

Omeprazolo – A02BC01

Il mediatore finale della secrezione acida è la cosiddetta pompa protonica, nella membrana delle cellule parietali dello stomaco. Gli inibitori della pompa protonica (IPP) riescono ad inibire la secrezione acida bloccando l'H⁺K⁺ – ATPasi, enzima della membrana cellulare. Disponibile in Italia dal 1990.

Revisioni sistematiche

- Nikfar et al (2002): vedi sopra. L'analisi di 4 studi di coorte che avevano analizzato solo l'esposizione a omeprazolo (Lalkin et al 1998, Kallen 1998, Ruigomez et al 1999, Moretti 2001 comunicazione personale agli autori): 534 gravidanze esposte ad omeprazolo, tra cui 19 difetti congeniti; 2003 controlli, tra cui 77 difetti congeniti (RR=1.1; IC 95%: 0.6-1.9).
- Nielsen et al (1999), PEP Database North Jutland: 38 donne con prescrizioni di IPP nel 1° trimestre (35 a omeprazolo; 3 a lansoprazolo), 13 327 controlli senza prescrizioni di farmaci rimborsabili da 1 mese prima della gravidanza al parto. Prevalenza di difetti congeniti maggiori nei controlli 5.2%, nei 38 esposti a IPP 3 (7.9%) difetti congeniti maggiori (DIV; stenosi pilorica; dotto arterioso + DIA + idronefrosi + agenesia dell'iride), (RR=1.6; IC 95%: 0.5-5.2).

Segnalazioni di casi

- Tsigotis et al (1995): 2 feti con difetti congeniti (1 con piede torto e l'altro anencefalo), da gravidanza GIFT.
- Harper et al (1995): 3 nati sani da una donna che aveva assunto ranitidina nella prima gravidanza al 2° e 3° trimestre, omeprazolo nella seconda gravidanza dalla 11a settimana fino al parto e omeprazolo e cimetidina per tutto il corso della terza gravidanza.
- Rosa (1996): alla FDA sono stati segnalati 11 difetti congeniti in esposti, di cui 4 anencefalie ed 1 idrocefalo.

Studi di coorte senza controlli

- Brunner et al (1998): 9 esposti in varie fasi della gravidanza (3 dal concepimento al parto; 1 dal concepimento alla 8a settimana e dalla 28a settimana al parto; 5 nel 2° e 3° trimestre) senza difetti congeniti, seguiti in follow-up tra i 2 e i 12 anni evidenziando un normale sviluppo.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Kallen (2001), Swedish MBR (1995-1999), ampliamento dello studio del 1998: 994 nati esposti: 863 nel 1° trimestre, 131 nell'ultima parte della gravidanza, 39 esposti per tutta la gravidanza. Sono stati studiati i difetti congeniti, la sopravvivenza neonatale, peso neonatale, l'indice di Apgar. Per tutti i difetti congeniti (OR=0.8; IC 95%: 0.5-1.3), per difetti congeniti del sistema cardiocircolatorio (OR=1.7; IC 95%: 0.5-3.9).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Diav-Citrin et al (2005), ENTIS: 279 nati vivi esposti nel primo trimestre a IPP (193 a omeprazolo, 44 a lansoprazolo, 42 a pantoprazolo), 868 gravidanze di controllo esposte a sostanze notoriamente non teratogene. RR per difetti congeniti in esposti nel primo trimestre a omeprazolo (6/193) = 1.2 (IC 95%: 0.5-2.9), a lansoprazolo (1/44) = 0.9 (IC 95%: 0.1-6.2). Nessun nato con difetti congeniti tra i 42 esposti nel primo trimestre a pantoprazolo.

Studi caso-controllo specifici "annidati" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: Casi=5015 nati con difetti cardiovascolari, tra cui 13 esposti a omeprazolo. nel 1° trimestre, 577 730 controlli tra cui 1663 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 0.9 (IC 95%: 0.6-1.6).

Effetti fetoneonatali: assunto in premedicazione per taglio cesareo senza effetti negativi per i neonati (Moore et al 1989, Rocke et al 1994, Stuart et al 1996).

Scheda tecnica: "Il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di omeprazolo non è escluso, pertanto l'uso in gravidanza è da riservare nei casi di assoluta necessità. L'uso è comunque sconsigliato nel 1° trimestre di gravidanza".

Conclusioni: In caso di avvenuta esposizione ad omeprazolo nel primo trimestre di gravidanza non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerati gli studi disponibili per la singola sostanza e per altre sostanze della classe degli inibitori di pompa

protonica, la mancata segnalazione di effetti teratogeni nel lungo periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

Bibliografia

- Brunner G, Meyer H, Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion* 1998;59:651-654.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-275.
- Harper MA, Mc Veigh JE, Thompson W et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173 :863-864
- Kallen B. Use of omeprazole during pregnancy-no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:63-68.
- Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002;100:414-419.
- Moore J, Flynn RJ, Sampaio M et al. Effect of single-dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989;44:559-562.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Thulstrup et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1085-1089.
- Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1526-1529.
- Rocke DA, Rout CC, Gouws E. Intravenous administration of the proton pump inhibitor omeprazole reduces the risk of acid aspiration at emergency caesarean section. *Anesth Analg* 1994;78:1093-1098.
- Rosa FW. FDA 1996 report, in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Stuart JC, Kan AF, Rowbottom SJ et al. Acid aspiration prophylaxis for emergency caesarean section. *Anaesthesia* 1996;51:415-421.
- Tsirigotis M, Yazdani N, CraftnI. Potential effects of omeprazole in pregnancy. *Hum Reprod* 1995;10:2177-2178.

Aggiornato
03-07-05
conclusioni
Nielsen 1999
Diav citrin 2005