

INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) (PPI in inglese)

Sono i volgarmente detti "Gastroprotettori", perché spesso associati a terapie che potrebbero potenzialmente ledere lo stomaco.

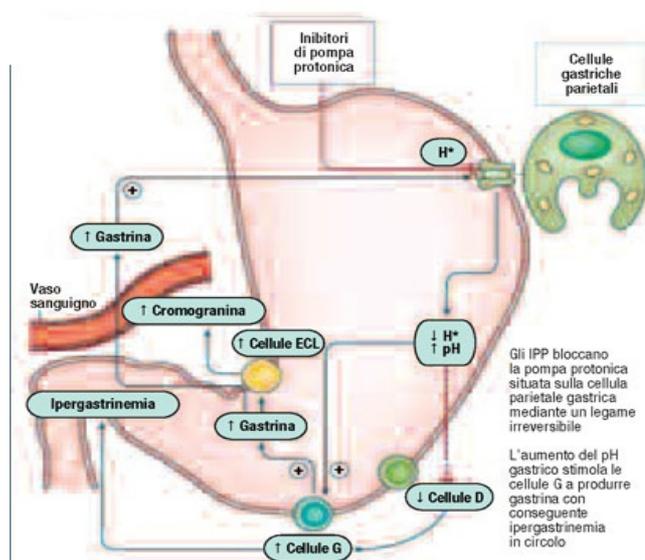
Sono farmaci utilissimi in molte patologie dell'esofago e dello stomaco: ulcera, malattia da reflusso e altre ancora.



Sono tra i farmaci più prescritti al mondo, Il loro uso è probabilmente persino superiore alle stime a causa di un aumento del numero di PPI disponibili senza prescrizione medica.

Non sono privi di effetti collaterali, soprattutto se assunti a lungo termine.

Come si vedrà più avanti la letteratura non dà sempre risposte univoche. Questo è uno dei problemi principali della Medicina, cioè non avere sempre, nella valutazione diagnostico-terapeutica, le necessarie conferme sperimentali o osservazionali.



La Medicina è una scienza empirica, come tale basata sull'osservazione diretta o indiretta dei fatti. La grande, insormontabile, difficoltà è che i fatti che la Medicina studia sono legati e interconnessi con un mondo di variabili che non è sempre facile prevedere e gestire.

Esistono degli ambiti medici in cui l'osservazione ha portato a sicurezze importanti di diagnosi e terapia, tuttavia sono tanti i contesti in cui siamo costretti a navigare a vista.

MOLECOLA	DOSI TERAPEUTICHE COMUNI	DOSAGGIO MASSIMO GIORNALIERO
Esomeprazolo	20 - 40 mg	80 mg
Lansoprazolo	15 - 30 mg	60 mg
Omeprazolo	10 - 20 mg	40 mg
Pantoprazolo	20 - 40 mg	80 mg
Rabeprazolo	10 - 20 mg	40 mg

IPP ... E MICROBIOTA DELLA BOCCA

Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor.

Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, Tobita H, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Sekine J, Wada K, Kinoshita Y. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;33(5):1059-1066. doi: 10.1111/jgh.14040. Epub 2018 Feb 14.

«la somministrazione di PPI ha aumentato il rapporto tra gli organismi di streptococco nei campioni fecali, suggerendo un effetto potenzialmente sfavorevole che porta all'alterazione del microbiota intestinale. Inoltre, sono state osservate alterazioni del microbiota insieme alla crescita eccessiva batterica (streptococco) e alla riduzione di specie batteriche distinte (Neisseria e Veillonella).

Conclusioni: questi risultati suggeriscono che i PPI causano alterazioni sia del microbiota orale che intestinale.»

  **AVVISO**

**GASTROPROTETTORI? RISCHI NELL'USO
PROLUNGATO E AD ALTE DOSI**

L'uso a lungo termine dei comuni "farmaci gastro protettori"
è collegato ad un aumento del 25% di effetti collaterali.

Si è diffusa l'idea che siano molto sicuri, ma si è visto
recentemente (2017) che l'assumere questi farmaci può
causare: **danno renale, frattura ossea, turbe della memoria,
demenza, ridotto assorbimento intestinale di alcune sostanze**

Parlane con il tuo medico

IPP ... E MICROBIOTA INTESTINALE

(Prof. L. Capurso su www.microbioma.it)

«In chi prende con continuità PPI, il Microbiota è completamente sconvolto. C'è una Disbiosi vera, che nella maggior parte dei casi probabilmente non dà nessun fastidio, ma in alcuni casi può peggiorare.

Se un paziente con Disbiosi da PPI fa importante ciclo di antibiotici per un problema infettivo, in quel caso la situazione può diventare pesante. Bisogna stare veramente attenti.»

Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors.
Hojo M, Asahara T, Nagahara A, Takeda T, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, Asaoka D, Takahashi T, Nomoto K, Yamashiro Y, Watanabe S. *Dig Dis Sci*. 2018 Nov;63(11):2940-2949. doi: 10.1007/s10620-018-5122-4. Epub 2018 May 24.

«I nostri risultati quantitativi di RT-PCR [Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (abbreviato RT-PCR) o, in Italiano, Reazione a Catena della Polimerasi Inversa ndr] hanno mostrato che la disbiosi intestinale era causata dall'uso di PPI, confermando i risultati precedenti ottenuti dall'analisi metagenomica.»

IPP ... E MALATTIE RENALI

Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study.

Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr;39(4):443-453. doi: 10.1002/phar.2235. Epub 2019 Mar 21.

«L'uso di PPI è associato ad un **umentato rischio di lesioni AKI** [Lesioni Renali Acute ndr] e **CKD** [Malattie Croniche Renali ndr].

«Questa relazione potrebbe avere un notevole impatto sulla salute pubblica; pertanto, saranno necessarie iniziative educative di sensibilizzazione degli operatori sanitari al fine di diminuirne la prescrizione e ridurre gli oneri sanitari.»



IPP ... E DEMENZA

Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis
Min Li Zheng Luo, Sisi Yu, Zhenyu Tang, Yu S, Tang Z. *Medicine (Baltimore)*. 2019
Feb;98(7):e14422.

«I tests di verificabilità (T. di Egger e del Funnel Plot) non hanno dimostrato l'esistenza di distorsioni della pubblicazione. Nel complesso, **non** vi era alcuna associazione statisticamente significativa tra l'uso di PPI e il rischio di demenza o AD [Malattia di Alzheimer ndr].

Questa meta-analisi suggerisce che **non vi era alcuna associazione statistica tra l'uso di PPI e un aumentato rischio di demenza o AD.**»

PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events?
Novotny M, Klimova B, Valis M. *Front Neurol*. 2019 Jan 8;9:1142. doi:
10.3389/fneur.2018.01142. eCollection 2018.

«Lo scopo di questo studio di revisione è quello di rivelare una potenziale minaccia di un tipo di tali farmaci ampiamente utilizzati e distribuiti liberamente, che sono inibitori della pompa protonica che **potrebbero essere la causa dell'insorgenza sia della demenza che della depressione.**

Gli autori hanno effettuato una revisione della letteratura degli studi disponibili sull'argomento di ricerca che descrivono gli effetti avversi degli inibitori di pompa protonica (PPI).

Per molto tempo, gli PPI sono stati considerati sostanze farmacologiche completamente sicure per un uso sia a breve che a lungo termine. Negli ultimi anni, ci sono stati alcuni studi contraddittori di assoluta sicurezza, specialmente nei pazienti, che usano da tempo i PPI.

In questo momento in cui la depressione e la demenza sono in aumento nella popolazione, questo è un fatto molto preoccupante che deve essere messo in evidenza e che deve essere attentamente studiato e valutato, cercando idealmente di prevenirlo. **I risultati della maggior parte degli studi di ricerca descritti in questa recensione indicano che esiste un'associazione diretta tra insorgenza di demenza e depressione da un lato e l'uso a lungo termine di PPI dall'altro.**»

IPP ... E ASSORBIMENTO DI MAGNESIO

Low gut microbiota diversity and dietary magnesium intake are associated with the development of PPI-induced hypomagnesemia.

Gommers LMM, Ederveen THA, van der Wijst J, Overmars-Bos C, Kortman GAM, Boekhorst J, Bindels RJM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ.

«Inibitori della pompa protonica (PPI) sono utilizzati da milioni di pazienti per il trattamento delle malattie da reflusso acido dello stomaco.

Sebbene i PPI siano generalmente considerati sicuri, circa il 13% degli utenti sviluppa ipomagnesemia. Nonostante l'attenzione crescente per questo problema, il **meccanismo sottostante è ancora sconosciuto.**

Per esaminare le conseguenze metaboliche di queste alterazioni microbiche, è stata valutata la composizione del colon degli acidi organici. Una bassa assunzione di Mg²⁺ nella dieta, indipendentemente dal trattamento con omeprazolo, ha comportato un aumento di 10 volte dei livelli di acido formico.

Insieme, questi risultati implicano che **sia il trattamento con omeprazolo sia l'assunzione a basso contenuto di Mg²⁺ nella dieta disturbano l'ambiente interno dell'intestino e possono comportare un rischio di malassorbimento di Mg²⁺ nel colon.»**

IPP ... E OSTEOPOROSI - ASSORBIMENTO DEL CALCIO e anche VITAMINA B12 E FERRO

Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium.

Ito T, Jensen RT. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec;12(6):448-57. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0. Review

«Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono una delle classi di farmaci più utilizzate. Gli IPP **hanno un profilo di sicurezza molto favorevole**, ed è insolito per un paziente fermarli a causa di effetti collaterali.

Tuttavia, con l'aumento del numero di pazienti che assumono cronicamente PPI per la malattia da reflusso gastroesofageo e altre condizioni comuni e persistenti, i potenziali effetti avversi a lungo termine stanno ricevendo crescente attenzione.

Un'area insufficientemente studiata che riceve molta attenzione è l'effetto a lungo termine della soppressione acida cronica sull'assorbimento di vitamine e sostanze nutritive. Questo aumento dell'attenzione deriva dal potenziale effetto avverso riportato del **trattamento cronico di PPI che porta ad un aumento del verificarsi di fratture ossee.**

L'interesse in quest'area ha portato all'esame degli effetti degli IPP sull'assorbimento / metabolismo del calcio e su numerosi studi di coorte, controllo dei casi e prospettiva sulla loro capacità di influenzare la densità ossea e causare fratture ossee.

In questo articolo, questi studi vengono esaminati sistematicamente, così come gli studi sugli effetti dell'uso di PPI cronico sull'assorbimento di **VB (12), ferro e magnesio.**

Gli studi in ciascuna area hanno portato a conclusioni diverse, ma se esaminati sistematicamente, risultati coerenti di numerosi studi supportano la conclusione che gli effetti avversi a lungo termine su questi processi possono avere importanti implicazioni cliniche.»

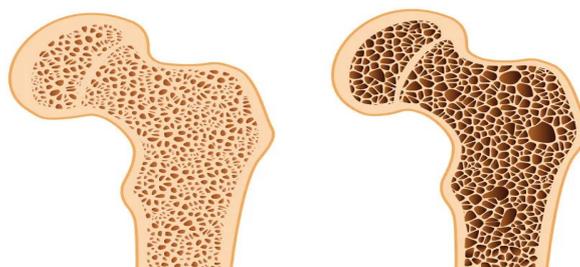
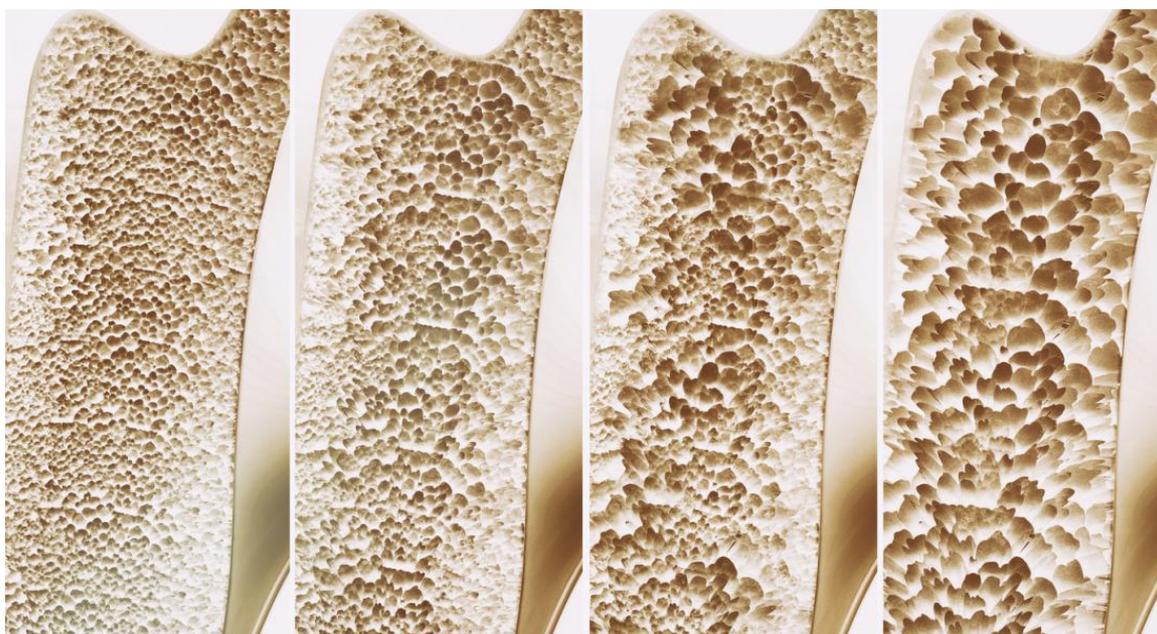
Proton pump inhibitors and osteoporosis.

Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jul;28(4):420-5. doi: 10. Review

«L'uso di PPI è un fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi e fratture osteoporotiche.

Tuttavia, poiché la patogenesi diretta rimane poco chiara, mancano punti specifici di intervento, occorre essere vigili:

- _ per quanto riguarda l'indicazione per la prescrizione di PPI e
- _ per utilizzare la dose efficace più bassa in cui gli IPP non possono essere evitati.»



Osso Normale

Osteoporosi

IPP ... E SIBO

(Small Intestinal Bacterial Overgrowth - Sovraccrescita Batterica Intestinale)

Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO.

Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, Romano M, Nardone G. Eur J Clin Invest. 2011 Apr;41(4):380-6. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02419.x. Epub 2010 Dec 3

«42 pazienti con **NERD** [Non-Erosive Reflux Disease; in italiano: Malattia da Reflusso Non Erosiva, non c'è acronimo italiano perché considerata parte della GERD. ndr] sono stati selezionati su 554 pazienti idonei.

Dopo 8 settimane di trattamento con PPI, i pazienti si sono lamentati di

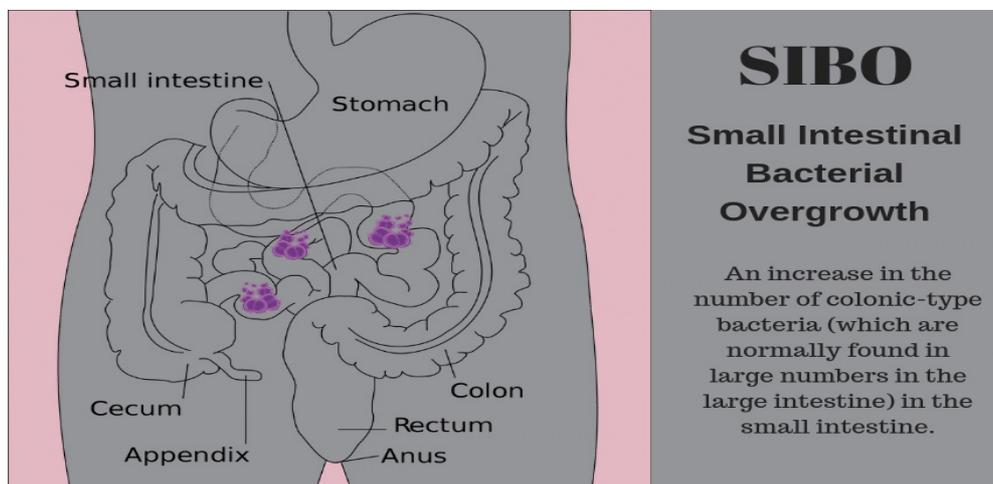
_ gonfiore	43%
_ flatulenza	17%
_ dolore addominale	7%
_ diarrea	2%

rispettivamente.

Dopo 6 mesi, l'incidenza dei sintomi intestinali è ulteriormente aumentata e il **GHBT** [Glucose Hydrogen Breath Test; E' un Breath Test al Glucosio. Serve per la diagnosi di **SIBO**. ndr] è risultato positivo nel 26% dei pazienti.

Secondo un'analisi post hoc [a posteriori. Che vengono effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati. ndr], una percentuale significativa di pazienti ha soddisfatto i criteri di **Roma III** [protocollo di diagnosi in gastroenterologia stilato a Roma nel 1994 e perfezionato nel 1999 e nel 2006 ndr] per la **Sindrome dell'Intestino Irritabile**.

Concludendo: il trattamento prolungato di PPI può provocare sintomi intestinali e **SIBO**; pertanto, nella **GERD** [Gastroesophageal Reflux Disease; in italiano: Malattia da Reflusso Gastresofageo MRGE. ndr] dovrebbe essere preferibile una strategia di terapia PPI progressiva o su richiesta.»



IPP ... E CANCRO DELL' ESOFAGO E DELLO STOMACO

Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. *Cancer Epidemiol.* 2019 Oct;62:101585. doi: 10.1016/j.canep.2019.101585. Epub 2019 Aug 21.

«Il rischio di carcinoma gastrico ed esofageo durante il primo anno è stato 7-10 volte superiore rispetto alla popolazione di fondo e è rimasto aumentato senza alcuna riduzione nel tempo dopo il primo anno.

L'uso di PPI è stato associato ad un aumentato rischio di carcinoma gastrico ed esofageo e il rischio è rimasto aumentato durante il follow-up. Questi risultati supportano la nostra ipotesi originale secondo cui l'uso di PPI può essere un fattore di rischio per il cancro gastrico ed esofageo nella popolazione generale degli utenti di mantenimento, indipendentemente dalle indicazioni sottostanti.»

Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK.

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. *Gut.* 2006 Nov;55(11):1538-44. doi: 10.1136/gut.2005.086579. Epub 2006 Jun 19.

«La soppressione farmacologica a lungo termine dell'acido gastrico è un marker di aumento del rischio di adenocarcinoma esofageo e gastrico. Tuttavia, queste associazioni sono probabilmente spiegate dall'indicazione del trattamento sottostante che è un fattore di rischio per il cancro piuttosto che un effetto dannoso indipendente di questi agenti in sé.»

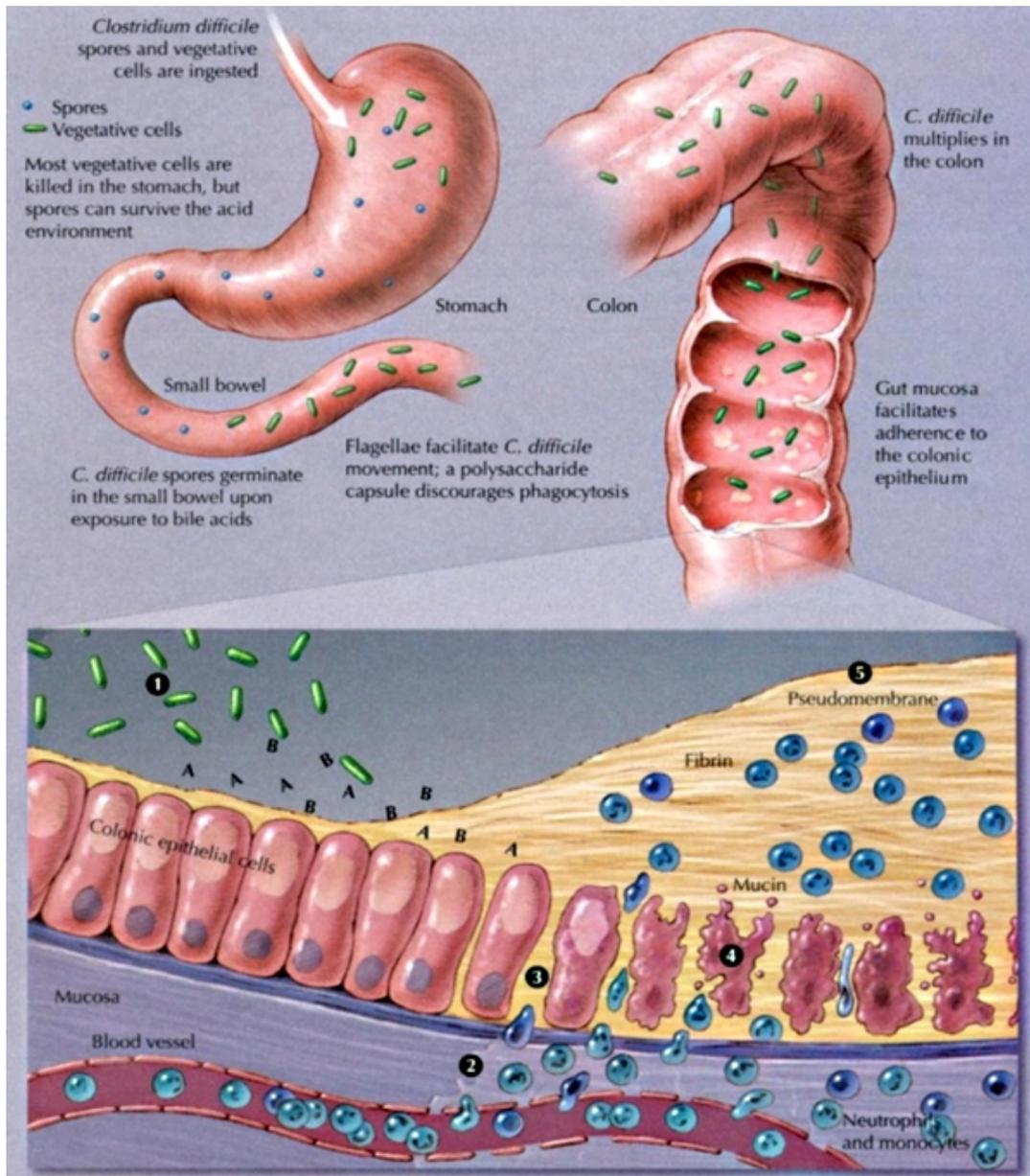


IPP ... E CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Effects of proton pump inhibitor use on risk of Clostridium difficile infection: a hospital cohort study.

Park YH, Seong JM, Cho S, Han HW, Kim JY, An SH, Gwak HS. J Gastroenterol. 2019 Dec;54(12):1052-1060. doi: 10.1007/s00535-019-01598-2. Epub 2019 Jun 11.

«Il nostro studio ha dimostrato che l'uso di PPI era associato ad un aumentato rischio di sviluppare CDI [Infezione da Clostridium Difficile ndr] e che il rischio di CDI era dose-dipendente. Pertanto, gli IPP devono essere utilizzati solo a dosi adeguate e solo per le indicazioni necessarie per evitare il rischio di CDI.»



IPP ... UNA VISIONE PIU' GENERALE

Direttamente dal sito dell' AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>

Effetti avversi associati all'uso di inibitori di pompa protonica [PPI]: uno studio su JAMA

[Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors
Adam Jacob Schoenfeld, MD (1); Deborah Grady, MD, MPH (1),(2).
February 2016]

(1)University of California, San Francisco, San Francisco

(2)San Francisco VA Medical Center, Medicine, San Francisco, California

«In un recente articolo pubblicato su **JAMA Internal Medicine** alcuni ricercatori statunitensi riportano i dati sugli effetti negativi dell'uso, spesso eccessivo, degli inibitori di pompa protonica, largamente impiegati negli USA (ma anche in Italia, come rilevano i dati OsMed) per il trattamento della dispepsia e per la prevenzione del sanguinamento gastrointestinale nei pazienti cui è prescritta una terapia antiaggregante.

Gli studiosi, sulla scia di precedenti analisi effettuate già a partire dal 2010 nell'ambito degli approfondimenti "*Less is More*" della rivista scientifica, hanno condotto una serie di revisioni sistematiche portando ulteriori elementi a supporto della **tesi di una sovra-prescrizione dei PPI, nella convinzione errata che tali medicinali comportino scarsi effetti collaterali.**

In realtà, molteplici studi osservazionali di alta qualità hanno documentato probabili nessi causali con l'uso di PPI e reazioni avverse, fra cui:

- _ aumento di malattie renali acute e croniche;
- _ fratture;
- _ ipomagnesemia,
- _ infezioni da *Clostridium Difficile*,
- _ polmonite;
- _ rischio cardiovascolare.

E' quindi importante - concludono gli autori - **prestare molta attenzione nella prescrizione di PPI nei pazienti ad alto rischio per una di queste condizioni.**

In tutti i pazienti e specialmente in quelli che utilizzano dosi elevate di inibitori di pompa devono essere monitorati i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgere di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

In generale, si raccomanda di discutere sempre con il proprio medico potenziali rischi e benefici del trattamento e la possibilità di ricorrere ad alternative terapeutiche valide, insieme a modifiche dello stile di vita.»