

## L'utilizzo degli inibitori della pompa protonica nella pratica medica. Aspetti clinicoterapeutici e di sicurezza

### Introduzione

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono farmaci che agiscono sulla cellula parietale gastrica inibendo l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPasi (pompa protonica) e sopprimendo la secrezione acida gastrica<sup>1</sup>. Gli IPP rappresentano la terapia farmacologica d'elezione nel trattamento di diverse condizioni clinico-patologiche, quali la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) e l'ulcera peptica.

L'uso degli IPP è inoltre indicato nella prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale in pazienti in trattamento cronico con FANS o con acido acetilsalicilico a basse dosi, in cui sussistano particolari fattori di rischio (età avanzata, trattamento concomitante con corticosteroidi e anticoagulanti, storia pregressa di emorragie gastrointestinali o ulcera peptica). Gli IPP sono anche impiegati nei pazienti con esofago di Barrett o affetti da sindrome di Zollinger-Ellison e per il trattamento di dispepsia, gastrite e nella prevenzione del danno gastrico da uso di steroidi.

Nonostante l'uso dei farmaci inibenti la secrezione acida sia regolato da svariate linee guida<sup>2</sup> e che il loro rimborso a carico del SSN sia limitato dalle Note AIFA 1 e 48<sup>3</sup>, vi sono aree di criticità di utilizzo (per esempio, lo spettro dei disordini dispeptici) per le quali la letteratura scientifica non è in grado ancora di offrire dati univoci; questo si riflette in diverse linee guida pubblicate e/o documenti di indirizzo, che riportano spesso raccomandazioni non uniformi.

### Appropriatezza d'uso degli IPP

I dati forniti dal rapporto OsMed del 2014<sup>4</sup> documentano che i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolico rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa far-

maceutica complessiva, pari a 3.771 milioni di euro (62 euro pro capite). L'analisi delle sottocategorie farmacologiche evidenzia che gli IPP rimangono nel 2014 saldamente al primo posto, sia in termini di spesa convenzionata (15,5 euro pro capite), che di quantità prescritte (75,8 DDD/1000 ab die). Inoltre, la loro spesa continua ad essere in aumento (+4,3%) a causa del crescente utilizzo (+4,4%), non bilanciato dal calo dei prezzi (-0,6%). Fra gli IPP, ben 4 molecole sono presenti fra i primi trenta principi attivi a maggiore spesa farmaceutica convenzionata e consumo (lansoprazolo, pantoprazolo, omeprazolo, esomeprazolo).

Nonostante le patologie acido-correlate siano in costante aumento, ciò non sembra giustificare la prescrizione eccessiva di IPP che si osserva nel nostro Paese. Nel complesso, tali dati andrebbero quindi analizzati tenendo conto di potenziali spazi di inapproprietezza.

Per esempio, non esistono evidenze sufficienti<sup>5</sup> per raccomandare l'uso degli IPP, così come degli H<sub>2</sub>-antagonisti o del misoprostolo, per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi o da anticoagulanti orali, salvo che nei pazienti già trattati con FANS. Allo stesso modo l'uso di antisecretivi in associazione con eparine non è supportato da studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali. Anche nel caso di terapia con bifosfonati per la cura dell'osteoporosi, l'utilizzo routinario di IPP non solo non sembra supportato da forti evidenze scientifiche, ma potrebbe interferire sfavorevolmente, tramite l'innalzamento del pH gastrico, con l'assorbimento dei bifosfonati stessi.

Altre aree di inapproprietezza, così come sottolineato dal Rapporto Osmed 2014<sup>4</sup>, potrebbero riscontrarsi in ambito territoriale, in riferimento a prescrizioni non necessarie a pazienti ricoverati, al momento della loro dimissione ospedaliera, o dopo visite specialistiche, oppure per le manifestazioni extra-esofagee della MRGE.

La riduzione di potenziali usi inappropriati degli IPP costituisce un aspetto essenziale da considerare in ambito sanitario, non solo per l'aggravio di spesa importante che l'impiego eccessivo di tali farmaci continua a generare per il

SSN, ma anche per i problemi di tollerabilità che possono insorgere nei pazienti in seguito al loro uso a lungo termine e che potrebbero in molti casi essere evitati.

### **Potenziati effetti indesiderati associati ad uso cronico di IPP**

Sebbene gli IPP presentino generalmente un profilo di tollerabilità favorevole, negli ultimi anni sono stati messi in evidenza alcuni rischi associati al loro impiego a lungo termine, come per esempio la comparsa di infezioni polmonari e intestinali e di fratture ossee.

Il rischio di insorgenza di infezioni polmonari e intestinali<sup>6,7</sup> è probabilmente correlato alla riduzione dell'acidità gastrica derivante dagli IPP con possibile comparsa di overgrowth batterico, specie in categorie a rischio (anziani, soggetti defedati, cirrotici). Recenti dati epidemiologici confermano la correlazione tra uso di IPP (sia a breve che a lungo termine) e la comparsa di coliti microscopiche<sup>8</sup>.

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato inoltre una modesta, ma significativa associazione tra IPP e fratture ossee, probabilmente connessa alla riduzione dell'assorbimento di calcio dovuta alla soppressione acida gastrica indotta da tali farmaci<sup>9</sup>. Altri effetti indesiderati sono rappresentati da ridotta disponibilità di ferro e vitamina B<sub>12</sub>, diarrea, ipomagnesiemia e nefriti interstiziali<sup>10</sup>.

### **Utilizzo cronico di IPP e patologie cardiovascolari**

Recentemente è stato sollevato un dibattito sulla possibile associazione tra esposizione a IPP e rischio di infarto miocardico, in special modo negli utilizzatori di clopidogrel per una potenziale interazione farmacologica che comporterebbe l'inefficienza di quest'ultimo farmaco.

La conversione in metabolita attivo del clopidogrel (biotrasformazione epatica) avviene attraverso un processo che richiede l'intervento soprattutto del CYP2C19<sup>11</sup>. La presenza di particolari polimorfismi a carico del CYP2C19, come pure la contemporanea assunzione di farmaci, quali gli IPP, che agiscono sul CYP2C19, possono interferire negativamente sulla bioattivazione del clopidogrel. Sulla base dei dati disponibili in letteratura<sup>12</sup> sembrerebbe che l'omeprazolo sia tra gli IPP la molecola che presenta un mag-

giore potenziale di interazione con clopidogrel, mentre il pantoprazolo, essendo metabolizzato da una sulfotransferasi e non dal citocromo P450, esercita una minore interferenza.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati degli studi che documentano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari negli utilizzatori di IPP, indipendentemente dall'impiego di clopidogrel. Un'analisi del 2015<sup>13</sup> ha dimostrato un aumento del 16% di eventi avversi cardiaci collegati all'impiego degli IPP, associazione che non si evidenzia invece con l'utilizzo degli anti-H<sub>2</sub>. Uno dei meccanismi indagati per spiegare la correlazione tra comparsa di IMA in utilizzatori di PPI è l'incremento della concentrazione di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), noto inibitore competitivo dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS).

Nonostante la presenza di possibili fattori di confondimento, questo studio evidenzia come farmaci generalmente ritenuti sicuri possano avere delle ripercussioni importanti, se usati in modo inappropriato e incongruo.

### **Utilizzo degli IPP nelle donne in gravidanza e in età pediatrica**

Il reflusso gastroesofageo è una condizione comune in età pediatrica, che non sempre richiede trattamento farmacologico, rappresentando spesso una fase transitoria della normale maturazione dei meccanismi di continenza cardiaca a carico dello sfintere esofageo inferiore. Una recente indagine, che ha incluso 100 pediatri italiani<sup>14</sup>, conferma come vi sia una tendenza diffusa al sovratattamento con farmaci antisecretivi nei bambini. Tale condotta terapeutica può ritenersi spesso inappropriata, con la possibilità tra l'altro della comparsa di episodi di colonizzazione microbica e di infezioni intestinali o polmonari. Una corretta diagnosi e informazione, sia del personale medico che della famiglia, potrebbe evitare una prescrizione di antisecretivi inutile e anche potenzialmente dannosa.

Non esistono evidenze che supportano un trattamento empirico farmacologico con IPP nei lattanti e nei bambini di età inferiore a un anno, che presentino sintomi suggestivi di reflusso GE. Solo l'omeprazolo presenta le indicazioni terapeutiche pediatriche (MRGE, esofagite da reflusso, ulcera duodenale Hp+). Nella mag-

gior parte dei casi, l'uso pediatrico degli IPP, eccetto l'omeprazolo, è quindi da considerarsi off-label nell'Unione Europea.

In gravidanza i disturbi correlati al reflusso gastroesofageo sono relativamente frequenti sia per i cambiamenti di natura ormonale che vanno a influenzare i meccanismi di continenza cardiaca che per i fenomeni meccanici di compressione esercitati dall'utero gravidico negli ultimi mesi di gestazione. L'omeprazolo è l'unico tra gli IPP per cui sono disponibili studi clinici che indicano assenza di effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Per i restanti IPP, non sono disponibili dati sufficienti per stabilirne la sicurezza in gravidanza.

Nello studio di Pasternak<sup>15</sup> non è stata comunque osservata un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad IPP nel primo trimestre di gravidanza e rischio di difetti congeniti maggiori. Lo studio avrebbe documentato un'associazione tra esposizione nelle 4 settimane precedenti il concepimento ed aumento del rischio di difetti cardiaci e del tratto urinario. Ad oggi nella valutazione di questo ultimo dato non è possibile escludere la presenza di uno o più fattori di confondimento. Si rendono comunque necessari ulteriori studi per definire il reale profilo di sicurezza degli IPP in gravidanza in termini di rischio di comparsa di anomalie malformative fetali nelle donne esposte a tali farmaci. Uno studio recente inoltre ha dimostrato che l'esposizione prenatale agli H<sub>2</sub>-antagonisti e agli IPP potrebbe incrementare il rischio di insorgenza di asma nei nascituri<sup>16</sup>.

### Conclusioni

Il consumo di PPI è in costante aumento e inoltre negli ultimi anni sono venduti anche come farmaci OTC ('farmaci da banco', Fascia C) per il trattamento a breve termine di tipo sintomatico dei disturbi gastroesofagei (pirosi, dispepsia, acidità, etc). Ciò potrebbe ulteriormente contribuire ad innalzare il loro consumo. Gli IPP possono inoltre, se utilizzati in modo non corretto sul piano clinico-metodologico, "mascherare" la sintomatologia di forme precoci di neoplasia gastrica. Come per tutti i farmaci, anche per gli IPP vale la regola di utilizzarli dopo una valutazione clinica e diagnostica accurata al fine di evitare sia un uso improprio e/o veri abusi che

di assicurare una prescrizione appropriata basata su evidenze scientifiche.

**Antonio Santangelo<sup>1</sup>, Paola M. Cutroneo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

<sup>2</sup>UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G Martino, Messina

### BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Dodicesima edizione, a cura di LL Brunton, BA Chabner, BC Knollmann. Zanichelli, Bologna.
2. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935-951.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Note AIFA. Vedi: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>
4. OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2014. Roma, luglio 2015.
5. Regione Piemonte Azienda Sanitaria Locale CN2. CFI (Commissione farmaceutica interna) ASL CN2 Alba-Riva Guida pratica alla prescrizione e all'uso dei farmaci inibitori della pompa protonica (PPI). <http://www.aslcn2.it/media/2013/07/Guida-PPI-DEFINITIVO.pdf>.
6. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 2047-2056.
7. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(3): 310-319.
8. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (6): 551-553.
9. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2): S21-6.
10. Ni N, Moeckel GW, Kumar C. Late-onset omeprazole-associated acute interstitial nephritis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (12): 2443-2444.
11. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360 (4): 354-562.
12. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180 (7): 713-718.
13. Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0124653.
14. Quitadamo P, Miele E, Alongi A et al. Italian survey on general pediatricians' approach to children with gastroesophageal reflux symptoms. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (1): 91-96.
15. Pasternak B, Hviid A. Use of proton pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *NEJM* 2010; 363: 2114-2123.
16. Itshak-Sade M, Gorodischer R, Aviram M, Novack L. Prenatal exposure to H<sub>2</sub>Blockers and to Proton Pump Inhibitors and asthma development in offspring. *J Clin Pharmacol* 2015; DOI: 10.1002/jcph.574.