



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche
e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

Direttore: *Prof. G. P. Anastasi*

Dosaggio di Inibitori di Pompa Protonica per gastroprotezione

Prof. Gianluca Trifirò, Dott.ssa Simona Lucchesi, Dott.ssa Janet Sultana, Dott. Rosario Angelica
(Dipartimento BIOMORF - Università di Messina)

Sulla base della nota 1 dell'AIFA, gli inibitori di pompa protonica (IPP), quali omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo, possono essere rimborsati come gastroprotettori per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti (1):

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi

e 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

Le dosi di IPP impiegate per la gastroprotezione sono riportate sotto nella **Tabella 1**.

Tabella 1: Dosaggi disponibili per IPP *per os* che sono indicati come gastroprotettori e che possono essere rimborsati sulla base della nota 1 per tale indicazione.

| Inibitore di pompa protonica | Dosaggio capsule |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Omeprazolo* | 20 mg e 40 mg |
| Lansoprazolo | 15 mg e 30 mg |
| Pantoprazolo | 20 mg e 40 mg |
| Esomeprazolo* | 20 mg e 40 mg |

* Esomeprazolo 10 mg ed Omeprazolo 10 mg non sono indicati come gastroprotettori; il rabeprazolo non è indicato come gastroprotettore.

Rischi associati alla terapia a lungo termine con Inibitori di pompa protonica

Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale tra uso di IPP e reazioni avverse gravi, quali infezioni da *Clostridium difficile*, fratture ossee, ipomagnesemia e malattie renali acute e croniche, mentre il rischio di demenza osservato in alcuni studi esplorativi non è stato confermato nel corso di valutazioni più attendibili.

Infezione da *Clostridium difficile*



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche
e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

Direttore: Prof. G. P. Anastasi

Una recente meta-analisi di 50 studi osservazionali ha mostrato una significativa associazione tra l'uso degli IPP e il rischio di sviluppare infezioni da *C. difficile* (2): gli utilizzatori di IPP hanno un rischio di sviluppare tali infezioni del 26% in più rispetto ai non utilizzatori. Il rischio di infezione risultava più alto nell'ambito ospedaliero (45 studi) in confronto all'ambito della medicina generale (5 studi), ovvero di 29% in ospedale e di 17% nella medicina generale, sempre rispetto al non uso. Questa meta-analisi non ha però analizzato tale *outcome* in funzione di dosi e durata della terapia. L'effetto del numero di somministrazioni sul rischio di infezione è stato studiato da uno studio caso-controllo innestato pubblicato su JAMA Internal Medicine, che ha identificato 101,796 pazienti ospedalizzati per almeno 3 giorni e che risultavano avere un'infezione di *C. difficile* dal terzo giorno di ospedalizzazione in poi (3). Si è visto che, rispetto al non uso, il rischio di infezione da *C. difficile* era del 74% con una somministrazione al giorno di IPP, mentre saliva al 236% per più di una somministrazione al giorno. Non vi era specificata la dose o la durata di uso di IPP in questo studio. **L'FDA nel 2012 ha pubblicato un *warning* sul rischio di infezione da *C. difficile* con IPP, consigliando l'uso delle dosi minori e per il minor tempo possibile (4).**

Questa infezione viene favorita dall'aumentato pH gastrico dovuto all'azione farmacologica del IPP. Infatti, gli elevati livelli di pH gastrico favoriscono la conversione delle spore nel batterio patogeno nel tratto gastrointestinale superiore (2).

Fratture ossee

In base alle evidenze di studi osservazionali, nel 2011 l'FDA ha lanciato un *warning* in merito all'aumento del **rischio di fratture all'anca, polso e colonna vertebrale associato all'uso degli IPP ad alte dosi e/o per una durata di trattamento ≥ 1 anno. Al contrario, l'FDA riporta che il rischio di fratture in corso di terapia con IPP è improbabile a bassi dosaggi e se somministrati per un breve periodo (massimo tre cicli di 14 giorni in un anno) (5).**

Vi sono diversi studi osservazionali che riportano il rapporto tra rischio di frattura e dose cumulativa, dose giornaliera e durata della terapia. In uno studio caso-controllo innestato condotto su una banca dati inglese, Cea Soriano e colleghi hanno trovato che gli utilizzatori di dosi crescenti di IPP hanno un rischio crescente di fratture all'anca rispetto ai non utilizzatori di IPP (6). La dose di IPP è stata classificata come bassa (dosi inferiori di esomeprazolo 40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg), media (esomeprazolo 40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg), e alta (dosi superiori a esomeprazolo 40 mg, omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg). Rispetto al non uso di IPP, non vi era rischio (*odds ratio*) di fratture in utilizzatori di IPP a basse dosi, mentre utilizzatori di dosi medie avevano un rischio dell'11% in più rispetto ai non-utilizzatori e ad alte dosi il rischio aumentava fino al 31%. Questo studio mostra quindi che alte dosi di IPP sono associate ad un elevato rischio di fratture rispetto a dosi più basse ma non riportata dati conclusivi relativamente alla durata della terapia.

Oltre alla dose giornaliera, un'elevata dose cumulativa di terapia con IPP è stata associata ad un aumentato rischio di frattura all'anca. Nello specifico vi è uno studio caso-controllo condotto da Chiu e colleghi il quale determina che esiste un'associazione tra dose cumulativa e rischio di frattura all'anca ($p < 0.0001$): **con l'assunzione di 29-70 DDD di IPP si rileva un aumento di rischio pari al 67% (rispetto a chi non utilizza IPP), mentre tale rischio è aumentato del 251% in chi assume più di 70 DDD (7). Tali dati potrebbero essere interpretati come utilizzo di**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche
e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

Direttore: *Prof. G. P. Anastasi*

omeprazolo alla dose di 20 mg/die (=1 DDD) per almeno 70 giorni oppure alla dose di 40 mg/die per 35 giorni.

Da uno studio di Yang et al., pubblicato su JAMA, il rischio di frattura dell'anca è risultato significativamente aumentato tra i pazienti che assumevano IPP per lunghi periodi, con un trend temporale chiaro: ad un 1 anno, rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di IPP presentavano un rischio di frattura del 22% in più. Tale percentuale aumentava al 41% dopo due anni, a 54% dopo tre anni sino ad arrivare al 59% dopo quattro anni. Sempre nello stesso studio, il rischio di frattura all'anca è risultato aumentato tra i pazienti che assumevano tali IPP per più di un anno con dosi maggiori di >1,75 DDD rispetto ai non utilizzatori, tale rischio era di 265%. Mentre in pazienti esposti ad una dose giornaliera $\leq 1,75$ DDD per più di un anno, vi era un rischio del 40% (~~Odds Ratio~~) di fratture all'anca, sempre rispetto ai non utilizzatori. Il malassorbimento del calcio, che consegue ad una terapia che inibisce il rilascio di acido, può potenzialmente spiegare l'insorgenza di fratture a seguito di una terapia con IPP, causate da una diminuzione della densità ossea (8).

Ipomagnesemia

In una meta analisi di 9 studi osservazionali con 109.798 partecipanti, è stato documentato che gli utilizzatori di IPP avevano un rischio maggiore del 63% di manifestare ipomagnesemia rispetto ai non utilizzatori; in questo studio però non sono stati forniti dettagli riguardo alla dose e la durata (9). L'FDA nel 2011 ha pubblicato un'avvertenza sul rischio di ipomagnesemia per pazienti che utilizzano IPP per oltre un anno (5). L'FDA fa presente che gli integratori a base di magnesio non sono sufficienti per correggere tale ipomagnesemia. In questi casi è necessario sospendere la terapia (10). Dunque è necessario monitorare i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgenza di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

Insufficienza renale cronica e acuta

In uno studio di coorte prospettico con 10.482 pazienti arruolati ha trovato un rischio di malattie renali croniche del 50% in utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori. Mentre il rischio di malattie renali acute è risultato del 64%, sempre rispetto ai non utilizzatori (11). Questi risultati sono stati confermati in uno studio retrospettivo condotto su dati amministrativi di 248.751 pazienti che ha trovato rischi simili, nello specifico, con due somministrazioni al giorno di IPP. Infatti, il rischio di malattie renali croniche e acute raddoppia raddoppiando le somministrazioni giornaliere di IPP. Nello specifico il rischio di malattie renali croniche in utilizzatori di IPP rispetto ai non utilizzatori risultava essere del 20% con una somministrazione al giorno di IPP, mentre del 50% con due somministrazione pro die di IPP. Il rischio di malattie renali acute invece risultava essere del 30% in persone esposte ad una somministrazione di IPP al giorno e del 60% con due somministrazioni giornaliere, sempre rispetto ai non utilizzatori. Nello studio però non vengono riportate le dosi. Una spiegazione plausibile di questo rischio potrebbe essere che l'ipomagnesemia a cui sono soggetti gli utilizzatori di IPP, possa favorire l'insorgenza di insufficienza renale cronica, specialmente in pazienti con diagnosi di insufficienza renale acuta(11).

Dosaggi IPP negli RCT in cui tali farmaci sono stati valutati come gastroprotettori

Nello studio OMNIUM, che ha arruolato 935 pazienti, è stato messo a confronto omeprazolo in due dosaggi differenti di 20 e 40 mg con il misoprostolo, per prevenire lo sviluppo di ulcere associate ad un uso regolare di FANS (12). A 8 settimane, il trattamento ha avuto successo nel 76% dei pazienti



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche
e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

Direttore: *Prof. G. P. Anastasi*

trattati con omeprazolo 20 mg, 75% dei pazienti trattati con omeprazolo 40 mg e il 71 % di quanti trattati con misoprostolo.

Nello studio ASTRONAUT è stato messo a confronto l'omeprazolo 20 mg e 40 mg una volta al giorno contro la ranitidina 150 mg due volte al giorno, nei pazienti che assumevano FANS regolarmente (13). A 8 settimane, il trattamento ha avuto successo nell'80% dei pazienti che assumevano omeprazolo 20 mg vs. 79% dei pazienti trattati con omeprazolo 40 mg vs. 63% dei pazienti che assumevano la ranitidina.

Entrambi questi trial mostrano che una dose bassa di IPP è sufficiente per la gastroprotezione, e confermano i dati riportati nella tabella sottostante (**Tabella 2**), presi dalle varie schede tecniche.

Tabella 2: Schede tecniche e dosaggi IPP impiegati per gastroprotezione.

| IPP | Indicazione come gastroprotettore | Posologia |
|--------------|--|--------------------------------------|
| Omeprazolo | Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS in pazienti a rischio (età>60, anamnesi di ulcere gastriche e duodenali, anamnesi di emorragie del tratto gastro-intestinale superiore) | 20 mg/die |
| Lansoprazolo | Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS (età > 65 o storia di ulcera gastrica o duodenale) | 15 mg/die o in alternativa 30 mg/die |
| Pantoprazolo | Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS | 20 mg/die |
| Esomeprazolo | Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS in pazienti a rischio | 20 mg/die. |

Conclusioni

È stato dimostrato che le dosi basse consigliate dalla scheda tecnica degli IPP sono efficaci per la gastroprotezione. I pazienti non dovrebbero né assumere dosi elevate di IPP né assumere IPP per lunghi periodi perché a rischio di fratture ossee, ipomagnesemia, Infezioni da Clostridium Difficile e malattie renali croniche e acute. È anche importante rivalutare periodicamente se è realmente indicato l'uso di IPP come gastroprotettori. L'FDA invece suggerisce che la terapia di IPP a basse dosi (per esempio, omeprazolo 20 mg/die, per esomeprazolo 20 mg/die e per lansoprazolo 15mg/die) per durate inferiori a 2 settimane non comporta i suddetti rischi.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA
Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche
e delle Immagini Morfologiche e Funzionali

Direttore: *Prof. G. P. Anastasi*

Referenze

1. Agenzia del farmaco. Nota 1. Available from: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1> Last updated: not available. Accessed on: 25/09/2017.
2. Cao F1, Chen C1, Wang M1, Liao H1, Wang M1, Hua S1, Huang B2, Xiong Y1, Zhang J3, Xu Y4 An updated Meta-Analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. 2017 Aug 22. pii: S0195-6701(17)30461-9.
3. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med. 2010 May 10;170(9):784-90.
4. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Available from. Fda <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> . Page Last Updated: 05/09/2017. Accessed on: 02/10/2017
5. Proton Pump Inhibitors information. <https://www-fda.gov.eur.idm.oclc.org/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>. Last updated: 04/12/2016. Accessed on: 25/09/2017.
6. Cea Soriano L1, Ruigómez A, Johansson S, García Rodríguez LA. Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. Pharmacotherapy. 2014 Jun;34(6):570-81.
7. Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Nov;19(11):1131-6.
8. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. JAMA, December 27, 2006—Vol 296, No. 24.
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail. 2015 Aug;37(7):1237-41.
10. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Fda <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm>. Page Last Updated: 08/04/2017. Accessed on: 02/10/2017
11. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-246.
12. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med. 1998 Mar 12;338(11):727-34.
13. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med. 1998 Mar 12;338(11):719-26.