



## 58° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Torino 27 - 30 novembre 2013

Fusco S.<sup>1,4</sup>, Corica F.<sup>1</sup>, Maggio M.<sup>2</sup>, Ceda G.P.<sup>2</sup>, Pedone C.<sup>3</sup>, Antonelli Incalzi R.<sup>3</sup>, Garasto S.<sup>4</sup>, Zimmo G.<sup>4</sup>, Corsonello A.<sup>4</sup>, Lattanzio F.<sup>5</sup>

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Messina, 2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Parma, 3 UOC di Geriatria Campus Biomedico - Roma, 4 Laboratorio di Farmacoepidemiologia Geriatrica INRCA - Cosenza, 5 Direzione Scientifica INRCA - Ancona



### INIBITORI DI POMPA PROTONICA E DECLINO FUNZIONALE IN PAZIENTI ANZIANI DIMESSI DALL'OSPEDALE

#### Introduzione

La prescrizione degli inibitori della pompa protonica (PPI) è in continua crescita, e la loro efficacia è stata dimostrata nel trattamento nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), nell'ulcera peptica e in tutti quei soggetti che utilizzano farmaci gastrolesivi. Il loro uso è aumentato rapidamente negli ultimi due decenni, soprattutto nelle persone anziane. Infatti i PPI risultano essere al quinto posto tra i farmaci più prescritti negli Stati Uniti nel 2011. Dalla letteratura, però, emerge una crescente preoccupazione per i potenziali rischi associati al loro uso cronico nelle popolazioni anziane. L'associazione tra uso di PPI e aumento del rischio di mortalità è stata osservata in soggetti anziani istituzionalizzati e in pazienti dopo dimissione ospedaliera. Inoltre, l'uso di PPI sembra essere associato con altri outcome negativi in grado di accelerare il declino dello stato funzionale nei pazienti più anziani, come la malnutrizione, le fratture e le infezioni. La possibilità che i PPI possano influenzare lo stato funzionale nei pazienti anziani non è mai stata studiata.

#### Scopo

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare il rapporto tra uso di PPI e perdita di autonomia nelle attività di base della vita quotidiana (ADL) in pazienti anziani dimessi dai reparti di degenza per acuti, valutando la perdita di almeno un punto di ADL dalla dimissione al termine del periodo di follow-up (12 mesi). Sono stati studiati 401 pazienti con un'età media di 79.2±5.5 anni, i quali non erano del tutto autonomi al momento della dimissione dagli undici reparti di degenza esaminati. Il rapporto tra uso di PPI e declino funzionale è stato valutato mediante regressione logistica e successivamente con propensity score matching. E' stata inoltre eseguita un'analisi supplementare aggiungendo 36 pazienti che sono deceduti durante il follow-up assumendo che il decesso corrisponda a perdita completa dell'autosufficienza.

**Tabella 2.** Regressione logistica tra utilizzo di PPI e perdita di almeno 1 ADL durante il periodo di follow-up, prima e dopo propensity score matching.

	Prima del PS matching		Dopo il PS matching	
	OR	95%CI	OR	95%CI
<i>Esclusi i pazienti deceduti durante il follow-up (N=401)</i>				
Prescrizione di PPI alla dimissione	1.75	1.17-2.60	2.44	1.36-4.41
Durata del periodo di assunzione dei PPI				
Non prescritti	1.0		1.0	
<3 mesi	1.80	0.70-4.79	3.71	1.01-13.7
3 mesi o più	5.26	2.02-13.7	11.1	3.01-41.0
Dosaggio dei PPI				
Non prescritti	1.0		1.0	
Basso dosaggio	3.37	1.48-7.70	6.07	1.87-19.6
Alto dosaggio	1.34	0.23-7.73	2.04	0.32-16.8
<i>Inclusi i pazienti deceduti durante il follow-up (N=437)</i>				
Prescrizione di PPI alla dimissione	1.79	1.35-2.40	1.70	1.23-2.40
Durata del periodo di assunzione dei PPI				
Non prescritti	1.0		1.0	
<3 mesi	2.32	1.14-4.65	2.16	1.01-4.61
3 mesi o più	5.28	2.51-11.1	4.68	2.11-10.4
Dosaggio dei PPI				
Non prescritti	1.0		1.0	
Basso dosaggio	2.84	1.53-5.29	2.52	1.27-5.02
Alto dosaggio	5.61	1.98-15.9	5.34	1.83-15.6

corretto per Età - Sesso - Ipoalbuminemia - Declino cognitivo - Numero di ADL perse alla dimissione - Incontinenza - CIRS comorbidity - Malattia cardiovascolare - Scemenpo cardiaco - Pregresso ictus/TIA - Insufficienza renale cronica

Dosaggio PPI	
Basso dosaggio	omeprazolo 10-20 mg/die, pantoprazolo 10-20 mg/die, lansoprazolo 15 mg /die, rabeprazolo 10 mg /die, esomeprazolo 20 mg /die
Alto dosaggio	omeprazolo 40 mg /die, pantoprazolo 40 mg /die lansoprazolo 30 mg / die, rabeprazolo 20 mg /die, esomeprazolo 40 mg /die

#### Risultati

Le caratteristiche generali dei pazienti suddivisi in base alla prescrizione di PPI alla dimissione, sono riportate in **tabella 1**. L'uso di PPI si correlava in maniera statisticamente significativa con il declino funzionale sia prima (OR=1.75; 95%CI=1.17-2.60) che dopo propensity score matching (OR=2.44; 95%CI=1.36-4.41). La durata della terapia con PPI, ma non il dosaggio, era significativamente associata a declino funzionale (**tabella 2**). Includendo i pazienti deceduti, un incremento della probabilità di declino funzionale era rilevabile anche per dosi crescenti di PPI. Altri fattori predittivi di declino funzionale erano l'ipoalbuminemia (OR=3.10, 95%CI=1.36-7.10 e OR=2.81, 95% CI=1.09-7.77 dopo propensity score matching) ed il deterioramento cognitivo (OR=4.08, 95%CI=1.63-10.2 e OR=6.35, 95%CI=1.70-24).

**Tabella 1.** Caratteristiche generali dei pazienti suddivisi in base alla prescrizione di PPI alla dimissione, prima e dopo propensity score matching.

	Prima del PS matching			Dopo il PS matching	
	No PPI N=269	PPI N=132	P	No PPI N=132	P*
Età (anni)	79.1±5.3	79.3±5.9	0.778	79.2±5.4	0.886
Sesso	145 (53.9)	67 (50.8)	0.553	69 (52.3)	0.805
BMI<20 kg/m2	21 (7.8)	10 (7.6)	0.935	9 (6.8)	0.812
Albumina<3.5 g/dl	108 (40.1)	48 (36.4)	0.465	51 (38.6)	0.703
Durata degenza (giorni)	11.2±7.0	10.9±5.1	0.604	11.9±6.8	0.467
Declino cognitivo	101 (37.5)	77 (58.3)	0.001	65 (49.2)	0.139
Depression	107 (39.8)	58 (43.9)	0.426	56 (42.4)	0.804
N. di ADL perse			0.291		0.509
0	231 (85.9)	108 (81.8)		112 (84.8)	
1-4	38 (14.1)	24 (18.2)		20 (15.2)	
Incontinenza	67 (24.9)	40 (30.3)	0.251	33 (25.0)	0.335
Cadute nell'ultimo anno prima del ricovero	74 (27.5)	43 (32.6)	0.294	40 (30.3)	0.691
CIRS	3.3±1.8	4.1±1.9	0.001	3.9±1.7	0.247
Ulcera peptica	1 (0.4)	5 (3.8)	0.008	1 (0.8)	0.100
MRGE	19 (7.1)	16 (12.1)	0.092	16 (12.1)	1.000
Diarrea	1 (0.4)	4 (3.0)	0.024	1 (0.8)	0.176
Infezioni	23 (8.6)	12 (9.1)	0.857	16 (12.1)	0.424
Fratture	2 (0.7)	3 (2.3)	0.195	1 (0.8)	0.314
Malattia cardiovascolare	168 (62.5)	94 (71.2)	0.083	93 (70.5)	0.892
Scemenpo cardiaco	58 (21.6)	30 (22.7)	0.791	39 (29.5)	0.207
Pregresso ictus/TIA	30 (11.2)	14 (10.6)	0.869	20 (15.2)	0.270
BPCO	92 (34.2)	55 (41.7)	0.145	48 (36.4)	0.377
IRC	121 (45.0)	76 (57.6)	0.018	67 (50.8)	0.266
Anemia	83 (30.9)	55 (41.7)	0.032	51 (38.6)	0.616
Antitrombotici	159 (59.1)	106 (80.3)	0.001	105 (79.5)	0.878
Associazione tra antitrombotici e cortisonici	11 (4.1)	8 (6.1)	0.383	9 (6.8)	0.802
FANS	10 (3.7)	4 (3.0)	0.725	4 (3.0)	1.000
N. di farmaci alla dimissione	6.1±2.6	8.3±2.7	0.001	7.9±2.2	0.188

\* Valori di P si riferiscono al confronto tra i 132 pazienti senza prescrizione di PPI ed i 132 pazienti con prescrizione di PPI

#### Conclusioni

Il nostro studio dimostra che l'uso degli inibitori della pompa protonica si associa a declino funzionale in pazienti dimessi da strutture ospedaliere per acuti. La perdita di autonomia valutata in numero di ADL risulta di rilevante importanza nei soggetti anziani, dato che non era stata mai presa in considerazione in studi precedenti in merito agli effetti negativi legati all'utilizzo cronico di PPI. La persistenza di una tale associazione anche dopo propensity score matching e dopo correzione per fattori predittivi già noti nel declino funzionale, così come i risultati ottenuti da analisi di sensibilità con classi di farmaci di controllo, rende la nostra osservazione valida. Diversi meccanismi fisiopatologici possono essere utili per spiegare i nostri risultati. E' noto che i PPI possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e di infezioni, che a loro volta possono peggiorare lo stato funzionale. I PPI possono anche influenzare le performance fisiche, interferendo con lo stato nutrizionale. La terapia a lungo termine dei PPI è associata ad un ridotto assorbimento di calcio, vitamina B12, ferro e magnesio. Infine, recenti studi condotti su modelli sperimentali, hanno dimostrato come i PPI possono oltrepassare la barriera ematoencefalica ed inibire le pompe protoniche vacuolari a livello lisosomiale microgliare, riducendo così la clearance della proteina beta-amiloide con un aumentato rischio di sviluppare demenza. In attesa di nuovi dati sarebbe utile prescrivere i PPI solo quando realmente necessario e monitorare eventuali cambiamenti dello stato funzionale dopo la prescrizione.