioma enterico. È quanto si osserva nei pazienti che assumono PPI, nei quali si verrebbero a creare condizioni favorevoli allo sviluppo soprattutto di *Clostridium difficile*. È stato anche segnalato un aumento del rischio di diarrea, in particolare nei soggetti anziani e nei pazienti fragili, causata da ceppi di *Salmonella* e di *Campylobacter*. Pertanto il potenziale rischio di disbiosi dovrebbe essere preso in considerazione dal medico prescrittore, soprattutto nel paziente anziano e nel soggetto fragile, anche se tale evenienza non sembra rappresentare un problema clinico comune nei pazienti in terapia prolungata.

► Correlazioni non note ^(22,24,25)

● I dati relativi alle descrizioni di una possibile ipomagnesemia riguardano nella maggior parte dei casi i pazienti con un quadro asintomatico; inoltre il fenomeno, descritto da più autori come poco frequente o molto raro, si verifica dopo anni.

Diverso è il caso di particolari popolazioni di pazienti a rischio, quali i soggetti che assumono diuretici, che hanno malattia renale cronica o altre importanti comorbidità, coloro che hanno perdite intestinali di magnesio (dipendenza da lassativi, diarrea cronica, malassorbimento) che, se candidati a un uso cronico di PPI, è bene che siano periodicamente monitorati per le concentrazioni sieriche di magnesio.

● Sono velati di incertezza i possibili legami tra carenza marziale e uso dei PPI: sebbene, come nel caso dell'ipovitaminosi B12, il meccanismo invocato sarebbe quello della ridotta acidità gastrica (condizione necessaria per un corretto assorbimento di questo elemento), i dati che emergono non sono decisivi ⁽²⁶⁾.

● Relativamente a un ridotto assorbimento di calcio correlato all'uso

dei PPI, alcuni studi hanno messo in luce il fenomeno, che però apparirebbe collegato all'uso di omeprazolo e non di altre molecole e prevalentemente in donne di oltre 65 anni ⁽²⁶⁾.

► Conclusioni

Per decenni, milioni di pazienti affetti da disturbi acido-correlati hanno potuto beneficiare di un trattamento dapprima basato sugli antagonisti del recettore H2 (H2RAs), in seguito con l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica (PPI), caratterizzati da efficacia clinica e da un buon profilo di sicurezza. Come per qualsiasi agente farmacologico, anche i PPI sono stati oggetto di valutazione relativa ai possibili eventi avversi. Alcuni recenti studi osservazionali su larga scala hanno evidenziato nuovi eventi, generalmente legati al loro uso cronico. Tuttavia, questi studi hanno spesso importanti limitazioni per il tipo di disegno, che frequentemente è retrospettivo, ed altri problemi di tipo metodologico, quali errori di selezione delle popolazioni che sono state analizzate e presenza di vari fattori confondenti. Nel complesso, anche se le conclu-

sioni di tali indagini di farmacovigilanza devono essere prese in considerazione e possono generare importanti ipotesi per la ricerca futura, non devono però creare panico tra i pazienti né allarmismi tra i medici. Considerando la debolezza di questi studi, è opportuno che i medici non debbano astenersi dalla prescrizione dei PPI, anche per uso continuato, quando questi farmaci vengano somministrati per le indicazioni cliniche chiaramente definite dalla letteratura. E, più importante, i medici non dovrebbero essere indotti ad orientarsi verso gli H2RAs, che sono una classe di agenti inibitori della secrezione con una efficacia minore di quella dei PPI. Un ritorno al passato è potenzialmente pericoloso per i pazienti, considerando i ben noti risultati clinici dei PPI nel trattamento di un ampio spettro di patologie acido-correlate ⁽²⁾.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare il commento di Vincenzo Savarino

Bibliografia

1. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous, maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 37-47.
2. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis* 2016; 48: 851-59.
3. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
4. Simonsson M, Eriksson S, Hakanson R, et al. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1089-99.
5. Freston JW. Clinical significance of hypergastrinemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion* 1992; 51(Suppl. 1): 102-14.
6. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori* associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401-6.
7. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2-receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified Tissue Int* 2006; 79: 83.
9. Targownik LE, Lix LM, Metzge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures.

10. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951-9.
11. Den Elzen WP, Groeneweld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 491-7.
12. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014; 63: 552-8.
13. Yeomans ND, Dent J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 267-71.
14. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitor in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research* 2009; 59: 135-53.
15. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2015, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310376>.
16. Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1211.
17. Myers RP, McLaughlin K, Hollomy DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3428-31.
18. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, et al.

- Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 597-604.
19. Lazarus B, Chen Y, Wilson F, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Internal Medicine* 2016, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193>.
20. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 419-28.
21. Badiola N, Alcade V, Pujol A, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLOS ONE* 2013; 8: e58837.
22. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139: 1115-27.
23. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1418-23.
24. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, et al. Low prevalence of hypomagnesemia in long-term recipients of proton pump inhibitors in a managed care cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 317-21.
25. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, et al. Systematic review: hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 405-13.
26. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-81.