

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Nuovi seri rischi da inibitori della pompa protonica

Domanda Gli inibitori di pompa protonica (IPP) si credevano sicuri, e il loro uso è cresciuto a dismisura. Ma sono emersi seri effetti avversi: polmoniti, diarree/infezioni intestinali, problemi neuropsichiatrici, fratture, dipendenza, interazioni anche gravi con vitamine, minerali, molti farmaci. C'è anche altro?

Scheda 108

Premessa. Queste schede hanno già messo in discussione la sicurezza degli IPP¹: ai classici rischi (problemi gastrointestinali, mal di testa, polmoniti, diarree da germi patogeni, possibili gastriti atrofiche e tumori neuroendocrini) vanno aggiunti rischi neuropsichiatrici, interazioni con farmaci cardiovascolari (CV), fratture, dipendenza. Ora emergono nuovi importanti rischi.

Mi farà aiutare dal medico a interrompere gli IPP.



IPP e infarto cardiaco nella popolazione generale²

La maggior parte degli IPP riduce l'attivazione del farmaco antiplastrinico^a clopidogrel in pazienti con infarti/malattie coronariche, e si pensava che ciò fosse alla base di danni cardiaci. Questo problema pare superato². Ma altre ricerche hanno riscontrato danni con IPP anche in pazienti ad alto rischio CV che assumevano antiplastrinici che non richiedono l'attivazione di clopidogrel², compreso l'acido acetilsalicilico a bassa dose (*aspirinetta* o ASA). Altri farmaci che riducono l'acidità dello stomaco, come ranitidina, non hanno effetti CV, dunque il **danno sembra specifico degli IPP**, e non riguarderebbe solo i cardiopatici. Per verificarlo, da ~3 milioni di cartelle cliniche si sono identificati 70.000 pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): in parte trattati con IPP, in parte con ranitidina (o simili). Per ognuno di questi pazienti si sono selezionati dalla popolazione generale cinque soggetti di controllo il più simili possibile, ma che non prendevano IPP. Gli **IPP** sono risultati associati con un aumento di **infarti cardiaci** (nell'insieme **+16%**), anche in chi non usava antiplastrinici (Tab. 1). Il rischio in proporzione era maggiore per individui con 55 anni o meno, tra cui l'infarto è più raro.

In un altro gruppo di pazienti con arteriosclerosi agli arti seguiti per oltre 5 anni **con IPP c'è stato il doppio di morti CV**, mentre con ranitidina nessun aumento.

Discussione e interpretazione. Gli infarti



Tab. 1 – L'uso di IPP si associa con il rischio d'infarto cardiaco in modo indipendente da età e uso di clopidogrel³

Farmaco antiacido	Rischio d'infarto
Ranitidina (o simili)	-7%*
Pantoprazolo	+34%
Omeprazolo	+26%
Lansoprazolo	+24%
Rabeprazolo	+12%*
Esomeprazolo	+8%*
IPP ed età 55 anni o meno (in due set di dati indipendenti)	+25% +40%

* Differenze che non arrivano alla significatività statistica

sono aumentati anche in popolazioni diverse da quelle ad alto rischio di anziani e cardiopatici esaminate in precedenza. La ranitidina, che pure blocca l'acidità gastrica, non aumenta il rischio d'infarto: ciò fa pensare a un meccanismo diverso, specifico degli IPP. Il database che copre la popolazione di Taiwan ha confermato il rischio², ancor più evidente nei più giovani, ma ha calcolato che per avere 1 infarto in più bisogna trattare con IPP 4.350 pazienti, affrettandosi dunque a concludere che "il beneficio degli IPP è ben maggiore del loro rischio CV".

[Non si concorda con tanto ottimismo, perché a Taiwan gli infartuati assumevano IPP in media solo **da 50 giorni**. Da noi non è raro osservare pazienti che li assumono anche 100 volte di più, cioè **per 13-14 anni**. In tal caso, se il rischio crescesse in modo lineare, ci sarebbe **1 infarto in più ogni 44 assuntori cronici**].

IPP e sanguinamenti intestinali in profilassi con ASA²

ASA a bassa dose è molto usata in prevenzione CV ma aumenta i sanguinamenti, e l'abbinamento con IPP riduce con efficacia quelli del tratto gastrointestinale (GI) superiore. Le lesioni da ASA dei tratti successivi dell'intestino erano 4 volte più rare nel 1996, ma nel 2005 sono salite in rapporto

Risposta Sì, purtroppo. Nuove ricerche hanno evidenziato un piccolo ma significativo eccesso di infarti cardiaci, e un paradossale aumento di sanguinamenti intestinali in chi prende *aspirinetta* per profilassi cardiovascolare e usa IPP come *gastroprotezione*. E c'è chi sospetta rischi ulteriori.

1:1,4 con quelle del tratto GI superiore², e si è ipotizzato che gli IPP accentuino il danno intestinale, alterandone la flora microbica.

Una ricerca² su anziani sottoposti ad angiografia coronarica e curati con ASA ha valutato i sanguinamenti GI nei 3 anni successivi. Quelli del **tratto GI superiore** sono **diminuiti di quasi 4 volte** sia con IPP sia con ranitidina, ma i **sanguinamenti intestinali sono aumentati: di quasi 2 volte con ranitidina, di 6,5 volte con IPP**. Il paradosso (non avere meno sanguinamenti intestinali, ma di più), riscontrato anche in altre ricerche², pare dovuto alla maggior potenza degli IPP nel sopprimere l'acidità gastrica, cui segue una **sovra crescita batterica intestinale**² con colonizzazione delle lesioni che ASA comunque produce. Per ulteriore paradosso, l'effetto pare peggiore con **ASA rivestita**² per evitare il contatto con la mucosa gastrica, che si dissolve nell'intestino raggiungendo quella mucosa in maggior concentrazione.

IPP e deficienze vitaminiche e minerali; interferenze con farmaci

Una revisione² chiarisce che l'uso cronico di IPP può produrre **deficienze** anche serie di **vit. B₁₂** (non con ranitidina), **vit. C**, **calcio**, **ferro**, **magnesio**, con problemi multipli di salute. Secondo un'altra revisione² le **interferenze degli IPP con comunissime terapie** sono risultate frequenti e potenzialmente serie.

O ancora², gli IPP a lungo termine si associano a una tendenza all'**atrofia o ad alterazioni precancerose dello stomaco**. C'è anche **maggior formazione di nitrati** (e di N-nitroso composti cancerogeni) in stomaci senza acidità e con meno vit. C².

Commento. Quanto richiamato in premessa era già motivo sufficiente per ridurre in modo deciso il ricorso a IPP:

- nell'MRGE, puntando a **modificare lo stile di vita**³, a **togliere/sostituire farmaci gastrolesivi**³, e su terapie **a scalini in salita** progressivi: un semplice **antiacido** o **alginato** al bisogno, se non basta **ranitidina**, se non basta ancora **rabeprazolo^b a bassa dose**, ... spesso sufficiente pochi giorni a settimana^c
- per **farmaci antinfiammatori (FANS)**, evitandone l'uso cronico, preferendo prodotti a uso locale per mano/polso/ginocchio² o misure non farmacologiche
- per la profilassi con **ASA**, **rivalutando** caso per caso **il bilancio complessivo rischi-benefici dell'eventuale gastroprotezione** con IPP.

Le nuove informazioni sui rischi degli IPP impongono di accelerare il disinvestimento da questi farmaci, e di **rivederne la disponibilità come prodotti da banco**.

"Ora so cosa fare per il reflusso!"



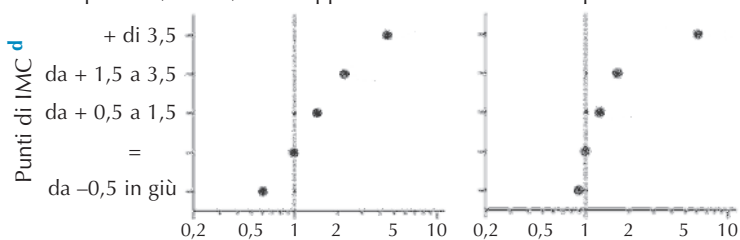
Appendice – La ricerca HUNT⁴

Dati preliminari di HUNT, che ha seguito dal 1984 la popolazione dai 20 anni di una Contea norvegese, erano già presenti in altra scheda³; oggi abbiamo risultati più solidi⁴.

Su ~30.000 partecipanti, chi non aveva **sintomi da reflusso GE** in partenza e lamentava sintomi importanti all'ultimo follow-up è stato confrontato con chi è rimasto libero da sintomi. I sintomi sono aumentati dell'1% ogni anno d'età, mentre un miglior livello educativo è risultato protettivo (-31%).

I fattori di rischio più potenti sono stati il **fumo (+37%** di sintomi) e soprattutto l'**aumento di peso**, in modo indipendente dal peso di partenza. Il 20% dei soggetti confrontati è riuscito a **perdere peso** (almeno -0,5 di IMC^d), e ciò ha molto migliorato i sintomi da reflusso, soprattutto in chi era sovrappeso (**miglioramento del 40%**) od obeso (-50%, cioè **sintomi dimezzati**). Invece l'aumento di peso è associato in modo forte e progressivo all'**aumento dei sintomi**, fino a **5 volte per +3,5 di IMC** (Figura), ed è il maggior fattore di rischio a livello di popolazione. Evitando aumenti di peso si eviterebbe la maggior parte dei casi di reflusso.

Per chi partiva (linea 1): sovrappeso



... ecco la modifica dei sintomi da reflusso cambiando peso negli anni

Chi è sovrappeso od obeso moltiplica il rischio se usa anche **terapia ormonale sostitutiva** in menopausa⁵.

Dott. Alberto Donzelli, Direttore Area EdAp – ASL Milano

1. Donzelli A. *Pillola ES* 59-60/2010.
2. Per i riferimenti bibliografici v. *Pillola BPC* 122/15.
3. *Pillole di ES* 18/2006 e 108/2015. E Appendice su ricerca HUNT.
4. Hallan A. Risk factors ... GE reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: HUNT. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:393.
5. Nilsson M et al. Obesity and estrogens as risk factors for GE reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66.

(a) Farmaci di questo tipo (*aspirinetta*, ticagrelor...) ostacolano l'aggregazione delle piastrine del sangue, riducendo così la formazione di trombi ed emboli.

(b) Gli IPP hanno pari efficacia, e **rabeprazolo** ora costa meno.

(c) Le strategie **in salita** hanno battuto quelle **in discesa** (che iniziano con dosi alte di IPP, da ridurre via via) in un confronto diretto², ma molti specialisti continuano a raccomandare le seconde, che **fanno usare molti più IPP**, e da cui è **più arduo liberarsi**, per il lungo **rimbalzo acido** alla sospensione che fa tornare molti agli IPP.

(d) L'IMC o indice di massa corporea "normale" arriva fino a 24,9; da 25 inizia il sovrappeso, da 30 l'obesità. Un adulto può calcolare l'IMC dividendo due volte il proprio peso in kg per la statura in metri. Ad es. una donna di kg 80 e m 1,65 ha un IMC = 80 : 1,65 : 1,65 = 29,38. Se ha sintomi da reflusso, li **ridurrebbe del 40% perdendo 2 kg**. Ma con **10 kg in più peggiorerebbe di 5 volte!**

Diritti in Salute

Conoscere i propri diritti fa bene alla salute
Spesa finanziata dal Ministero dello Sviluppo Economico ai sensi del Decreto 6 agosto 2015

DIRITTI IN SALUTE

ALTROCONSUMO
Il tuo punto di forza

ACU
Associazione Consumatori e Utenti
Organizzazione senza scopi di lucro