

Inibitori della pompa protonica ed effetti collaterali: molti dati, poche certezze

Antonio Sacchetta¹

Ricordate quando si cominciò a parlare delle interferenze dell'omeprazolo con il clopidogrel, dei rischi che correivano i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, per la perdita di efficacia dell'antiaggregante piastrinico con l'utilizzo del primo farmaco di una classe che poi ha avuto enorme fortuna, quello degli inibitori della pompa protonica (IPP)? L'omeprazolo diminuisce infatti in modo significativo l'effetto inibitorio del clopidogrel sul P2Y₁₂ piastrinico come valutato dal test di fosforilazione della *vasodilator-stimulated phosphoprotein* (VASP). Anche la Food and Drug Administration (FDA) aveva emanato un'allerta a tale proposito.

Sicuramente tali farmaci hanno tolto molte volte il bisturi di mano al chirurgo e sono fondamentali nella medicina clinica, prescritti anche da molti specialisti: oltre a internisti, anche cardiologi e pneumologi, questi spesso per contrastare i sintomi da reflusso e iperacidità nei pazienti respiratori cronici, in cui è noto l'aumento di patologia peptica gastro-duodenale. Essendo però così potentemente attivi nell'inibire l'acidità gastrica e utilizzati da milioni di persone come sintomatici, sono diventati, banalizzati spesso con la nostra complici-

tà, dei "gastroprotettori", utilizzati anche per la dispepsia funzionale¹. Anche le note AIFA 1 e 48, di per sé restrittive, vengono spesso glissate e l'introduzione come farmaci da banco dei loro dosaggi inferiori («ma se ne possono prendere due pastiglie, così evitiamo di andare dal dottore!») hanno portato al loro abuso.

Nella letteratura scientifica è in corso da anni "la saga degli IPP". Recentemente il dibattito si è riaperto per lo studio di Shah e coll.² con l'analisi di più di "16 milioni di documenti clinici di 2,9 milioni di individui" riscontrando un piccolo [1,16 (95% CI 1,09-1,24)] ma significativo aumento di infarto del miocardio in coloro che assumono gli IPP. In effetti un'analisi di sopravvivenza in una coorte prospettica ha trovato un aumento di 2 volte (HR = 2,00; 95% CI 1,07-3,78; P = 0,031) della mortalità cardiovascolare.

L'utilizzo concomitante di PPI e tienopiridine è risultato associato anche a un significativo incremento del rischio di ictus ischemico. Ciò aggiunge un ulteriore argomento a sostegno dell'invito a ridurre l'utilizzo degli IPP ai casi in cui questi sono strettamente necessari.

Molti potenziali effetti avversi associati alla terapia con gli IPP sono stati descrit-

¹ U.O. Medicina, Ospedale San Camillo, Treviso
antonio.sacchetta@gmail.com



ti nell'ultimo decennio, tra cui infezioni enteriche (da *Clostridium difficile* ad es.) e polmonari, deficit nutritivi (B12, ferro e magnesio), ipersecrezione acida di rimbalzo, nefrite acuta interstiziale, neoplasia gastrica, fratture ossee³. La maggioranza dei dati a disposizione proviene da studi retrospettivi che non tengono pienamente conto delle comorbidità o comunque non provano un rapporto diretto di causa/effetto. In generale infatti, i pazienti a cui vengono prescritti gli IPP, soprattutto se ospedalizzati, hanno numerose patologie rispetto a coloro che non li assumono e ciò rappresenta quindi un fattore confondente nei confronti del rischio di esiti sfavorevoli. In particolare qui sottolineo, per l'interesse dei lettori della rivista *Pneumorama*, che con la polmonite acquisita in comunità non è verosimile un rapporto causale, con un rischio molto basso [RR 1,27 (CI 1,11-1,46)] e quindi non ne è derivata nessuna specifica raccomandazione⁴.

Recentissime informazioni di uno studio da una banca dati di Hong Kong hanno evidenziato che nonostante l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, noto fattore di rischio del cancro gastrico, coloro che continuavano con IPP, confrontati con coloro

che continuavano con gli inibitori dei recettori H2 (H2RA), ne avevano una maggiore incidenza. La differenza nel rischio assoluto corretto tra i due gruppi era di un eccesso di cancro gastrico di 4,29 (95% CI 1,25-9,54) per 10.000 anni-persona.

Si è parlato anche del rischio di maggiore incidenza di demenza con l'utilizzo prolungato degli IPP: uno studio del 2016 aveva suggerito tale associazione, ma aveva alcune pecche metodologiche sostanziali, mentre nel corso del 2017 sono stati pubblicati tre nuovi studi, uno finlandese e due americani, prospettici, ancorché osservazionali, con decine di migliaia di soggetti arruolati, che non hanno fornito alcun supporto a una relazione fra l'uso di PPI e demenza o disturbo cognitivo anche lieve.

Affrontando coi pazienti l'argomento ci si offre l'opportunità di rivalutare se l'utilizzo da parte loro degli IPP a lungo termine sia realmente necessario⁵.

In conclusione, allo stato attuale delle nostre conoscenze, la strategia migliore è prescrivere gli IPP alla dose più bassa per un periodo breve quando appropriatamente indicato, cosicché i benefici potenziali superino ogni possibile effetto avverso associato al loro utilizzo.

Bibliografia

- 1) PINTO-SANCHEZ MI, YUAN Y, HASSAN A, MOAYYEDI P. *Proton pump inhibitors for functional dyspepsia*. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011194.
- 2) SHAH NH, LEPENDU P, BAUER-MEHREN A, ET AL. *Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population*. PLoS One 2015; 10: e0124653.
- 3) EUSEBI LH, RABITTI S, ARTESIANI ML, ET AL. *Proton pump inhibitors: risks of long-term use*. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 1295-302.
- 4) NEHRA AK, ALEXANDER JA, LOFTUS CG, NEHRA V. *Proton pump inhibitors: review of emerging concerns*. Mayo Clin Proc 2018; 93: 240-6.
- 5) BOGHOSSIAN TA, RASHID FJ, THOMPSON W, ET AL. *Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD011969.