

## INIBITORI DI POMPA PROTONICA E RISCHIO DI FRATTURA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Gli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) sono farmaci estremamente efficaci nel ridurre la secrezione acida gastrica e rappresentano la classe attualmente più utilizzata per la prevenzione e il trattamento di patologie del tratto digestivo superiore, quali ulcera peptica, malattia da reflusso gastro-esofageo e sindrome di Zollinger-Ellison.

Diversi studi osservazionali hanno evidenziato un'**associazione tra utilizzo di PPI e aumento del rischio di frattura**. In particolare, due recenti metanalisi (rispettivamente 12 e 11 studi osservazionali) hanno entrambe dimostrato un modesto incremento del rischio di frattura **femorale, vertebrale e in tutti i siti** (con un rischio relativo compreso tra 1.16 e 1.56, a seconda del sito di frattura considerato) tra gli utilizzatori di PPI rispetto ai non utilizzatori. Tale rischio è risultato invece assente nei consumatori di farmaci alternativi ai PPI per la riduzione della secrezione acida gastrica, quali gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina.

Alcuni studi suggeriscono che la riduzione dell'acidità gastrica indotta dai PPI determinerebbe un effetto negativo sull'assorbimento intestinale del calcio. Altri, invece, propongono come meccanismo un aumentato riassorbimento osseo indotto da una condizione di iperplasia delle ghiandole paratiroidi secondaria all'ipergastrinemia. Infine, è stato anche ipotizzato che i PPI possano direttamente interferire con il processo di rimodellamento osseo, mediante un effetto inibitorio sulla pompa protonica di membrana degli osteoclasti, meccanismo finora dimostrato solo in studi su animale. A oggi, tuttavia, gli esatti meccanismi non sono noti e la maggior parte degli studi epidemiologici presenti in letteratura non ha dimostrato un'associazione significativa tra utilizzo di PPI e riduzione della densità minerale ossea.

Inoltre, nonostante i risultati degli studi inseriti nelle metanalisi siano stati ottenuti dopo correzione per una serie di fattori disponibili influenzanti il rischio di frattura, la natura osservazionale di tali studi li rende inevitabilmente soggetti a possibili fattori confondenti non noti, rendendo quindi difficile determinare la reale rilevanza clinica dei risultati ottenuti.

Quindi, basandosi sull'eterogeneità dei dati disponibili, non è ancora definitivamente chiaro se siano direttamente i PPI i responsabili di questo maggiore rischio di frattura; non può essere escluso il ruolo di possibili fattori confondenti sconosciuti in questa associazione riscontrata negli studi epidemiologici.

La *Food and Drug Administration* ha comunque deciso nel 2010 di emanare un comunicato circa il possibile maggior rischio di fratture da fragilità associato all'uso di PPI, proponendo l'inclusione di questo rischio nelle informazioni di sicurezza di tali farmaci. Nel 2011, tuttavia, sulla base della revisione dei dati fino a quel momento disponibili, è stato specificato che non sussiste incremento del rischio in caso di terapia a breve termine con PPI a basso dosaggio, ma solo in caso di terapia con PPI ad alte dosi e/o per una durata non inferiore ad un anno.

In conclusione, **i dati disponibili in letteratura suggeriscono un possibile aumento del rischio di frattura da fragilità associato all'utilizzo dei PPI. Tale rischio sembrerebbe dipendente da dose, durata della terapia o da entrambi questi fattori**. Pur essendo ancora fortemente incerti sia l'entità che il rapporto di causalità di questa associazione tra PPI e rischio di frattura, è comunque **opportuno che la prescrizione dei PPI avvenga con cautela, considerando il rapporto rischio-beneficio del singolo paziente e ad un dosaggio e per un periodo di tempo minimi per essere efficaci**.

### Bibliografia

- Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011, 48: 768-76.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011, 124: 519-26.
- [FDA Drug Safety Communication](#): Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors (accesso il 23/11/2013).