

Bellizzi Marco

Dirigente Farmacista, ASST Valtellina ed Alto Lario

Uso di farmaci soppressori della secrezione acida e rischio di colonizzazione da batteri antibiotico-resistenti: una recente metanalisi ne confermerebbe la correlazione

L'antibiotico resistenza rappresenta un pericolo tangibile per la salute umana. Esistono diverse evidenze che dimostrano come determinati individui possono essere dei 'carrier' di microrganismi multifarmaco-resistenti (*Multi Drug Resistance Organisms*, MDROs). Le cause sono da imputare a diversi fattori di rischio come l'età, le comorbidità, l'utilizzo di farmaci antibiotici e i sempre più frequenti spostamenti in zone diverse ed eterogenee del mondo. Studi recenti hanno focalizzato la loro attenzione sull'utilizzo di farmaci inibitori della secrezione acida, nella fattispecie gli inibitori di pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI), come possibile fattore di rischio aggiuntivo per la colonizzazione da MDROs. La sopracitata categoria di farmaci può alterare la composizione del microbioma intestinale. La corretta produzione di acido gastrico ed un microbioma intestinale sano fungono da fattori protettivi nei confronti di eventuali colonizzazioni del tratto gastrointestinale da parte di batteri patogeni opportunisti. Gli effetti dei farmaci Inibitori di Pompa Protonica sono stati valutati in diversi studi, confermando come l'innalzamento del PH gastrico, unito al rallentamento dello svuotamento gastrico, all'incremento della traslocazione batterica e al decremento della viscosità della mucosa gastrica possono influire negativamente su tali meccanismi difensivi.¹

I farmaci Inibitori di Pompa Protonica (PPI) sono ampiamente prescritti nel nostro paese; i dati dell'ultimo rapporto sull'uso dei farmaci in Italia (OsMed, 2018) evidenziano che, in regime di assistenza convenzionata, tra i primi 30 principi attivi per spesa troviamo il pantoprazolo. In generale, nel 2018, la categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo ha contribuito alla graduatoria dei primi 30 principi attivi in termini di spesa in regime di assistenza convenzionata con 10 molecole, di cui 4 inibitori di pompa protonica; mentre, in termini di consumo, si confermano nelle prime trenta posizioni pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo ed esomeprazolo.²

Diversi studi in ambito europeo hanno confermato un uso improprio dei PPI sia in ambito ospedaliero che in ambito territoriale (medicina generale).^{3,4}

Analizzando la popolazione geriatrica, si evince come le categorie terapeutiche maggiormente prescritte siano quelle dei farmaci per l'apparato cardiovascolare, dei medicinali antimicrobici per uso sistemico e dei medicinali per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (181,8 DDD/1000 ab die) che risultano esser le categorie a maggior impatto sulla spesa convenzionata. Per quanto riguarda la prevalenza d'uso dei farmaci in età geriatrica, i medicinali antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo si collocano al primo posto in assoluto, con una prevalenza d'uso del 47,8% (46,6% negli uomini e 48,7% nelle donne).² In aggiunta a ciò, recenti statistiche condotte oltreoceano, confermano che negli Stati Uniti e nel Canada l'uso dei PPI è di gran lunga più alto nella popolazione anziana (60-79 anni), ventilando l'ipotesi che una percentuale considerevole di

prescrizioni di PPI parrebbe esser inappropriata (a causa di errata indicazione o mancata sospensione della terapia nei tempi indicati dalle linee guida).⁵ In considerazione di ciò, è doveroso citare una metanalisi che ha analizzato la correlazione tra utilizzo di farmaci soppressori della secrezione acida e colonizzazione del tratto gastrointestinale (GI) da parte di MDROs.

Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms. A Systematic Review and Meta-analysis

Willems Roel P.J., van Dijk Karin, Ket Johannes C.F., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E. JAMA Intern Med 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0009

OBIETTIVI

Analizzare la correlazione tra l'utilizzo di farmaci soppressori della secrezione acida ed il rischio di colonizzazione da MDROs.

METODI

Seguendo le Linee Guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* e *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)* sono stati delineati i microrganismi multiresistenti eleggibili per l'inclusione agli studi, le strategie di ricerca, il metodo di raccolta e la scala di valutazione della qualità dei dati.

L'estrapolazione dei dati è stata effettuata da studi clinici e osservazionali, quando era indicata l'associazione tra i farmaci inibitori della secrezione acida e il rischio di colonizzazione MDROs nei pazienti arruolati. Le infezioni del tratto urinario (*Urinary Tract Infections*, UTIs) sono state considerate come un *proxy* della colonizzazione rettale in quanto la maggior parte di esse traggono origine da specie batteriche che colonizzano il tratto intestinale. L'indagine condotta ha escluso gli studi riguardanti le popolazioni con infezioni o colonizzazioni causate da *Clostridium difficile*. La ricerca degli studi da analizzare è stata effettuata a partire dai database di *PubMed*, *Embase*, *the Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics)* e *the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley-Cochrane Library)*.

OUTCOME

L'*outcome* principale si riferisce alla colonizzazione con MDROs della famiglia delle *Enterobacteriaceae* produttrici di *Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL)*, carbapenemasi, o β -lattamasi plasmide-mediate di tipo AmpC. Inoltre, l'indagine ha incluso alcuni studi che hanno messo in luce l'associazione tra UTIs ed MDROs (*Enterobacteriaceae*, MDR-E).

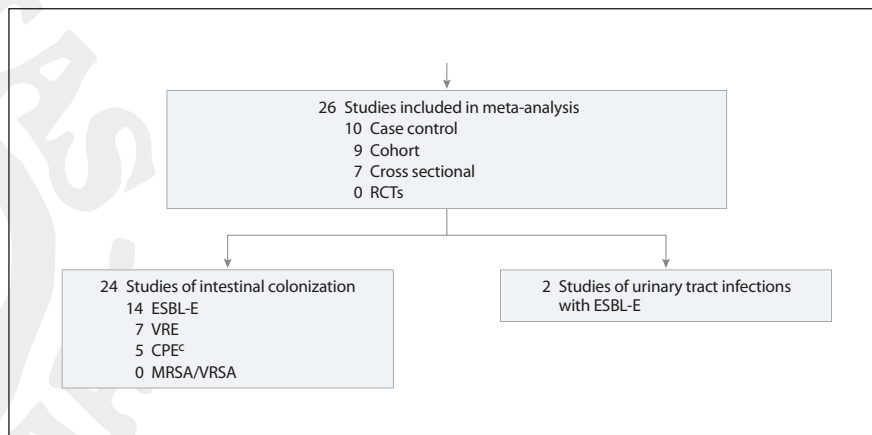
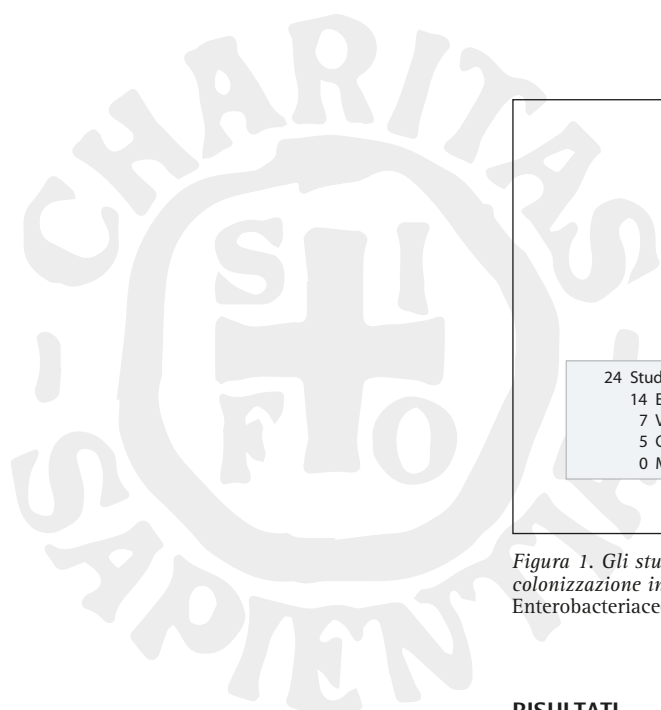


Figura 1. Gli studi eleggibili per l'analisi statistica sono stati 26, di cui 24 riferiti alla colonizzazione intestinale con diverse tipologie di MDROs e 2 riferiti alla UTIs sostenute da Enterobatteriacee ESBL.

RISULTATI

Ventisei studi osservazionali, comprensivi di 29382 pazienti, rispettavano i criteri di selezione. La metanalisi primaria che ne è derivata, la quale ha incluso 12 studi per un totale di 22305 pazienti necessari per calcolare l'OR 'aggiustato', ha mostrato che l'utilizzo di inibitori di secrezione acida aumenta di circa il 75% (OR = 1.74; 95%CI, 1.40-2.16; I² = 68%) la probabilità che i soggetti siano portatori di MDROs del tipo *Enterobatteriacee* o Enterococchi Vancomicina-Resistenti (VRE). Le probabilità erano concordanti con l'analisi aggregata secondaria di tutti i 26 studi (OR = 1,70; IC 95%, 1,44-1,99; I² = 54%). L'eterogeneità è stata parzialmente spiegata dalle variazioni del setting dello studio e dal tipo di soppressione acida.

Figure 2. Forest Plot for the Association of Multidrug-Resistant Microorganism Colonization With Acid Suppression

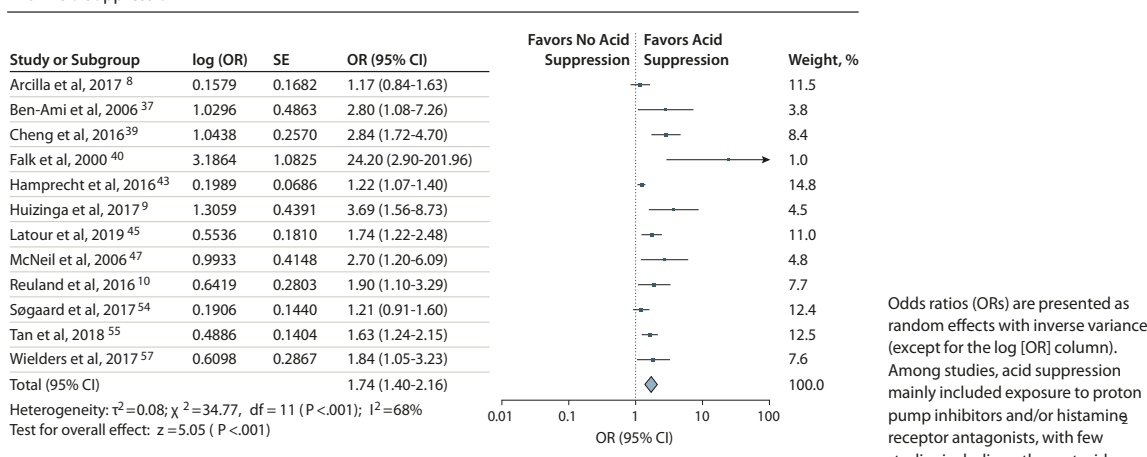


Figura 2. Forest Plot sull'associazione microrganismi multifarmaco-resistenti / riduzione acidità gastrica mediante l'utilizzo di farmaci (PPI, anti-H2)

Figure 3. Subgroup Analysis by Multidrug-Resistant Microorganism Subtype

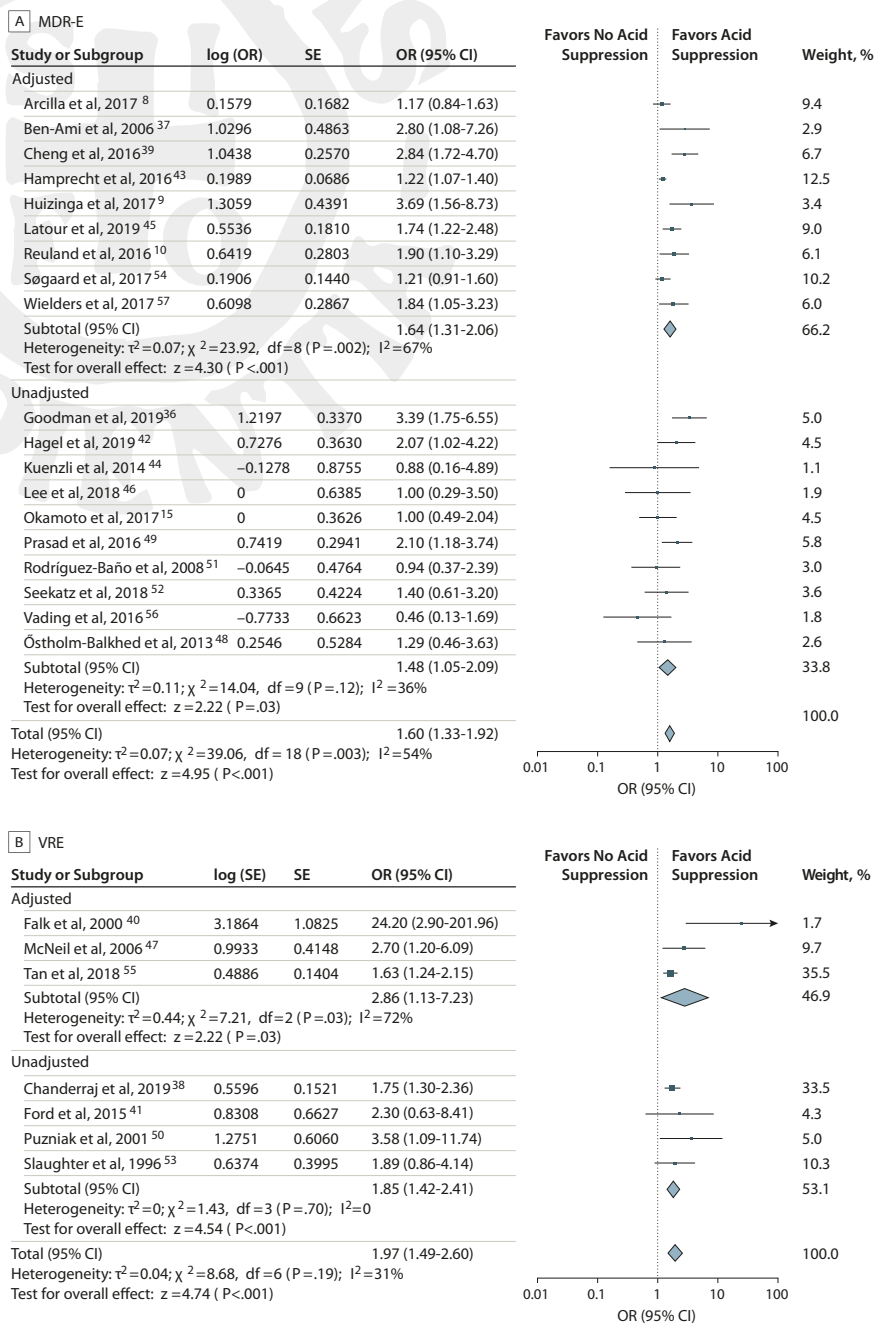
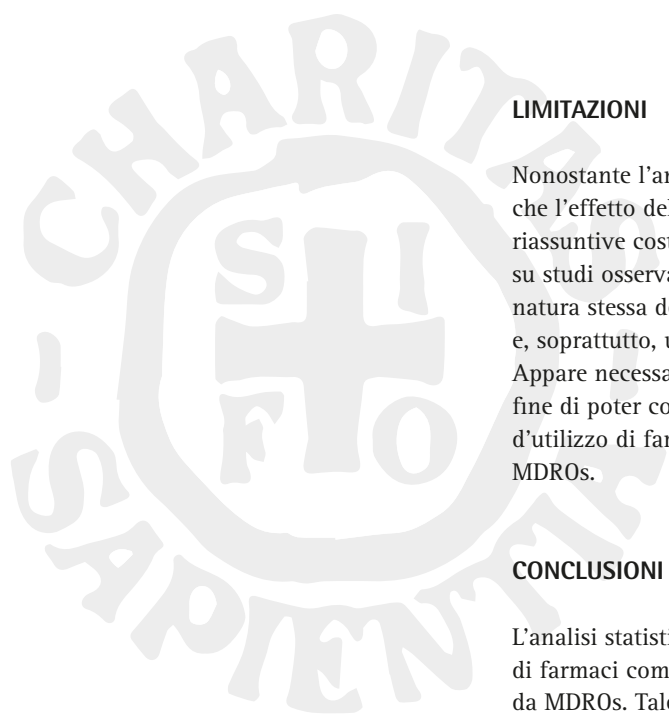


Figura 3. a. Sottogruppo di analisi suddiviso per tipologia di microrganismi multifarmaco-resistenti: Enterobacteriacee Multi-Drug Resistant (MDR-E). b. Sottogruppo di analisi suddiviso per tipologia di microrganismi multifarmaco-resistenti: Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)

La metanalisi è consultabile al seguente indirizzo: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2761273> (data ultima consultazione 24/03/2020).



LIMITAZIONI

Nonostante l'analisi dei dati abbia riguardato studi molto eterogenei, si ritiene che l'effetto dell'eterogeneità sia modesto, date le analisi di sensibilità e le stime riassuntive costanti per tutto il sottogruppo. La metanalisi è basata prevalentemente su studi osservazionali; per questa ragione, presenta inevitabilmente, a causa della natura stessa dello studio, dei fattori di confondimento quali età, sesso, comorbidità e, soprattutto, utilizzo di antibiotici, oltre allo stile di vita dei soggetti esaminati. Appare necessario, dunque, dover intensificare gli studi in questa direzione, al fine di poter confermare l'ipotesi che sostiene la correlazione tra inappropriata d'utilizzo di farmaci inibitori della secrezione acida e colonizzazione intestinale da MDROs.

CONCLUSIONI

L'analisi statistica sui dati raccolti avvalorava la tesi secondo la quale l'utilizzo di farmaci come i PPI sia associato ad un aumentato rischio di colonizzazione da MDROs. Tale correlazione potrebbe essere biologicamente plausibile, ma dovrebbe essere interpretata con cautela ed attenzione, poiché i dati derivanti da studi osservazionali non riescono a provarne con certezza il nesso di causalità. Questo effetto avverso, inoltre, si aggiungerebbe ad altri descritti di recente, come l'aumentato rischio di sviluppare colite da *Clostridium difficile*, gastroenterite batterica ed alcuni tipi di patologie renali. Sebbene lo studio non abbia considerato la stratificazione per fasce d'età, che ne avrebbe permesso una puntuale valutazione anche in ambito geriatrico, si ritiene che sia l'utilizzo di PPI sia la colonizzazione batterica intestinale da parte di MDROs siano molto più frequenti nella popolazione anziana. Si stima che circa il 70% del totale delle prescrizioni di PPI possano basarsi su indicazioni che non apportano chiari benefici; questo, senza dubbio, dovrà spingere la comunità scientifica a promuovere un uso più razionale dei PPI in conformità alle Linee Guida nazionali ed internazionali, con l'obiettivo di intervenire in maniera diretta sull'appropriatezza prescrittiva e d'utilizzo di questa categoria di farmaci (es. rispetto tempi prescrizione, prescrizione solo se necessaria, segnalazione eventi avversi, etc.), cercando di focalizzare l'attenzione delle future ricerche sull'analisi della farmaco-utilizzazione nelle fasce di popolazione che, per loro natura, sono le più fragili (es. anziani, polipatologici).

BIBLIOGRAFIA

1. Dial MS. Proton Pump Inhibitor Use and Enteric Infections. Am J Gastroenterol 2009;104 Suppl 2, S10-6.
2. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgessner J, Rouby F, Dumarcet N, Zureik M, Dray-Spira R. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. European Journal of Clinical Pharmacology 2020;76:449-57.
3. Ali O, Poole R, Okon M, Maunick S, Troy E. Irrational use of proton pump inhibitors in general practice. Irish Journal of Medical Science (1971-) 2019;188:541-4.
4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019. (The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2018. Rome: Italian Medicines Agency, 2019.)
5. Hales CM, Servais J, Martin CB, Kohen D. Prescription Drug Use Among Adults Aged 40-79 in the United States and Canada. NCHS Data Brief, No. 347. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2019.