

NUOVE ACQUISIZIONI SU VECCHI FARMACI: IL CASO DEI PPI

Gli Inibitori della Pompa Protonica (PPI) esistono ormai da circa 30 anni e costituiscono nel loro insieme una classe di farmaci utili, con un buon profilo di sicurezza e affidabilità e, forse proprio per questo, tra i più usati e abusati nel mondo. Questo è il motivo per cui è richiesta oggi più che mai una valutazione critica del loro uso, che metta in chiaro oltre che l'indubbia utilità, anche le insidie e gli effetti collaterali che tali farmaci possono produrre. Essi rappresentano un *mainstay* di terapia non solo nella pratica del Gastroenterologo, ma anche nella Medicina Generale e persino nella popolazione generale. Recentemente i PPI sono stati associati con un numero di potenziali complicanze che includono deficit vitaminici e malassorbimento di minerali, alterazione del metabolismo dei farmaci e aumentato rischio di infezioni. I dati riportati sono desunti dalla letteratura medica più accreditata. Quattro sono le domande più importanti relative a questa categoria di farmaci:

- 1) Come agiscono i PPI e quali sono le differenze tra di loro.
- 2) In che modo vengono usati nel "mondo reale".
- 3) Quali sono gli eventi avversi sicuramente attribuibili alla loro attività e quali gli effetti collaterali semplicemente possibili.
- 4) Conclusioni. Messaggi da "tenere in tasca".

1) COME AGISCONO I PPI E QUALI SONO LE DIFFERENZE TRA DI ESSI?

La scoperta dell'enzima H/K-ATPasi come meccanismo finale della secrezione di HCl da parte delle cellule parietali gastriche ha portato negli anni 1970-1980 allo sviluppo dei PPI. Questi sono inibitori specifici dell'enzima H/K-ATPasi e funzionano come pro-farmaci, che richiedono un ambiente acido per l'attivazione della massima efficacia. Già questo semplice particolare dà una precisa indicazione al Medico Pratico, che sa che questo tipo di farmaci deve essere somministrato a digiuno, prima della colazione del mattino, per essere pienamente efficace. In tal modo i PPI sono i più potenti inibitori della secrezione gastrica acida, con un ventaglio di applicazioni cliniche molto ampio che va dalle ulcere gastriche e duodenali, alle lesioni mucose FANS-correlate, alla sindrome di Zollinger-Ellison, alla sindrome ulcerosa stress-correlata nei pazienti critici, alla malattia da reflusso gastro-esofageo, alla terapia eradicante dell'*H. pylori*. L'omeprazolo è stato il capostipite dei PPI, nato alla fine degli anni 70 e come esso, tutti i PPI sono dei pro-farmaci, attivati attraverso la via del CYP450, come del resto altri importanti farmaci usati in Medicina, uno fra tutti il clopidogrel, impiegato come antiaggregante piastrinico nella prevenzione secondaria della sindrome coronaria acuta. I PPI hanno dimostrato interazioni anche con altri farmaci: le concentrazioni di diazepam, fenintoina, warfarin, teofillina, bifosfonati e farmaci antiretrovirali come la delavirdina sono ridotte se somministrati insieme ai PPIA. Queste interazioni pongono importanti problemi terapeutici, che chiariremo nei successivi capitoli.

Nella pratica clinica non ci sono differenze sostanziali tra le diverse molecole di PPI (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, dexlansoprazolo) nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo, risultando tutte superiori comunque agli Antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina.

Benché non vi siano linee guida codificate su quando interrompere il trattamento a lungo termine, viene considerato ragionevole interromperlo dopo 6 mesi, se il paziente è rimasto asintomatico per gli ultimi 3 mesi, con modalità *“tapering”* graduale, in modo da evitare l'usuale *“rebound”* secretorio alla sospensione brusca. E' degno di nota che tale *“rebound”* secretorio è spesso motivo di ripresa del trattamento, con un pattern che imita da vicino la dipendenza da droghe.

2) IN CHE MODO VENGONO USATI NEL MONDO REALE

L'uso dei PPI nel mondo reale è molto esteso sia in ambiente ospedaliero che negli ambulatori di medicina generale del Territorio. La loro prescrizione è in continua ascesa con crescente preoccupazione sia dal punto di vista clinico, per i possibili effetti collaterali, sia dal punto di vista economico-sociale. Lo scenario complessivo è ulteriormente aggravato e confuso dalla possibilità dell'acquisto del farmaco senza ricetta con modalità OCT. Da uno studio effettuato su larga scala in Torino, condotto dal sottoscritto, è emerso che il 49% dei pazienti visitati in ospedale fanno uso dei PPI, e che la maggioranza di essi (79%) lo assume per lungo tempo, almeno 9 mesi in 2 anni (1). L'uso estensivo dei PPI è stato documentato in molti altri Paesi occidentali come Inghilterra, Danimarca, Svezia, Irlanda, Nord America e Australia, cosicché appare essere un fenomeno mondiale globale. Benché le classi di età più interessate siano tra i 60 e gli 80 anni, una porzione non trascurabile si colloca tra i 30 e 50 anni di età (30%). Questo è un gruppo per il quale l'appropriatezza prescrittiva è spesso discutibile, per la natura non severa dei disordini gastroduodenali. Nei pazienti che assumono PPI per lungo tempo è stata osservata una mancanza di appropriatezza nell'indicazione nel 69% e nelle procedure diagnostiche nel 58%. Solo il 45% dei pazienti aveva eseguito un test per la determinazione dell'*H. pylori*. E' di interesse che il 4% dei soggetti che assumevano PPI a lungo termine avevano una diagnosi di *“gastrite cronica atrofica”* e che per l'11% dei pazienti la diagnosi non era neppure precisata.

3) QUALI SONO GLI EVENTI AVVERSI: FATTI E POSSIBILITA'

Deficit di vitamina B12

Nonostante che gli studi clinici forniscano dati conflittuali, l'evidenza più recente indica un aumentato rischio di deficienza di vitamina B12, tra i pazienti che fanno uso per lungo tempo di PPI, in particolar modo nei soggetti anziani. Da un punto di vista fisiopatologico ciò non stupisce, in quanto l'acido cloridrico gastrico è un fattore essenziale nel processo di assorbimento della vitamina B12.

Anemia sideropriva

Due studi retrospettivi supportano un'associazione tra assunzione cronica di PPI e ridotti livelli di emoglobina (2,3). Non esistono tuttavia studi prospettici e i fattori confondenti possono essere

importanti negli studi retrospettivi. Tuttavia pazienti con sideropenia rispondono bene alla supplementazione di ferro, in quanto questa agisce indipendentemente dall'acido gastrico.

Ipomagnesiemia

Molti studi clinici e una recente meta-analisi depongono per un'associazione tra ipomagnesiemia e terapia a lungo termine con PPI, con una OR di 1.775 (4). Benché non sia possibile trarre una conclusione definitiva, per la eterogeneità degli studi, il Medico deve fare attenzione a questa possibile interazione specie nei pazienti in trattamento con diuretici (5).

Alterazione del metabolismo del calcio e delle ossa.

Esistono diverse spiegazioni per un potenziale rischio di fratture ossee nei pazienti che usano PPI a lungo termine: diminuzione dell'assorbimento del calcio, iperparatiroidismo secondario, inibizione della pompa protonica vacuolare osteoclastica. L'evidenza clinica tuttavia non è così chiara, per i contrastanti risultati degli studi clinici. Il Medico deve comunque essere al corrente di questo potenziale rischio e accertarsi che i pazienti, soprattutto donne anziane in post-menopausa, abbiano appropriata indicazione per l'uso di PPI. Inoltre, considerando che l'assorbimento del calcio può diminuire per la ridotta acidità gastrica, è necessario prescrivere supplementi di calcio a pH neutro (gluconato di calcio o citrato di calcio), in caso di necessità di terapia con calcio.

Clopidogrel

Studi di farmacocinetica dimostrano che i PPI alterano l'attività del clopidogrel sulla funzione piastrinica, secondariamente all'inibizione degli enzimi del CYP. Il significato clinico tuttavia di tale interazione non è chiaro, in quanto studi di meta-analisi hanno dato risultati contrastanti, non definitivi, dovuti alla notevole eterogeneità degli studi (6). E' possibile che il polimorfismo del CYP2C19 sia un fattore predittivo importante di un insoddisfacente *outcome* clinico; ma a oggi non vi sono linee guida chiare disponibili per raccomandare lo *screening* di questi polimorfismi. La sostituzione del PPI con un inibitore dei recettori H2 dell'istamina si è rivelata di scarsa utilità, in quanto anche quest'ultima classe di farmaci ha mostrato un aumentato rischio di negativo *outcome* cardiovascolare (7). Analogamente, la sostituzione del clopidogrel con prasugrel, non riesce ad evitare l'interferenza metabolica tra questi farmaci (8). In conclusione, i risultati contrastanti degli studi clinici preclude una raccomandazione sicura per interrompere la terapia con PPI nei pazienti in terapia anti-piastrinica duplice, per i quali esiste un'indicazione appropriata alla terapia acido-inibitoria gastroprotettiva, a lungo termine.

Polmoniti nosocomiali

Numerosi studi e meta-analisi hanno mostrato un'associazione tra PPI e aumentato rischio di polmoniti. In particolare il rischio è apparso maggiormente pronunciato nel trattamento a breve termine, senza associazione significativa con trattamento a lungo termine. I risultati di tali studi devono essere interpretati con cautela, in quanto l'eterogeneità degli studi e la non plausibilità di un'associazione con condizioni mediche comuni precludono conclusioni definitive (9). In tale scenario, il Medico deve essere al corrente di questa possibile associazione nel breve termine, ma continuare l'uso dei PPI quando c'è l'indicazione appropriata.

Infezione da *Clostridium Difficile*

I risultati degli studi in proposito sono contrastanti e non definitivi. Anche assumendo una associazione positiva tra uso di PPI e infezione da *C. Difficile*, il NNH nella popolazione generale è di 3925 e nella popolazione ospedalizzata non in terapia antibiotica il NNH è di 367 (10). Al momento, né l'American College of Gastroenterology (ACG) né l'Infectious Disease Society of America (IDSA) raccomandano la sospensione dei PPI per la diagnosi e la terapia dell'infezione da *C. Difficile*. Pertanto, i benefici dell'uso dei PPI per i pazienti per i quali esiste appropriata indicazione superano largamente il rischio di infezione da *C. Difficile*, e la terapia con PPI non dovrebbe essere interrotta sulla base di potenziale rischio di infezione da *C. Difficile*.

SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*)

Benché non vi sia univocità di risultati tra i singoli studi, dovuti alla eterogeneità dei metodi diagnostici e ai criteri valutativi, una recente meta-analisi basata su 11 studi e 3134 pazienti ha dimostrato che l'uso dei PPI risulta associato ad aumentato rischio di SIBO (11). Ciò è tanto più evidente quando si tratta di terapia a lungo termine, superiore a 12 mesi (12). È da notare che parte almeno delle discordanze tra gli studi è dovuta alla imprecisa, ed a volte mancante, definizione di terapia a lungo termine (13). Considerando la plausibilità fisiopatologica della SIBO da PPI, il Medico dovrebbe essere consapevole del rischio di SIBO in pazienti in trattamento con PPI per 1 anno o più, qualora presentino sintomi addominali che simulano la sindrome dell'intestino irritabile, specie se accompagnato da meteorismo e diarrea. Nei pazienti che sviluppano la SIBO, la terapia con Rifaximina 1200 mg/di per 2 settimane risulta efficace e sicura nell'eradicazione della maggior parte dei casi, indipendentemente dalla durata della terapia con PPI (12).

Peritonite batterica spontanea

Molti studi hanno recentemente dimostrato un aumentato rischio di peritonite batterica spontanea nel cirrotico che assume PPI (14), benché permanga qualche dubbio metodologico per la presenza di alcuni fattori confondenti. Il medico deve pertanto accertarsi che vi sia un'indicazione appropriata per la prescrizione di PPI nel paziente cirrotico.

Diarrea del viaggiatore

Esistono attualmente dati limitati a supporto di un rischio aumentato per la diarrea del viaggiatore tra i soggetti che assumono PPI. Tuttavia la International Society of Travel Medicine considera il trattamento acido-soppressivo un rischio per le infezioni enteriche e raccomanda una chemioprolifassi per i pazienti che assumono PPI qualora viaggino in aree ad alto rischio endemico (15).

Nefrite interstiziale

Nonostante la sua rara e idiosincrasica evenienza, la nefrite interstiziale acuta PPI-indotta è un'entità clinica reale con il potenziale di severe sequele. Per questo il Medico deve avere un alto livello di sospetto per diagnosticare precocemente una nefrite interstiziale, specialmente in pazienti che hanno iniziato da poco una terapia con PPI.

Tossicità da metotrexate

La co-somministrazione di PPI e alte dosi di metotrexate possono indurre una ritardata eliminazione e tossicità da metotrexate. Benché gli studi clinici non siano definitivi e univoci, il Medico deve essere a conoscenza di tale possibilità ed eventualmente considerare lo *switching* agli inibitori dei recettori H2 dell'istamina, dal momento che simile interazione non è stata riportata con questa classe di farmaci.

Rebound ipersecretivo di acido

Almeno due studi randomizzati contro placebo su soggetti sani hanno dimostrato lo sviluppo di reflusso gastro-esofageo da ipersecrezione gastrica, dopo interruzione brusca della terapia con PPI condotta per 2-4 mesi (16). Altri 3 studi hanno dimostrato evidenza di *rebound* acido ipersecretivo anche solo dopo 5 giorni di terapia con PPI. Pertanto, lo sviluppo o la recidiva di MRGE è una complicanza potenziale dell'interruzione brusca dei PPI.

Colite microscopica

Questa è una condizione caratterizzata da diarrea acquosa cronica in assenza di eziologia infettiva. La diagnosi è solo microscopica essendo la mucosa colica normale all'ispezione endoscopica. Tra i meccanismi possibili risulta l'ipocloridria gastrica o secondaria alterazione del microbiota intestinale e aumentato rischio di infezioni gastrointestinali. Studi clinici e valutazioni di meta-analisi concordano per una correlazione causale tra PPI e colite microscopica (17).

4) CONCLUSIONI. MESSAGGI "DA TENERE IN TASCA".

Dal momento che i PPI rappresentano una delle classi di farmaci più prescritti, è importante riconoscerne gli effetti secondari associati al loro uso cronico. Tuttavia per molti degli effetti descritti, anche su vaste casistiche, manca a tutt'oggi una dimostrazione sicura fondata sull'*evidence-based medicine*. Ciò è dovuto al fatto che non vi possono essere studi prospettici controllati e che gli studi disponibili sono eterogenei e metodologicamente non comparabili. Pur riconoscendo un valore fondamentale all'*evidence-based medicine*, occorre considerare anche tutto ciò che dipende dalla *practice-based medicine*. Pertanto alcune indicazioni precise, secondo il mio punto di vista, il Medico dovrebbe tenere presente, sia nell'iniziare la terapia che nel concluderla. Prima di iniziare una terapia a lungo termine con PPI, è buona regola accertarsi se esiste o no un'infezione da *Helicobacter pylori* (UBT, HpSa, sierologia, Gastropanel, che, oltre a fornire il livello anticorpale contro l'*Hp*, ci chiarisce anche l'attività funzionale dello stomaco).

Sapendo che i PPI sono dei pro-farmaci e che hanno bisogno di un ambiente acido per attivarsi, la loro somministrazione deve essere effettuata rigorosamente a digiuno, prima della colazione.

Sapendo che alla loro sospensione si verifica un *rebound* ipersecretivo, è necessario che essi vengano interrotti gradualmente (*tapering* con antiacidi o con inibitori dei recettori H2 dell'istamina), pena lo sviluppo di condizioni di reflusso acido gastro-esofageo persino in soggetti precedentemente sani, che abbiano assunto il farmaco senza appropriata indicazione clinica.

Nel *setting* appropriato, i PPI sono altamente efficaci e sicuri per il trattamento delle malattie acido-correlate. Il trattamento a breve termine a dosi standard non sembra rappresentare un rischio significativo.

Tuttavia il Medico deve prestare particolare attenzione alla terapia *long-term*, specie nei pazienti anziani in terapia multipla.

Esiste una buona evidenza a supporto della relazione causale tra uso di PPI e malassorbimento di calcio e magnesio. L'aumentato rischio di fratture ossee è soprattutto osservabile nelle donne in menopausa, per il chiaro concorrere di più fattori. Minore evidenza esiste per il malassorbimento di ferro e vitamina B12, anche se esiste plausibilità fisiopatologica.

Per quanto riguarda le infezioni enteriche, i dati disponibili suggeriscono un aumentato rischio di infezione da *C. difficile* e di enterocoliti batteriche.

Recenti meta-analisi indicano un aumentato rischio di SIBO, a seguito di terapia con PPI a lungo termine, cioè per almeno 1 anno (11). Tale rischio può aumentare fino al 75% dei casi dopo 3-5 anni di terapia (12). Esistono segnalazioni contrarie, che negano tale associazione. Tali discordanze sono tuttavia da attribuire a carenze metodologiche, tra le quali la più importante è quella di non definire che cosa si intende per terapia a lungo termine (13). In ogni caso, qualora la SIBO si manifesti, il trattamento con Rifaximina 1200 mg/dì per 2 settimane è risultato altamente efficace e sicuro.

In conclusione, sulla base di quanto noto in letteratura, penso che il Medico deve riconquistare il diritto/dovere:

- alla corretta *prescrizione* dei PPI (combattere l'abitudine all'acquisto *OCT*; somministrazione a digiuno; appropriatezza di indicazione) e
- alla corretta *proscrizione* (*tapering* alla sospensione; evitare il rebound ipersecretivo che può essere causa di un circolo vizioso di ripresa del trattamento con meccanismo paragonabile alla "dipendenza"; associare medicazioni ad azione locale; somministrazione stagionale),
- al riconoscimento dei possibili effetti collaterali durante la terapia a lungo termine e trattarli tempestivamente.

Lombardo Lucio
Gastroenterologo

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lombardo L et al. In: "Proton Pump Inhibitors (PPIs)", Barbara Parker Ed, 2015, pag 51-9, Nova Publ, NY, USA.
- 2) Sarzynski E et al, Dig Dis Sci 2011;56:2349-53
- 3) Shikata T et al, Cird J 2014;79:193-200.
- 4) Park C et al PLoS One 2014;9:e112558.
- 5) Zipursky J et al PLoS Med 2014;11:e1001736.

- 6) Kwok CS et al Int J Cardiol 2013;167:965-74.
- 7) Wu CY et al Gastroenterology 2010;139:1165-71.
- 8) Chen CH et al Biopharm Drug Dispos 2012;33:278-83.
- 9) Jena A et al J Gen Intern Med 2012;28:223-30.
- 10) Tleyjeh IM et al PLoS One 2012;7:e50836.
- 11) Lo WK et al Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:483-90
- 12) Lombardo L et al Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(6):504-8.
- 13) Lombardo L Am J Gastroenterol 2012;107(12):1923.
- 14) Miura K et al Intern Med 2014;53:1037-42.
- 15) Dupont HL et al J Travel Med 2009;16:149-60.
- 16) Reimer C Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27(3):443-54.
- 17) Keszthelyi D et al. J Clin Gastroenterol 2012;46(10):811-22.