



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

Gastroprotezione con inibitori di pompa protonica in ospedale: oltre all'(ab)uso, anche eventi avversi?

In-hospital gastric protection with proton pump inhibitors: adverse effects beyond (over)utilization?

Paolo Montanari*

UOC Medicina Interna (Direttore: dott.ssa V. Manicardi), Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE)

Ricevuto il 4 agosto 2009; accettato il 10 settembre 2009
disponibile online il 13 febbraio 2010

KEYWORDS

Proton pump inhibitors (PPIs);
Advers effects;
Clopidogrel.

Summary

Background: Proton pump inhibitors (PPIs) have provided important benefits in the management of gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcer disease and in the prevention of non steroidal antiinflammatory drugs and aspirin-related ulcer complications. PPIs are also the most commonly used medications for stress ulcer prophylaxis, despite little evidence to support their use in non-intensive care unit.

Discussion: Considering the widespread use of PPIs, these agents' overall safety profile is unquestionable. However, there is growing evidence that PPIs use may be associated with an increased risk of enteric infections, pneumonia, hip fractures, vitamin B12 deficiency. Overall, until now, none of these adverse effects have discouraged the PPIs treatment. Recently attention has been placed on a more important potential adverse effect of PPIs, their interaction with clopidogrel to which they are associated for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding. Preliminary results of laboratory tests suggest that omeprazole reduces clopidogrel's antiplatelet effect. The interaction seems to involve the competitive inhibition of the CYP2C19 isoenzyme. The effect appears to be clinically important, as some retrospective studies have shown an increase in adverse cardiovascular outcomes when PPIs and clopidogrel are used concomitantly. Some studies indicate that pantoprazole and esomeprazole are not associated with impaired response to clopidogrel. However, the available data for PPIs other than omeprazole do not allow definitive conclusions to be drawn about whether is a class effect.

Conclusions: Specifically designed and randomized clinical studies are needed to define the interaction between PPIs and clopidogrel. Moreover, alternative treatment strategies with histamine-2 receptor antagonists that are not dependent on cytochrome p450 2C19 should be tested in future studies.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: UOC Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", via Barilla 16 - 42027 Montecchio Emilia (RE).
E-mail: Paolo.Montanari@ausl.re.it (P. Montanari).

Introduzione

Dopo l'introduzione in commercio, nel 1988, del primo inibitore di pompa protonica (Proton Pump Inhibitors, PPI), l'omeprazolo, anche i successivi, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo, si sono dimostrati più efficaci degli antagonisti del recettore antistamina-2 (antiH2) nel trattamento della malattia peptica gastroesofagea e nella profilassi del danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e acido acetilsalicilico (ASA) a dosi antiaggreganti, risultando meglio tollerati del misoprostolo e più efficaci della ranitidina [1].

In ambito ospedaliero i PPI sono spesso impiegati, sia nelle terapie intensive sia in setting non intensivi, per la profilassi delle ulcere da stress. Su questo argomento, le più esaustive linee guida rimangono quelle dell'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) pubblicate nel 1999 [2]. Tali linee guida stabiliscono che la profilassi dell'ulcera da stress è raccomandata per i pazienti ricoverati in terapia intensiva con insufficienza respiratoria in ventilazione meccanica per più di 48 ore, coagulopatie non farmacologiche, anamnesi di ulcera peptica nell'anno precedente il ricovero, trapianti d'organo, traumatismo cranico o del midollo spinale, ustioni che interessino più del 35% della superficie corporea. È inoltre raccomandata se sussistono almeno due delle seguenti condizioni: sepsi, impiego di alte dosi di corticosteroidi (più di 250 mg di idrocortisone/die), permanenza in terapia intensiva per più di una settimana, sanguinamento occulto da 6 o più giorni.

Nonostante la mancanza di evidenza che ne supporti l'uso per altre indicazioni, numerosi studi hanno rilevato che dal 20 al 65% dei pazienti vengono trattati per la profilassi dell'ulcera da stress in reparti non intensivi, sia medici sia chirurgici, senza appropriata indicazione [3–5]. I farmaci impiegati sono principalmente i PPI. Inoltre, è stato dimostrato che circa la metà di questi pazienti, che sono stati trattati impropriamente per la profilassi delle ulcere da stress, vengono poi dimessi con l'indicazione a mantenere la terapia con PPI [3,4,6], con relativo costo economico significativo.

Uno studio di coorte, retrospettivo, su 1.769 pazienti consecutivi, ha stimato in circa 112.000 dollari l'anno il costo della profilassi inappropriata per le ulcere da stress in un singolo ospedale universitario del Michigan [3]. Questo solo dato permette di comprendere l'entità del costo economico connesso all'inappropriato impiego dei PPI.

L'altro vasto impiego dei PPI riguarda la profilassi del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante (75-325 mg/die). L'indicazione alla profilassi primaria con PPI in questi pazienti andrebbe valutata in base alla presenza di fattori rischio rappresentati da: pregresse emorragie digestive o storia di ulcera peptica con mancata eradicazione di *Helicobacter pylori*; concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; età avanzata [1].

La probabilità di un sanguinamento gastrointestinale clinicamente rilevante da ASA a dosaggio antiaggregante non è particolarmente elevata in pazienti non ad alto rischio (1 emorragia ogni 800 pazienti/anno), pertanto una gastroprotezione farmacologica generalizzata non sarebbe giustificata [1,7]. Tuttavia, il punto critico riguarda il fattore età. Secondo le principali linee guida, l'età > 65 anni può essere considerata, di per sé, un fattore di rischio e giustificare

l'impiego della gastroprotezione [1]. Questo è verosimilmente il motivo che ha portato a un esteso utilizzo dei PPI in tale ambito, con periodi di trattamento molto lunghi, di vari anni.

L'uso dei PPI è stato favorito anche da un profilo di sicurezza molto elevato, tanto da renderli tra i farmaci più prescritti nel mondo. Tuttavia, emergenti evidenze indicano che la terapia con PPI, in particolare per somministrazioni di lungo termine e/o ad alte dosi, possa associarsi a diversi potenziali effetti avversi: infezioni intestinali, polmoniti batteriche, interferenze con l'assorbimento di sostanze quali calcio e vitamina B12 [8,9].

Potenziati effetti indesiderati del trattamento con PPI

Infezioni intestinali

Il presupposto biologico che giustificherebbe un aumento di infezioni batteriche intestinali in pazienti che assumono PPI si fonda sul concetto che l'acidità gastrica è importante nell'eliminare batteri ingeriti nel tratto digerente. Di conseguenza, una riduzione dell'acidità gastrica indotta da tali farmaci potrebbe favorire un aumento della carica batterica patogena. Gli studi clinici hanno dato esito a risultati contrastanti.

È di recente pubblicazione una review sistematica di Leonard et al. [10] che ha analizzato dati provenienti da 52 lavori, di cui 27 eligibili. Per quanto riguarda le infezioni enteriche non da *Clostridium difficile* (CD), quattro studi hanno valutato la terapia con soli PPI [11–14] su un totale di 10.430 pazienti. È risultata una significativa eterogeneità tra i quattro studi ($p = 0,004$). Comunque, l'impiego di PPI ha conferito un aumento del rischio di infezioni enteriche con un Odds Ratio (OR) di 3,33 (IC 95% 1,84-6,02) e ciascuno di questi studi ha mostrato, singolarmente, una significativa associazione tra PPI e infezioni enteriche batteriche. Purtroppo, non si è potuta eseguire un'analisi per sottogruppi riguardo a dose e durata della soppressione acida gastrica. L'OR associato all'uso dei soli PPI è risultato maggiore di quello associato all'impiego dei soli antiH2 (OR 2,03; IC 95% 1,05-3,92).

I dati riguardanti la colite da CD e l'uso di PPI (11 articoli, circa 127.000 pazienti) sembrano simili anche se l'associazione è risultata meno forte rispetto alle altre infezioni enteriche, con un OR cumulativo di 2,05 (IC 95% 1,47-2,85) [10]. La motivazione della minore associazione con l'infezione da CD potrebbe ricondursi al fatto che si tratta di un organismo che si forma da spore relativamente acido-resistenti e, quindi, meno condizionate dalla riduzione del pH gastrico.

In conclusione, i dati disponibili in letteratura supportano un'associazione, anche se modesta, tra la soppressione acida gastrica e le infezioni batteriche intestinali. Occorrono, tuttavia, studi adeguati che approfondiscano le correlazioni tra dose e durata del trattamento con PPI e infezioni batteriche.

Infezioni polmonari

Le basi biologiche che supportano una correlazione tra impiego di PPI e infezioni respiratorie sono analoghe a quelle relative alle infezioni intestinali. In teoria, virus e batteri ingeriti possono colonizzare più rapidamente lo stomaco se il

pH è > 4 e ciò può poi associarsi al reflusso nel cavo orale e alla successiva aspirazione nelle vie aeree.

Anche per questa problematica i risultati sono discordanti. Due vasti studi supportano l'evidenza di associazione tra uso di PPI e polmoniti acquisite in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP). Si tratta di uno studio ricavato da un database territoriale olandese, prospettico di coorte, integrato da un'analisi caso-controllo su oltre 360.000 pazienti [15] e di un altro grande studio caso-controllo danese [16]. Dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti, quali comorbidità, terapie immunosoppressive e terapie antibiotiche, l'uso di PPI è risultato associato a un aumento di CAP con un OR di 1,73 (IC 95% 1,33-2,25) per il primo studio e di 1,5 (IC 95% 1,3-1,7) nel secondo. Il limite maggiore dei due studi è la mancata evidenza che la presenza di reflusso gastroesofageo (*Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD), possibile motivo della terapia con PPI, possa essere di per sé una causa indipendente di polmonite.

Uno studio più recente, caso-controllo, con analisi di un database della Medicina Generale inglese, ma pubblicato in forma di abstract, ha registrato soltanto una debole correlazione tra CAP e impiego di PPI nei 30 giorni precedenti con un OR di 1,1 (IC 95% 1,0-1,2) [17].

Vi sono minori informazioni sulle polmoniti intraospedaliere (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP). Fino a poco tempo fa erano disponibili due piccoli studi che non avevano dimostrato una significativa associazione tra farmaci antiacidi e HAP [18,19]. È invece di recentissima pubblicazione uno studio prospettico di coorte condotto nell'area di Boston [20]. È stata valutata l'incidenza di HAP e la sua correlazione con l'uso di PPI o antiH2 in pazienti ricoverati per più di 3 giorni dal 2004 al 2007. Sono stati registrati 2.219 casi di HAP su un totale di 63.878 ricoveri, pari al 3,5%. La terapia con antiacidi era stata praticata al 52% dei ricoverati. I pazienti trattati con acidosoppressione hanno mostrato una maggiore probabilità di contrarre una HAP (4,9% vs 2,0%; OR 1,3; IC 95% 2,3-2,8). Anche dopo un'analisi corretta per effetti confondenti si confermava che la terapia con antiacidi era associata a un rischio del 30% di contrarre una HAP (OR 1,3; IC 95% 1,1-1,4). A un'ulteriore analisi approfondita, l'associazione risultava significativa per i soli PPI e non per gli antiH2.

Malassorbimento del calcio e rischio di fratture ossee

Vi sono dati controversi sul ruolo dell'acidità gastrica nell'assorbimento del calcio. Tuttavia, alcuni studi indicano uno scarso assorbimento del calcio in pazienti con acloridria e anemia perniziosa [21] e altri dimostrano come l'omeprazolo inibisca l'assorbimento del calcio carbonato in donne di età > 65 anni a digiuno [22]. Sulla scorta di tali premesse sono stati condotti tre rilevanti studi per valutare la possibile associazione tra impiego dei PPI e fratture ossee osteoporotiche. I risultati dei tre studi [23–25] sono stati analizzati da Laine [26].

Le conclusioni sono che due studi caso-controllo dimostrano una modesta ma significativa associazione tra PPI e fratture ossee e un terzo studio mostra una modesta-significativa associazione soltanto dopo 7 anni di trattamento continuativo con PPI. Tuttavia, vari elementi – come la ridotta entità del rischio (OR < 2), l'impossibilità di valutare potenziali fattori confondenti (uso di calcio e vitamina D, rischio di cadute ecc.),

la mancanza di un'evidenza sperimentale che documenti il meccanismo d'azione – limitano il giudizio sulla causalità della terapia con PPI nelle fratture ossee.

Malassorbimento della cobalamina

Sono state proposte diverse teorie per collegare l'uso di PPI e il malassorbimento della cobalamina: la ridotta acidità gastrica può ritardare il rilascio di cobalamina dalle proteine assunte con l'alimentazione; l'overgrowth batterico PPI-indotto potrebbe aumentare il consumo batterico di cobalamina intraluminale nel piccolo intestino [27]. Tuttavia, studi di coorte e caso-controllo non hanno mostrato una convincente associazione tra l'assunzione di PPI e il deficit di cobalamina [28–30].

L'uso cronico di PPI potrebbe avere un modesto impatto sull'assorbimento della cobalamina, ma nella maggior parte dei casi questo effetto non ha una rilevanza clinica. Un'eccezione potrebbe essere costituita da una popolazione particolarmente vulnerabile, come gli anziani o i soggetti con dieta particolarmente carente di cobalamina [9].

Clopidogrel e PPI

I potenziali effetti indesiderati del trattamento con PPI analizzati nel paragrafo precedente necessitano di studi prospettici e, comunque, non sembrano aver particolarmente limitato l'impiego dei PPI. Negli ultimi tempi, invece, sta emergendo una problematica, non ancora risolta, ma probabilmente importante, che riguarda il *rapporto PPI-clopidogrel*.

L'aggiunta di clopidogrel all'ASA a dosaggio antiaggregante ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi aterotrombotici nei pazienti ad alto rischio, come quelli con sindrome coronarica acuta o quelli sottoposti a interventi di ripercussione coronarica percutanea [31]. Tuttavia, è noto che vi è un significativo numero di pazienti che rispondono scarsamente all'aggiunta del clopidogrel e, quindi, presentano una sorta di "resistenza al clopidogrel", rimanendo ad alto rischio di ricorrenza di eventi ischemici, compresa la trombosi dello stent [32].

Tra i meccanismi che si ipotizza siano implicati nel ridurre gli effetti antiaggreganti del clopidogrel vi è l'interazione con altri farmaci. In particolare vengono chiamati in causa i PPI. Questi farmaci, infatti, vengono frequentemente impiegati per ridurre il rischio di sanguinamento gastrointestinale, che risulta aumentato nei pazienti che assumono l'associazione ASA-clopidogrel [33]. D'altronde, in un documento di consenso del 2008, stilato dall'*American College of Cardiology*, l'*American College of Gastroenterologists* e l'*American Heart Association*, i PPI vengono raccomandati per la terapia e la profilassi del danno gastrointestinale nei pazienti in doppia antiaggregazione [34].

Il meccanismo che giustificerebbe l'interferenza dei PPI con il clopidogrel sarebbe correlato al metabolismo dell'antiaggregante. Il clopidogrel è un profarmaco che richiede una biotrasformazione epatica per la sua conversione in metabolita attivo. Dopo l'assorbimento intestinale, circa l'85% della dose di clopidogrel viene idrolizzata da parte di esterasi in un metabolita inattivo. Il restante 15% viene convertito nel metabolita attivo attraverso un processo che richiede l'intervento del citocromo p450 (CYP450) in due fasi, in

cui rivestono particolare importanza alcuni suoi isoenzimi quali il CYP3A4 e, soprattutto, il CYP2C19. L'importanza di quest'ultimo isoenzima sembrerebbe avvalorata da uno studio genetico che mostra come la perdita di funzione allelica del CYP2C19 sia associata a una ridotta conversione del clopidogrel nel metabolita attivo, con un ridotto effetto antiaggregante e un incremento di eventi clinici avversi [35].

Farmaci che sono substrato, o addirittura inibitori, del CYP2C19 possono, dunque, essere coinvolti nella mancata conversione del clopidogrel alla forma attiva. I PPI, in effetti, sono metabolizzati dal CYP450, e in particolare, proprio dall'isoenzima 2C19, e possono, quindi, essere chiamati in causa nella riduzione dell'effetto antiaggregante del farmaco.

La prima valutazione farmacodinamica, in vitro, è giunta dallo studio OCLA [36], che ha esaminato la reattività piastrinica media (*Platelet Reactivity Index*, PRI), cui corrisponde una minore antiaggregazione, misurata mediante una metodica validata di VASP-fosforilazione, in pazienti in doppia antiaggregazione per impianto di stent coronarico. 140 pazienti sono stati randomizzati a ricevere omeprazolo 20 mg/die o placebo per 7 giorni. La PRI è risultata simile per entrambi i gruppi all'inizio, prima della terapia con clopidogrel e omeprazolo o placebo. Dopo 7 giorni di terapia con omeprazolo, la PRI risultava del 39,8% nel gruppo placebo e del 51,4% nel gruppo omeprazolo ($p < 0,0001$).

Sono state poi eseguite analisi retrospettive che hanno cercato di focalizzare l'impatto clinico dell'interferenza. Attualmente sono disponibili solo due ampi studi epidemiologici pubblicati per esteso [37,38] e diverse analisi riportate, per ora, in forma di abstract in congressi cardiologici del 2008 e 2009. Una sola analisi retrospettiva dello studio CREDO [39], presentata al congresso dell'*American Heart Association* del 2008, non ha dimostrato differenze negli outcome primari (morte, infarto miocardico, necessità di rivascularizzazione a 28 giorni e a un anno) tra i pazienti che assumevano ASA e clopidogrel con o senza associazione di PPI.

Invece altri due abstract presentati allo stesso congresso [40,41] e un altro presentato al congresso della *Society of Cardiovascular Angiography and Interventions* del 2009 [42] hanno registrato un'incidenza statisticamente significativa di eventi cardiovascolari avversi con percentuali tra il 25 e il 35% nei pazienti che assumevano PPI in associazione alla doppia antiaggregazione rispetto al 17-20% nei pazienti che assumevano il placebo.

Il primo vasto studio epidemiologico pubblicato è un'analisi caso-controllo canadese [37]. Sono stati valutati i dati di circa 13.000 pazienti in trattamento con clopidogrel, di cui il 30% in trattamento anche con PPI a 90 giorni dall'inizio della terapia. È stata rilevata un'associazione significativa di recidiva di infarto miocardico e l'uso dei PPI, pari al 40% (OR 1,40; IC 95% 1,10-1,77).

L'altro studio retrospettivo, di Ho et al. [38], riguarda 8.205 pazienti con sindrome coronarica acuta, in trattamento con clopidogrel dopo la dimissione dall'ospedale, di cui il 64% in trattamento anche con PPI. È stata registrata una significativa maggiore incidenza di morte o riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta nei pazienti in trattamento con clopidogrel + PPI (OR 1,25; IC 95% 1,11-1,41). L'analisi ha verificato anche che la terapia con PPI non era associata a morte o recidiva di sindrome coronarica acuta in pazienti che non assumevano clopidogrel, a supporto dell'ipotesi di un'interazione tra clopidogrel e PPI.

La caratteristica retrospettiva di tutti questi studi pone vari limiti anche alle analisi della problematica in questione, come le precedenti, per fattori confondenti quali comorbidità, età, assunzione di altri farmaci e farmaci da banco non dichiarata dai pazienti, polimorfismi genetici. Un altro fattore rilevante è la mancanza di dati sull'associazione di sanguinamenti gastrointestinali tra i pazienti in terapia con clopidogrel con o senza PPI. Il dato è particolarmente importante perché è noto come il sanguinamento gastrointestinale sia associato a un outcome peggiore sia nel breve che nel lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica acuta [43].

Un ulteriore punto importante è se si tratti di un effetto di classe dei PPI o se vi siano differenze tra i singoli PPI. Sulla base dei dati disponibili dagli studi che hanno approfondito tale aspetto, sembrerebbe che l'omeprazolo sia il PPI che presenta una maggiore interazione con il clopidogrel, mentre il pantoprazolo sia quello con minore interferenza [37]. Un esteso approfondimento su questo specifico argomento è riportato in un lavoro di Norgard et al. pubblicato nel 2009 [44].

La valutazione dei singoli PPI nello studio di Ho e collaboratori [38] conferma un'associazione tra omeprazolo (OR 1,24; IC 95% 1,08-1,41) e rabeprazolo (OR 2,83; IC 95% 1,96-4,09) ed eventi ischemici avversi, mentre non è stato possibile effettuare una corretta valutazione per gli altri PPI a causa del loro impiego limitato.

Uno dei citati abstract [42] conferma ulteriormente l'associazione tra PPI-clopidogrel ed eventi ischemici avversi in un ampio registro di dati relativo a più di 10 milioni di pazienti: circa 17.000 erano in trattamento con clopidogrel e, di questi, il 41% aveva assunto anche un PPI per un anno. Il rischio globale di eventi cardiovascolari maggiori risulta del 51% maggiore nei pazienti che assumevano clopidogrel e PPI. Tale dato include un 70% di incremento del rischio di infarto miocardico acuto o angina instabile, un 48% di aumento di rischio di stroke o attacco ischemico transitorio e un 35% di incremento del rischio di necessità di una rivascularizzazione urgente. Tuttavia questo studio non mostra differenze statisticamente significative tra i vari PPI, quando valutati individualmente, con omeprazolo che correla con un incremento del rischio del 39%, esomeprazolo del 57%, pantoprazolo del 61%, lansoprazolo del 39%.

Tutte le conclusioni dalla serie di analisi presentata risulta prematuro, tuttavia dai dati attualmente disponibili sembra emergere che, in un paziente in trattamento con clopidogrel, sia opportuno evitare l'impiego dell'omeprazolo; l'uso di esomeprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo rimane incerto [44]. Pertanto il pantoprazolo diventerebbe il PPI di scelta nel paziente che necessita dell'associazione. Questo PPI, infatti, pare avere una minore interazione con il metabolismo del clopidogrel [45,46].

Conclusioni

Da quest'analisi dei dati di letteratura emerge come si rendano necessari studi prospettici-randomizzati per la valutazione degli effetti dell'uso concomitante di clopidogrel e PPI. A tale scopo la *Food and Drug Administration*, nel febbraio 2009, ha concordato con le aziende farmaceutiche produttrici del clopidogrel la conduzione di studi con caratteristiche tali da poter rispondere al quesito. Nell'attesa dei risultati

rimane assai incerta la scelta, nel singolo paziente, tra la necessità della profilassi degli eventi emorragici gastrointestinali e il rischio di eventi ischemici favoriti dall'associazione di un PPI al clopidogrel.

Non è escludibile, inoltre, che per tale specifica indicazione possa essere riconsiderato l'impiego degli antiH₂, che non hanno interferenze con il CYP2C19. Nella prevenzione della gastropatia da FANS e ASA, infatti, i farmaci antiH₂ sono stati sostituiti dai PPI in virtù della loro maggiore efficacia nelle ulcere gastriche [7]. Tuttavia, vi sono studi che hanno dimostrato come alcuni antiH₂, quali la famotidina, se somministrati a dosaggi elevati (40 mg x 2/die) risultino efficaci nella prevenzione delle ulcere sia duodenali sia gastriche [47]. È inoltre di recentissima pubblicazione su *Lancet* lo studio FAMOUS [48], in cui si dimostra l'efficacia della famotidina anche a dosaggi di 20 mg x 2/die, confrontata con il placebo, nella prevenzione di ulcere peptiche ed esofagite in pazienti in trattamento con ASA a dosaggio antiaggregante (5,4% vs 32,5%; OR 0,12; IC 95% 0,06-0,23; p < 0,0001). Anche per questa tematica, dunque, si avverte la necessità di studi atti a fornire al medico clinico maggiori strumenti di scelta farmacologica nel paziente in terapia di associazione con ASA e clopidogrel.

In conclusione, la terapia con PPI per la profilassi dell'ulcera da stress è spesso sovrautilizzata. Soprattutto riguardo al setting non intensivo non vi sono dati che supportino tale profilassi. I pazienti, inoltre, vengono anche dimessi con l'indicazione a proseguire i PPI. L'uso più appropriato di tali farmaci nella profilassi dell'ulcera da stress comporterebbe un significativo risparmio economico, senza conseguenze cliniche. Si sente comunque l'esigenza di un aggiornamento delle sole linee guida disponibili, datate 1999 [2].

I PPI vengono anche largamente utilizzati nella profilassi del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante. Per questa indicazione l'impiego risulta a lungo termine e vi sono evidenze che la loro assunzione potrebbe essere associata a un incrementato rischio di infezioni enteriche, polmoniti, sia acquisite in comunità sia ospedaliere, fratture osteoporotiche. Tuttavia, per tutti questi potenziali effetti occorre la conferma da trial clinici adeguati.

Infine, le raccomandazioni sulla prescrizione di PPI in pazienti che assumono l'associazione ASA-clopidogrel, per il maggiore rischio di sanguinamento gastrointestinale, trovano un limite nel potenziale rischio di riduzione di efficacia del clopidogrel da parte dei PPI per un'interferenza con il metabolismo del farmaco. Anche per tale aspetto, particolarmente rilevante nella pratica clinica, si attendono studi specificamente disegnati per fornire maggiori informazioni.

Conflitto di interesse

L'autore dichiara di essere esente da conflitto di interesse.

Bibliografia

- [1] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728–38.
- [2] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(4):347–79.
- [3] Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2200–5.
- [4] Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3118–22.
- [5] Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 2005;50(12):2307–11.
- [6] Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(10):1203–9.
- [7] McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119(8):624–38.
- [8] Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S27–32.
- [9] Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):208–14.
- [10] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2047–56.
- [11] Parkman HP, Urbain JL, Knight LC, Brown KL, Traye DM, Miller MA, et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998;42(2):243–50.
- [12] Claessens AA, Heerdink ER, van Eijk JT, Lamers CB, Leufkens HG. Characteristics of diarrhoea in 10,008 users of lansoprazole in daily practice: which co-factors contribute? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(8):703–8.
- [13] Wilton LV, Key C, Shakir SA. The pharmacovigilance of pantoprazole: the results of postmarketing surveillance on 11 541 patients in England. *Drug Saf* 2003;26(2):121–32.
- [14] Van De Winkel K, Van den Daele A, Van Gompel A, Van den Ende J. Factors influencing standard pretravel health advice – A study in Belgium. *J Travel Med* 2007;14(5):288–96.
- [15] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955–60.
- [16] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167(9):950–5.
- [17] Sarkar MA, Yang YX. Are proton pump inhibitors (PPIs) associated with an increased risk of community-acquired pneumonia (CAP)? A nested case control study investigating recent PPIs exposure and CAP (abstract) *Am J Gastroenterol* 2007;102(Suppl):S446.
- [18] Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51(57):757–61.
- [19] Mallow S, Rebuck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004;61(5):452–8.
- [20] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301(20):2120–8.
- [21] Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313(2):70–3.
- [22] O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118(7):778–81.

- [23] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947–53.
- [24] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79(2):76–83.
- [25] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179(4):319–26.
- [26] Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S21–6.
- [27] Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(1):29–33.
- [28] Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(4):288–92.
- [29] Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57(4):422–8.
- [30] Force RW, Meeker AD, Cady PS, Culbertson VL, Force WS, Kelley CM. Ambulatory care increased vitamin B12 requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37(4):490–3.
- [31] Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, Jacobs AK, Kern MJ, Kings SB, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113(7):e166–286.
- [32] Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jemenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(16):1541–7.
- [33] Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al., Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39(6):1740–5.
- [34] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502–17.
- [35] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brand JD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(4):354–62.
- [36] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Legal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256–60.
- [37] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713–8.
- [38] Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937–44.
- [39] Dunn S, Macaulay T, Brennan T, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008;118:S815.
- [40] Aubert R, Epstein R, Teagarden J. Proton pump inhibitors effect of clopidogrel effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study (abstract 3998). *Circulation* 2008;118:S815.
- [41] Ho P, Maddox T, Wang L, et al. Proton pump inhibitors may attenuate the benefits of clopidogrel among ACS patients (abstract 6241). *Circulation* 2008;118:S1165.
- [42] Medco MediaRoom. New study: a common class of GI medications reduce protection against heart attack in patients taking widely prescribed cardiovascular drug. <http://medco.mediaroom.com//index.php?s=43&item=352> (accessed May 2009).
- [43] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114(8):774–82.
- [44] Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43(7):1266–74.
- [45] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32(8):821–7.
- [46] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157(1):148.e1–5.
- [47] Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannel AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334(22):1435–9.
- [48] Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9684):119–25.