



I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012

*Data di pubblicazione
Febbraio 2013*

Inibitori di Pompa Protonica (IPP) e impotenza

I dati della segnalazione

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al 30 giugno 2012, sono presenti 4 segnalazioni di impotenza in corso di terapia con esomeprazolo.

I pazienti, tutti di sesso maschile, di età compresa tra 23 e 53 anni erano in trattamento con esomeprazolo 40 mg die per esofagite da reflusso (3 pazienti) e per ernia iatale (1 paziente). La durata del trattamento era compresa tra 14 e 75 giorni.

La reazione avversa si è manifestata entro 30 giorni dall'inizio della terapia.

In tutti i casi il farmaco è stato sospeso con miglioramento delle condizioni cliniche ed in nessun paziente è stato effettuato il rechallenge.

In un caso è stata riportata tra le condizioni concomitanti una iperprolattinemia di 655 mUI/l (valori di riferimento 80-392).

Nessuno dei pazienti era in trattamento con altri farmaci al momento dell'insorgenza della reazione.

In due casi la reazione si è risolta completamente, mentre nelle rimanenti due segnalazioni l'esito finale non è risultato disponibile.

Altre fonti di informazioni

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) degli inibitori di pompa non riporta impotenza/calò della libido tra i possibili effetti indesiderati, ad eccezione di Lansoprazolo, la cui scheda tecnica comprende l'impotenza tra le reazioni avverse rare.

Il database olandese Lareb contiene 27 segnalazioni di disfunzione erettile/disfunzioni sessuali in corso di terapia con IPP, delle quali 15 con omeprazolo, 5 con esomeprazolo, 3 con pantoprazolo e 2 con rabeprazolo e lansoprazolo.

L'età dei pazienti è compresa tra 31 e 70 anni e più, ma oltre il 60% delle segnalazioni riguarda soggetti tra 41 e 60 anni.

Nel database MHRA sono presenti 99 segnalazioni di disfunzione erettile/disfunzione sessuale con IPP di cui 60 con omeprazolo, 25 con lansoprazolo, 6 con pantoprazolo, 5 con esomeprazolo e 3 con rabeprazolo.

La banca dati Micromedex non riporta impotenza/disfunzioni sessuali tra le reazioni avverse associate all'uso di inibitori della pompa protonica.

Dutertre et al.¹ hanno segnalato il caso di un paziente di 77 anni che ha sviluppato erezioni dolorose notturne senza aumento della libido in corso di terapia con omeprazolo, alla dose di 20mg/die, per esofagite: la reazione è scomparsa alla sospensione del farmaco e si è ripresentata al momento della ripresa della terapia.

Carvajal et al.² hanno riportato tre casi di impotenza, anorgasmia e ginecomastia durante l'uso di omeprazolo.

Lindquist ed Edwards³ hanno descritto 15 casi di impotenza ed altrettanti di ginecomastia associati all'uso di omeprazolo riportati nell'ambito del programma internazionale di monitoraggio dei farmaci dell'OMS.

Al momento della segnalazione, la reazione avversa risultava risolta o migliorata in 7 casi di impotenza ed in 5 casi di ginecomastia, suggerendo, a giudizio degli autori, l'esistenza di una correlazione causale con l'assunzione del farmaco.

Perché accade

Il meccanismo alla base dell'impotenza/disfunzioni sessuali in corso di terapia con IPP non è stato ancora del tutto chiarito.

Rosenshein et al.⁴ hanno ipotizzato che alla base delle disfunzioni sessuali vi sia un'influenza degli inibitori di pompa sui livelli di testosterone.

Gli Autori descrivono il caso di una donna di 42 anni in trattamento con esomeprazolo alla dose di 40mg 2 volte al giorno per il primo mese e di 40 mg/die per i successivi 13 mesi per il trattamento di una malattia da reflusso gastroesofageo. Dopo circa 10 settimane di terapia, la paziente ha manifestato un graduale declino della funzione sessuale. Sono stati effettuati tutti gli esami strumentali e di laboratorio per escludere la presenza di neoplasie o di insufficienza ovarica con esito negativo.

E' stata quindi prescritta una terapia con testosterone 2 mg/die per via orale con immediato miglioramento della funzione sessuale, nuovamente peggiorata alla sospensione dell'ormone. Per tale motivo, il trattamento con testosterone è stato reintrodotta con beneficio fino al termine previsto della terapia con esomeprazolo dopo circa 54 settimane.

Alla definitiva sospensione di entrambi i farmaci le condizioni della paziente si sono mantenute pressoché nella norma.

Nella paziente è stato possibile documentare anche un polimorfismo del CYP2C19, enzima responsabile del metabolismo di esomeprazolo; questa condizione, unitamente all'elevato dosaggio del farmaco, almeno nel primo mese di trattamento, potrebbe averne determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche.

Dal momento che esomeprazolo si comporta da induttore del CYP3A4 responsabile del metabolismo del testosterone, gli Autori hanno ipotizzato che un aumento dei livelli plasmatici di esomeprazolo potrebbe essere alla base del declino della funzione sessuale osservata nella paziente.

Commento

Gli inibitori della pompa protonica rappresentano uno dei gruppi terapeutici a maggiore prescrizione territoriale. Nel 2011 essi hanno prodotto una spesa a livello nazionale di 896,5 milioni di euro, posizionandosi al secondo posto dopo le statine (992 milioni di euro) e prima dei sartani in associazione con diuretici (704,9 milioni di euro). Il consumo di IPP ha raggiunto il valore di 63,3 DDD/1000 ab. die, secondo solo a quello degli ACE inibitori (88,5 DDD/1000 ab. die). Tra i primi trenta principi attivi per spesa compaiono tutti gli IPP in commercio, tranne il rabeprazolo.

In considerazione del loro massiccio uso clinico, in costante espansione, le potenziali interazioni e gli eventi avversi associati al loro uso, anche se non comuni, assumono una rilevanza clinica che andrebbe considerata adeguatamente.⁵

E'opportuno che i medici prescrittori siano informati della possibile comparsa di impotenza/disfunzioni sessuali in corso di terapia con IPP, anche in considerazione della relativa mancanza di documentazione in merito al possibile meccanismo di insorgenza.

Per saperne di più

- 1) Dutertre JP, Soutif D, Jonville AP, Cadenne M, Valat JP, Autret E. Sexual disturbances during omeprazole therapy. Lancet 1991; 338:1022
- 2) Carvajal A, Martin Arias LH. Gynecomastia and sexual disorders after the administration of omeprazole. Am J Gastroenterol. 1995; 90:1028-9.
- 3) Lindquist M, Edwards IR. Endocrine adverse effects of omeprazole. BMJ 1992;305:451-2.
- 4) Rosenshein B, Flockhart DA, Ho H. Induction of testosterone metabolism by esomeprazole in a CYP2C19*2 heterozygote. Am J Med Sci 2004; 327:289-93.
- 5) Osmed. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011