

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Pujal Herranz M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment? Farm Hosp. 2016;40(5):436-446
- Pujal Herranz M. ¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncospecífico ambulatorio? Farm Hosp. 2016;40(5):436-446.



## COMUNICACIÓN BREVE

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment?

## ¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncospecífico ambulatorio?

Meritxell Pujal Herranz

Pharmacy Unit. Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona. Spain.

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the prevalence of proton pump inhibitors (PPIs) prescription, and the level of adequacy of the indication of these drugs in oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

**Method:** An observational descriptive study in oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment. A protocol for the rational use of PPI targeted to oncohematologic patients based on the PPI protocol of our hospital was designed. Patients under active treatment with PPIs were quantified and the appropriateness of their indications evaluated.

**Results:** 111 patients (71 oncologic and 40 hematologic) were included. 56% of all oncologic patients and 63% of all hematologic patients were under active treatment with PPIs. After reviewing the indications for PPI in all patients, 72% of oncologic and 12% of hematologic patients did not present evidence justifying treatment with these drugs.

**Conclusion:** It is important the pharmacist to detect unappropriated prescriptions of PPIs, especially among oncologic patients, and to promote a deprescription of these drugs.

### KEYWORDS

Proton pump inhibitors; Oncologic patients; Inappropriate prescription; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2016;40(5):436-446

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el paciente oncohematológico de dispensación ambulatoria y el grado de adecuación de su indicación.

**Método:** Estudio observacional descriptivo en pacientes oncohematológicos en tratamiento oncospecífico de dispensación ambulatoria. Se elaboró un protocolo dirigido al paciente oncohematológico a partir del protocolo de uso racional de IBP de nuestro hospital. Se cuantificaron los pacientes en tratamiento activo con IBP y se analizó la idoneidad de su indicación.

**Resultados:** Se incluyeron 111 pacientes (71 oncológicos, 40 hematológicos). El 56% de los pacientes oncológicos y el 63% de los hematológicos estaban en tratamiento activo con IBP. Tras revisar las indicaciones de los pacientes con IBP, el 72% de los oncológicos y el 12% de los hematológicos no presentaron una indicación que justificara el tratamiento.

**Conclusiones:** Es importante que el farmacéutico detecte las prescripciones inadecuadas de IBP especialmente entre la población oncológica y sugiera una deprescripción del mismo.

### PALABRAS CLAVE

Inhibidor de la bomba de protones; Paciente oncológico; Sobreprescripción; Intervención farmacéutica

Farm Hosp. 2016;40(5):436-446

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpujal@cst.cat (Meritxell Pujal Herranz).

Recibido el 25 de agosto de 2015; aceptado el 9 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.9819



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

## Contribution to scientific literature

This study presents data, so far unknown, on the prevalence of prescription of proton pump inhibitors (PPIs) and the level of adequacy of their indication in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment.

The results of this study reflect the need to review the indication for PPIs on oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment. The aim is to simplify treatment in those patients for whom PPI prescription is not justified, in order to minimize as much as possible the potential side effects derived of these drugs.

## Introduction

There is evidence about overprescription of proton pump inhibitor drugs (PPIs) in various studies, both at Primary Care level and in the hospital setting. A recent published study involving 112 patients observed that 69% of them took a PPI as regular medication at the time of admission. After analyzing the indication for PPI in these patients, it was demonstrated that only 24% of cases presented an adequate indication<sup>1</sup>. Moreover, there are studies showing that 33% of those patients who initiate treatment with a PPI due to a sporadic clinical prescription, will continue taking it after the required period of time, without an obvious indication of treatment<sup>2-3</sup>. These data suggest that there is a high proportion of patients on treatment with a PPI with an unappropriated prescription among the general population.

Some of the likely causes for the high use of PPIs are: the false belief that these are harmless medications, population ageing, self-medication, an unappropriated indication for gastric protection with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) without any other risk factors, their frequent prescription as empiric treatment for dyspepsia or minor gastric conditions, and the lack of periodical reviews of treatments<sup>4</sup>.

The therapeutical indications of PPIs are: gastric protection in chronic treatments with two concomitant drugs with high gastrolesivity, or one single drug in patients with risk factors, and the treatment of digestive conditions such as gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, peptic ulcers, eradication of *Helicobacter pylori*, and non-ulcerous dyspepsia. For oncohematologic patients, there is only one additional indication to those previously mentioned. American Clinical Guidelines suggest the potential use of PPIs as coadjuvant treatment for chemotherapy-induced nausea and/or vomiting in patients with dyspepsia<sup>5</sup>.

PPIs, when prescribed according to their indication and for an adequate duration, are overall well tolerated, with some mild adverse effects observed in clinical trials. However, they can cause safety problems, mostly in pro-

longed treatments. In recent years, various articles have associated them with adverse effects that, even though not frequent, can be potentially serious, such as hypomagnesemia, and an increase in the risk of bone fractures, pneumonias, and intestinal infections by *Clostridium difficile*<sup>6-10</sup>.

In 2011, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices issued an informative note associating the use of PPIs with cases of severe hypomagnesemia<sup>6</sup>. Even though the mechanism is unknown, it is thought that the prolonged use of a PPI can interfere in the intestinal absorption of magnesium, leading to hypomagnesemia which, at the same time, can cause hypoparathyroidism, hypocalcemia, and hypopotasemia. The risk of hypomagnesemia can be increased in diabetic patients on prolonged treatments with a PPI, or those on concomitant treatments with digoxin or drugs that can cause hypomagnesemia on their own, such as thiazide diuretics and other drugs used for oncohematologic patients (cisplatin, carboplatin, cetuximab, panitumumab, decitabine, arsenic trioxide, aldesleukin, and cyclosporine)<sup>6,7,11</sup>. For this reason, the oncohematologic population on treatment with a PPI in combination with any of these drugs will present an additional risk factor for developing hypomagnesemia.

PPIs can also increase the risk of hip, wrist and vertebral fractures, when taken at high doses for over one year of treatment, mostly in elderly patients, or when other risk factors for fracture are also present<sup>8</sup>. Osteoporosis secondary to bone metastasis presented by some oncohematologic patients could represent an additional risk factor in this population.

There is one meta-analysis establishing an association between the use of PPI and the development of community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia<sup>9</sup>. The sustained increase in gastric pH caused by a PPI has also been associated with a higher overgrowth of gastrointestinal bacterial flora, increasing the risk of infection by *Clostridium difficile*<sup>10</sup>. The presence of temporary immunosuppression secondary to oncospecific treatment or due to the oncologic disease in some oncohematologic patients could represent a risk factor for developing these infections.

Even though the incidence of these adverse effects is low, so far there is no accurate data of their frequency in the general population or, more specifically, in the oncohematologic population, as well as the consequences they might have on the quality of life of these patients. For this reason, it is important to report these cases to the Pharmacovigilance Centre, even those adverse effects already described.

The importance of obtaining data about the level of adequacy for PPI prescription in the oncohematologic population lies in the fact that this is a population that frequently presents intrinsic risk factors for developing the adverse effects previously described.

On the other hand, the potential drug interactions between PPIs and oral drugs with absorption depending on the gastric pH should not be underestimated. Some drugs frequently used for oncohematologic patients could present a reduced absorption when used in combination with a PPI. Some of them are: iron and calcium salts, antifungals, and oncospecific treatments with oral administration, such as certain tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, lapatinib and dasatinib)<sup>12</sup>. There is a current warning against the joint administration of a PPI with erlotinib, gefitinib or lapatinib, and there is a complete contraindication in the case of dasatinib. There are also interactions at the level of liver elimination, such as the association of a PPI with anagrelide or methotrexate at high doses. The mechanism of interaction is caused by a weak inhibition by the PPI of the CYP1A2 isoenzyme, which is in charge of eliminating both drugs. For this reason, there is also a warning against the use of this combination.

The objective of this study is to evaluate the prevalence of PPI prescription, and the level of adequacy of its indication for oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

## Methods

An observational descriptive study of the prevalence of the use of PPI, and the level of adequacy of the indication for these drugs in oncologic and hematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

The study included those patients who were on oncospecific treatment with ambulatory dispensing at the start of the recruitment period (December, 2014) and those who initiated that treatment within the following

6 months (from December, 2014 to May, 2015). Patients included in the study needed to be under oncospecific treatment with oral drugs or, in some cases, with subcutaneous drugs such as erythropoietins indicated for low-grade myelodysplastic syndrome. The study excluded those patients under oncospecific treatment with exclusive intravenous administration at Outpatient Hospital, because there were no data on initial and follow-up visits to the Pharmacy Unit which allowed to conduct an appropriated clinical interview.

The regular pharmacological treatment of these patients was reviewed through the electronic prescription record, in order to identify any existing concomitant treatment with a PPI. Confirmation that they were taking this medication was obtained through a clinical interview with the patient.

A protocol for the rational use of PPI targeted to oncohematologic patients was designed based on the PPI protocol of our hospital in consensus with the Oncology and Haematology Unit, according to Clinical Oncology Guidelines<sup>5</sup>. This protocol contained the recommendations for use of PPIs in oncohematologic patients (Table 1).

The proportion of patients on active treatment with a PPI, relative to the total population analyzed in the study was estimated. Also, the adequacy for PPI indication in the group of patients on active treatment was reviewed, based on the previously mentioned protocol for the rational use of PPIs in oncohematologic patients (Table 1), the clinical interview with the patient at the Pharmacy Unit, a complete review of their clinical history and, in case of doubt, a consultation with the specialist or primary care physician responsible for the patient.

**Table 1.** Protocol for the rational use of PPIs: Treatment recommendations for oncohematologic patients

**Coadjuvant treatment for nausea and/or vomiting** caused by chemotherapy in patients with dyspepsia

### Digestive conditions

- GERD
- Barrett's Oesophagus
- Peptic ulcers
- Eradication of *Helicobacter pylori*
- Non-ulcerous dyspepsia: 4-8 weeks according to response, with subsequent re-assessment.

### Gastric protection in chronic treatments with highly gastrolesive drugs

- NSAIDs with prolonged treatment
- Antiaggregants
- Anticoagulants
- Corticosteroids

Only if concomitant treatments, or when there is an associated risk factor\*

\*Risk factors: Previous history of UGIB, ulcers or perforation

Age ≥ 70 years

Simultaneous drugs with weak gastrolesivity (metamizol, SSRIs)

GERD: gastroesophageal reflux disease; UGIB: upper gastrointestinal bleeding.

Pharmacy Unit, Primary Care, Gastroenterology Unit and Oncology & Hematology Unit. Consensus from December, 2014.

Separate analyses for the oncologic and hematologic populations was decided before initiating patient inclusion in the study, in order to prevent a possible confusion bias caused by the difference in the typical mean age of both populations. This age difference could generate a confusion bias in the analysis of outcomes, because patients older than 70-year-old are more frequent among the hematologic population, and this risk factor would justify gastric protection with a PPI in chronic treatments with a highly gastrolesive drug (Table 1). At the same time, use of highly gastrolesive drugs such as antiaggregants and anticoagulants is also more frequent among the advanced-age population, because these patients present a higher incidence of cardiovascular conditions.

## Outcomes

The study included 111 patients under ambulatory oncospecific treatment: 71 oncology patients (44 men and 27 women) with a mean age (SD) of 62 (13) years, and 40 hematology patients (28 men and 12 women) with a mean age (SD) of 71 (17) years. The type of tumour and the oncospecific treatment received by the study population appear in Table 2. During the period of the study, melphalan was dispensed at hospital as an exception, due to a temporary shortage in pharmacies. A 23% of the oncology patients in the study presented

bone metastasis, and 18% of the hematology patients presented osteolytic lesions in the setting of multiple myeloma.

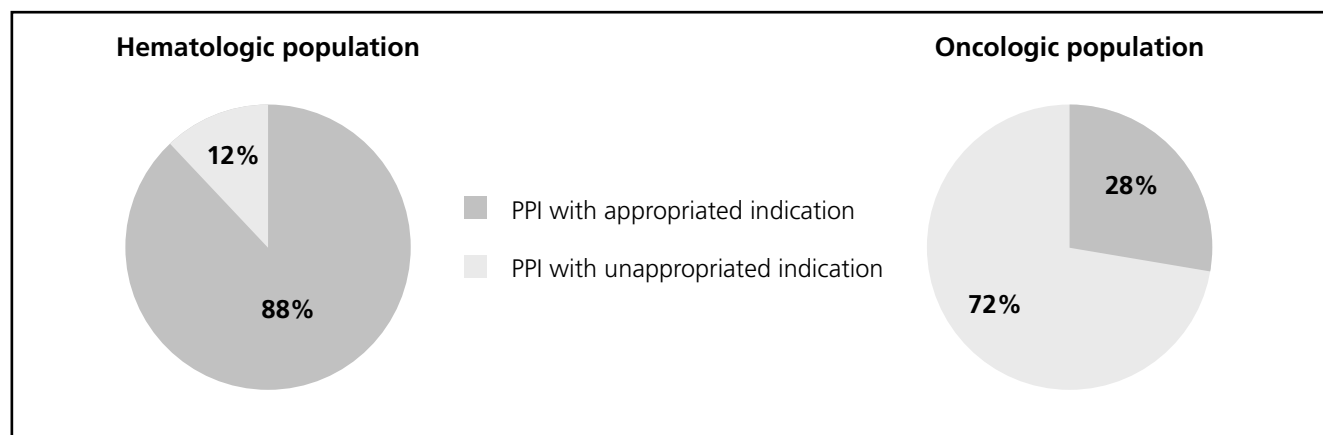
The proportion of patients in the study on treatment with a PPI was 56% in the oncologic population (40 patients, 23 men and 17 women) and 63% in the hematologic population (25 patients, 17 men and 8 women). The mean age (SD) of the oncologic patients on treatment with a PPI was 65 (13) years, while in hematologic patients it was 75 (9) years. After reviewing the indication for PPI in patients under active treatment with this drug (n=65, 40 oncologic and 25 hematologic patients), it was observed that 88% (22/25) of the hematologic population presented an appropriate indication, while this only happened in 28% (11/40) of the oncologic population (Fig. 1).

The indications for treatment with a PPI analyzed in the hematologic population were: gastric protection in 72% of cases, digestive conditions in 14%, and both indications simultaneously in another 14%. All the hematologic patients in the study on PPI and indication for gastric protection were on chronic treatment with one or more high gastrolesive drugs (ASA, corticosteroids and/or heparin), and were >70-year-old. The digestive conditions registered in the hematological population that justified treatment with a PPI were: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, and non-ulcerous dyspepsia.

**Table 2.** Type of tumour and oncospecific treatment of the study population

	Type of tumour	Number of patients (n)	Oncospecific treatment (n)
Oncology	Colon cancer	17	capecitabine
	Breast cancer	11	capecitabine (5), everolimus (5), lapatinib (1)
	Lung cancer	10	erlotinib (5), nintedanib (3), vinorelbine (1), gefitinb (1)
	Rectal cancer	8	capecitabine
	Renal cancer	6	sunitinib (4), sorafenib (1), axitinib (1)
	Prostate cancer	5	abiraterone
	GIST	4	sunitinib (1), imatinib (3)
	Hepatocarcinoma	2	sorafenib
	Thyroid cancer	2	sorafenib (1), thyrotropin (1)
	Pancreatic cancer	2	capecitabine
	Bile duct cancer	1	capecitabine
	Oesophageal cancer	1	capecitabine
	Gastric cancer	1	capecitabine
	Head and neck cancer	1	capecitabine
Hematology	MDS	14	darbepoetin (11), lenalidomide (3)
	CML	11	imatinib (6), dasatinib (3), nilotinib (2)
	Multiple myeloma	10	lenalidomide (8), pomalidomide (1), melphalan (1)
	Myelofibrosis	5	ruxolitinib

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumour; MDS: myelodysplastic syndromes; CML: chronic myeloid leukemia.



**Figure 1.** Level of adequacy of PPI indication in the oncohematologic population.

Among the oncologic population, the indications for treatment with a PPI were gastric protection in 91% of cases, and digestive conditions in the remaining 9%. The oncologic patients with PPIs for gastric protection were on chronic treatment with a highly gastrolesive drug (ASA, clopidogrel, heparin, acenocoumarol, corticosteroids) and were older than 70-year-old; or were on chronic treatment with two highly gastrolesive drugs (corticosteroids + NSAIDs or corticosteroids + ASA), or with a highly gastrolesive drug in concomitance with a weak gastrolesive drug (heparin + citalopram). Regarding the indication of PPI for digestive conditions, only one patient with non-ulcerous dyspepsia was reported.

No patients in the study who took PPIs for dyspepsia as coadjuvant treatment for chemotherapy-induced nausea and/or vomiting were reported.

## Discussion

The data obtained in the study on the prevalence of PPI prescription in the oncologic and hematologic population, of 56% and 63% respectively, are similar to those published so far for the general population<sup>1</sup>.

The analysis for PPI indications in patients on IPP active treatment suggests that the proportion of patients on treatment with PPI with an adequate indication is high among the hematologic population, with an estimated 88%. This is in contrast to the oncologic population, for whom the use of PPIs is justified only in 28% of patients. There is a low proportion of oncologic patients in the study on treatment with a PPI with clinical indication. Similar results have been previously published concerning use of PPI within general population<sup>1</sup>. The advanced age in the hematologic population, and the higher incidence of cardiovascular conditions requiring highly gastrolesive drugs, justifies the use of PPIs in a higher proportion of patients as in comparison with the oncologic population.

It is worth pointing out that no patients in the study on treatment with a PPI presented the indication of coadjuvant treatment for dyspepsia associated to chemotherapy-induced nausea and/or vomiting. The patients in the study underwent oncospecific treatment with moderate (vinorelbine and imatinib), low and minimal emetogenic power, and did not require any coadjuvant treatments for management of chemotherapy-induced nausea and/or vomiting.

Regarding the importance of the potential drug interactions of PPIs with any oral oncospecific treatments, 4 patients in the study (three of them on treatment with erlotinib and one with dasatinib) were found to have a potential risk of loss of efficacy of the oncospecific treatment. The drug interactions detected on these 4 patients were at the level of oral absorption of the oncospecific treatment, with the subsequent risk of reduction of its efficacy.

The recommendation for patients with clinical indication for PPIs who must initiate oncospecific treatment with gefitinib, lapatinib or dasatinib is to replace the PPI by an antacid drug administered at least two hours before or two hours after taking these drugs<sup>12</sup>. In the case of erlotinib, the PPI can be replaced by an antacid, administered two hours before or two hours after taking the drug, or by an anti-ulcer drug, such as an anti- $H_2$  drug ( $H_2$  receptors antagonist), administered 12 hours before or after taking the drug<sup>12</sup>.

The previously described recommendations were followed for the 4 patients with possible interactions between the PPI and the oncospecific treatment. In one of the patients, who had to initiate treatment with erlotinib, the interaction was solved through discontinuation of the PPI, because its use was not indicated. The two remaining patients who had to initiate treatment with erlotinib presented indication for the use of PPIs, one for gastric protection and the other for non-ulcerous dyspepsia. In both cases, the interaction was solved

replacing the PPI by an anti-H<sub>2</sub> anti-ulcer drug, administered with a 12-hour interval of taking erlotinib<sup>12</sup>. Finally, in the patient with a medical history of peptic ulcer who required treatment with dasatinib, it was decided in consensus with physicians, to replace the PPI by an antacid, because anti-H<sub>2</sub> drugs will also interact with the oral absorption of dasatinib. In this case, it was more relevant to ensure the efficacy of dasatinib than gastric protection. In those patients for whom the interaction recommends the discontinuation of the PPI, and there is no equally effective alternative without interaction, the decision must be made based on the risk-benefit of PPI discontinuation.

In conclusion, the prescription of a PPI when it is not indicated will lead to drug interactions and potential adverse effects derived of its prolonged use.

It is important the pharmacist to detect unappropriated prescriptions of PPIs, within the overall setting of a therapeutic simplification strategy, through clinical interviews with patients conducted in the Pharmacy Unit, a complete review of medical history, and consultation with the specialist or primary care physician responsible for the patient.

No PPIs should be prescribed without a clinical indication justifying treatment, and even when this is present, the risk-benefit of treatment should always be assessed. For this reason, it is important the pharmacist to promote PPI deprescription in asymptomatic patients without a clear indication for treatment.

## Bibliography

1. Sánchez M, Fernández E, Alcacera MA, Matarredona A, Mozota J, Guarc E. Evaluación del grado de cumplimiento de un protocolo sobre utilización racional de inhibidores de la bomba de protones en el medio hospitalario. En: 58 Congreso de la Sociedad Española

- de Farmacia Hospitalaria. 22-25 octubre 2013, Málaga. Farm Hosp. 2013;37(Supl 1):328-9.
2. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 1):55-63.
3. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
4. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2009;33:49-54.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (último acceso 13 noviembre 2014).
6. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_27-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf) (último acceso 13 noviembre 2014).
7. Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *J Current Opinion in Gastroenterology* 2011;27:180-85.
8. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Última actualización: 10 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm> (último acceso 13 noviembre 2014).
9. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3):310-9.
10. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8.
11. Shahab I, Patterson WP. Renal and Electrolyte Abnormalities Due to Chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:223-33.
12. Guía de Interacciones Farmacológicas de Citostáticos. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Última revisión Febrero 2014. Disponible en: <http://intercitol.sefh.es> (último acceso 13 noviembre 2014).

## Aportación a la literatura científica

El estudio aporta datos, desconocidos hasta el momento, de prevalencia de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y del grado de adecuación de su indicación en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria.

Los resultados del estudio reflejan la necesidad de revisar las indicaciones de los IBPs en los pacientes oncohematológicos en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria. La finalidad es simplificar el tratamiento en aquellos pacientes en que la indicación del IBP no esté justificada para minimizar al máximo los potenciales efectos secundarios derivados de este fármaco.

## Introducción

La sobreprescripción de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBPs) queda evidenciada en diversos

estudios tanto a nivel de atención primaria como en el ámbito hospitalario. En un estudio reciente se analizaron 112 pacientes y se observó que el 69% llevaban un IBP como medicación habitual en el momento del ingreso. Tras analizar la indicación del IBP en estos pacientes se demostró que sólo el 24% de los casos presentaban una indicación adecuada<sup>1</sup>. Asimismo, hay trabajos que muestran que el 33% de los pacientes que inician un IBP por indicación clínica esporádica mantienen su prescripción tras el periodo necesario sin una indicación obvia de tratamiento<sup>2-3</sup>. Estos datos sugieren que el porcentaje de pacientes en tratamiento con un IBP con indicación no adecuada es elevado entre la población general.

Entre las causas probables del elevado uso de los IBPs están la falsa creencia de que son medicamentos inocuos, el envejecimiento de la población, la automedicación, una inadecuada indicación de gastroprotección con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) sin que

existan otros factores de riesgo, la frecuente prescripción como tratamiento empírico de la dispepsia o de afecciones gástricas menores y la falta de revisión periódica de los tratamientos<sup>4</sup>.

Las indicaciones terapéuticas de los IBPs son la gastroprotección en tratamientos crónicos con dos fármacos concomitantes de gastrolesividad elevada o bien uno solo en pacientes con factores de riesgo y, el tratamiento de patologías digestivas como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, úlcus péptico, erradicación de *Helicobacter pylori* y dispepsia no filiada. En el paciente oncohematológico solamente existe una indicación adicional a las anteriormente citadas. Las guías clínicas oncológicas americanas sugieren la posibilidad del uso de IBPs en el tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con dispepsia<sup>5</sup>.

Los IBPs, ajustados a su indicación y duración apropiada, son fármacos generalmente bien tolerados con algunos efectos adversos leves observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, pueden plantear problemas de seguridad sobre todo en tratamientos prolongados. En los últimos años numerosos artículos los han relacionado con efectos adversos que, aunque poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves, como la hipomagnesemia y un aumento del riesgo de fracturas óseas, neumonías e infecciones intestinales por *Clostridium difficile*<sup>6-10</sup>.

En 2011, la Agencia Española de Medicamentos emitió una nota informativa asociando el consumo de IBPs con casos de hipomagnesemia graves<sup>6</sup>. Aunque no se conoce el mecanismo, se piensa que el uso prolongado de un IBP puede interferir en la absorción intestinal de magnesio provocando hipomagnesemias que a la vez pueden dar hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hipopotasemia. El riesgo de hipomagnesemia puede verse aumentado en tratamientos prolongados con un IBP, en el paciente diabético o en tratamientos concomitantes con digoxina o fármacos que pueden ocasionar hipomagnesemia a su vez, como los diuréticos tiazídicos y otros fármacos usados en el paciente oncohematológico (cisplatino, carboplatino, cetuximab, panitumumab, decitabina, trióxido de arsénico, aldesleukina y ciclosporina)<sup>6,7,11</sup>. Por este motivo, la población oncohematológica en tratamiento con un IBP asociado a alguno de estos fármacos presenta un factor de riesgo añadido para el desarrollo de hipomagnesemia.

Los IBPs pueden también aumentar el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral a dosis altas en tratamientos superiores a un año, sobretudo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo de fractura<sup>8</sup>. La osteoporosis secundaria a las metástasis óseas presentes en algunos pacientes oncohematológicos podría suponer un factor de riesgo añadido en esta población.

Existe un metaanálisis que establece una relación entre el uso de IBP y el desarrollo tanto de neumonía adqui-

rida en la comunidad como de neumonía nosocomial<sup>9</sup>. El aumento del pH gástrico de forma prolongada provocado por un IBP se ha asociado también con un mayor sobrecrecimiento de la flora bacteriana gastrointestinal aumentando el riesgo de infección por *Clostridium difficile*<sup>10</sup>. La presencia de una inmunosupresión temporal secundaria al tratamiento oncoespecífico o debida a la propia patología en algunos pacientes oncohematológicos podría suponer un factor de riesgo en el desarrollo de estas infecciones.

Aunque se conoce que la incidencia de estos efectos adversos es baja, no está descrita la frecuencia en que aparecen en la población general o, más en concreto, en la población oncohematológica ni las consecuencias que pueden tener sobre la calidad de vida de estos pacientes. Por este motivo, cabe resaltar la importancia de notificar estos casos al Centro de Farmacovigilancia aunque sean efectos adversos ya descritos.

La importancia de obtener datos sobre el grado de adecuación de la prescripción de los IBPs en la población oncohematológica reside en que es una población que puede presentar factores de riesgo intrínsecos para desarrollar los efectos adversos previamente descritos.

No deben subestimarse tampoco las posibles interacciones farmacológicas de los IBPs con fármacos de administración oral de absorción dependiente de pH gástrico. Algunos fármacos, usados con frecuencia en el paciente oncohematológico, podrían ver disminuida su absorción en combinación con un IBP. Entre ellos, las sales de hierro y calcio, antifúngicos y tratamientos oncoespecíficos de administración oral como es el caso de algunos inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib, lapatinib y dasatinib)<sup>12</sup>. Actualmente está desaconsejada la administración conjunta de un IBP con erlotinib, gefitinib o lapatinib, y totalmente contraindicada en el caso de dasatinib. Existen interacciones también a nivel de eliminación hepática como es el caso de la asociación de un IBP con anagrelida o metotrexato a altas dosis. El mecanismo de interacción es por inhibición débil por parte del IBP de la isoenzima CYP1A2 responsable de la eliminación de estos dos fármacos. Por este motivo está también desaconsejada esta asociación.

El objetivo del estudio es evaluar la prevalencia de prescripción de IBPs y el grado de adecuación de su indicación en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico de dispensación hospitalaria ambulatoria.

## Métodos

Estudio observacional descriptivo de prevalencia del uso de IBPs y del grado de adecuación de la indicación de estos fármacos en pacientes oncológicos y hematológicos en tratamiento oncoespecífico hospitalario de dispensación ambulatoria.

Se incluyeron en el estudio los pacientes que estaban en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambu-

latoria al inicio del periodo de reclutamiento (diciembre de 2014) y los que lo iniciaron a lo largo de los 6 meses siguientes (de diciembre a mayo de 2015). Los pacientes incluidos en el estudio debían estar en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria con fármacos de administración oral o, en algún caso, con fármacos de administración subcutánea como las eritropoyetinas con indicación de tratamiento oncoespecífico en síndrome mielodisplásico de bajo grado. Quedaron excluidos del estudio aquellos pacientes en tratamiento farmacológico oncoespecífico exclusivamente de administración endovenosa en hospital de día por no disponer de visitas de inicio y seguimiento en la consulta farmacéutica que nos permitieran hacer una adecuada entrevista clínica.

Se revisó el tratamiento farmacológico habitual de estos pacientes a través del registro de receta electrónica para identificar la existencia de un tratamiento concomitante con un IBP y se confirmó mediante entrevista clínica con el paciente, que estuvieran tomando esta medicación.

Se elaboró un protocolo de uso racional de IBPs dirigido al paciente oncohematológico a partir del protocolo de IBPs de nuestro hospital de acuerdo con las guías clínicas oncológicas y en consenso con el Servicio de Oncología y Hematología<sup>5</sup>. En éste, se detallaban las recomendaciones de uso de los IBPs en el paciente oncohematológico (Tabla 1).

Se calculó la proporción de pacientes en tratamiento activo con un IBP respecto al total de la población del estudio analizada. Por otro lado, se revisó la idoneidad de la indicación del IBP en el grupo de pacientes en tratamiento activo con el fármaco basándose en el protocolo de uso racional de IBPs en el paciente oncohematológico previamente citado (Tabla 1), la entrevista clínica con el paciente en la consulta farmacéutica, una revisión com-

pleta de la historia clínica, y en caso de dudas, la consulta con el médico especialista o de primaria responsable del paciente.

Se decidió analizar por separado la población oncológica de la hematológica antes del inicio de la inclusión de pacientes en el estudio para evitar el posible sesgo de confusión causado por la diferencia de la media de edad habitual de ambas poblaciones. Esta diferencia de edad podría crear un sesgo de confusión en el análisis de los resultados al ser la edad mayor de 70 años, más frecuente entre la población hematológica, un factor de riesgo que justificaría la gastroprotección con un IBP en tratamientos crónicos con un fármaco de gastrolesividad elevada (Tabla 1). A la vez, los fármacos de gastrolesividad elevada como los antiagregantes y anticoagulantes también son más frecuentes en la población de edad avanzada por presentar una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 111 pacientes en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria. 71 pacientes oncológicos (44 hombres y 27 mujeres) con una edad media (DE) de 62 (13) años y 40 pacientes hematológicos (28 hombres y 12 mujeres) con una edad media (DE) que se eleva a los 71 (17) años. El tipo de tumor y el tratamiento oncoespecífico que recibía la población del estudio se refleja en la Tabla 2. Durante el periodo del estudio, de forma excepcional, se dispensó melfalán en el hospital por desabastecimiento temporal en oficinas de farmacia. El 23% de los pacientes oncológicos del estudio presentaban metástasis óseas y el 18% de los pacientes hematológicos lesiones osteolíticas en el contexto de un mieloma múltiple.

**Tabla 1.** Protocolo de uso racional de IBPs - Recomendaciones de tratamiento en el paciente oncohematológico

**Tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos** inducidos por quimioterapia en pacientes con dispepsia

### Patología Digestiva

- ERGE
- Esófago de Barrett
- Ulcus péptico
- Erradicación *Helicobacter pylori*
- Dispepsia no filiada: 4-8 semanas según respuesta, después revaloración

### Gastroprotección en tratamientos crónicos con fármacos con gastrolesividad elevada

- AINES tratamiento prolongado
- Antiagregantes
- Anticoagulantes
- Corticoides

Sólo si son tratamientos concomitantes o si existe un factor de riesgo asociado\*

\*Factores de riesgo: Antecedentes de HDA, ulcus o perforación

Edad  $\geq$  70 años

Fármacos simultáneos con gastrolesividad débil (metamizol, ISRS)

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; HDA: hemorragia digestiva alta

Servicio de Farmacia, Atención Primaria, Servicio de Digestología y Servicio de Oncología y Hematología. Consenso Diciembre 2014.



**Table 2.** Type of tumour and oncospecific treatment of the study population

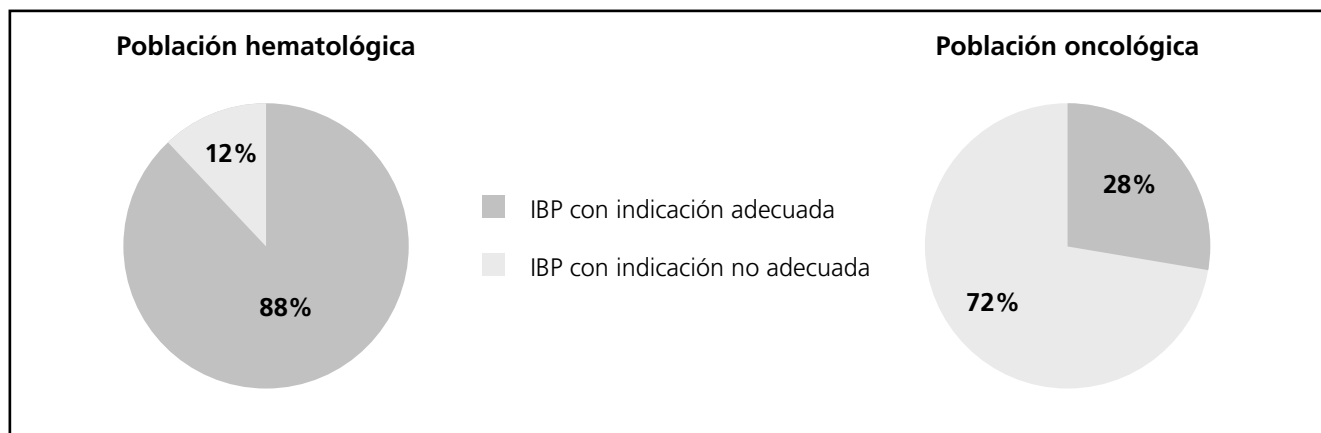
	Tipo de tumor	Nº pacientes (n)	Tratamiento Oncoespecífico (n)
Oncología	Cáncer de colon	17	capecitabina
	Cáncer de mama	11	capecitabina (5), everolimus (5), lapatinib (1)
	Cáncer de pulmón	10	erlotinib (5), nintedanib (3), vinorelbina (1), gefitinib (1)
	Cáncer de recto	8	capecitabina
	Cáncer renal	6	sunitinib (4), sorafenib (1), axitinib (1)
	Cáncer de próstata	5	abiraterona
	GIST	4	sunitinib (1), imatinib (3)
	Hepatocarcinoma	2	sorafenib
	Cáncer de tiroides	2	sorafenib (1), tirotropina (1)
	Cáncer de páncreas	2	capecitabina
	Tumor vías biliares	1	capecitabina
	Cáncer de esófago	1	capecitabina
	Cáncer gástrico	1	capecitabina
	Tumores O.R.L	1	capecitabina
	Hematología	SMD	14
LMC		11	imatinib (6), dasatinib (3), nilotinib (2)
Mieloma múltiple		10	lenalidomida (8), pomalidomida (1), melfalán (1)
Mielofibrosis		5	ruxolitinib

GIST: sarcoma del estroma gastrointestinal; O.R.L: tumores de cabeza y cuello; SMD: síndrome mielodisplásico; LMC: leucemia mieloide crónica

La proporción de pacientes del estudio en tratamiento con un IBP fue del 56% en la población oncológica (40 pacientes, 23 hombres y 17 mujeres) y del 63% en la población hematológica (25 pacientes, 17 hombres y 8 mujeres). La edad media (DE) de los pacientes oncológicos en tratamiento con un IBP es de 65 (13) años mientras que en los pacientes hematológicos fue de 75 (9) años. Tras revisar la indicación del IBP en los pacientes en tratamiento activo con este fármaco (n=65, 40 oncológicos y 25 hematológicos) se observó que el 88% (22/25) de la población hematológica presentaba una in-

dicación adecuada, mientras que esto sucedía sólo en el 28% (11/40) de la población oncológica (Fig. 1).

Las indicaciones de tratamiento con un IBP analizadas en la población hematológica fueron la gastroprotección en el 72% de los casos, la patología digestiva en el 14% y ambas indicaciones de forma simultánea en otro 14%. Los pacientes hematológicos del estudio con IBP e indicación de gastroprotección, estaban todos ellos en tratamiento crónico con un fármaco de gastrolesividad elevada o más de uno (ASS, clopidogrel, corticoides y/o heparina) y tenían una edad superior a 70 años. Las enfermedades



**Figura 1.** Grado de adecuación de la indicación de los IBPs en la población oncohematológica.

digestivas registradas en la población hematológica que justificaban el tratamiento con un IBP fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcus péptico y dispepsia no filiada.

En el caso de la población oncológica la justificación del uso de este grupo de fármacos fue la gastroprotección en el 91% de los casos y la patología digestiva en el 9% restante. Los pacientes oncológicos del estudio con IBP e indicación de gastroprotección estaban en tratamiento crónico con un fármaco de gastrolesividad elevada (ASS, clopidogrel, heparina, acenocumarol o corticoides) y tenían una edad superior a 70 años, o estaban en tratamiento crónico con dos fármacos de gastrolesividad elevada (corticoides + AINE o corticoides + AAS) o bien, con un fármaco de gastrolesividad elevada en concomitancia con uno de gastrolesividad débil (heparina + citalopram). En cuanto a la indicación de IBP por enfermedad digestiva se ha detectado sólo un paciente con dispepsia no filiada.

No se detectó ningún paciente en el estudio con IBP para el tratamiento de la dispepsia como tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia.

## Discusión

Los datos obtenidos en el estudio de prevalencia de prescripción de IBPs en la población oncológica y hematológica, del 56% y 63% respectivamente, son parecidos a los publicados hasta el momento en la población general<sup>1</sup>.

El análisis de las indicaciones de los IBPs en los pacientes en tratamiento activo sugiere que el porcentaje de pacientes en tratamiento con IBP con indicación adecuada es elevado entre la población hematológica con cifras del 88%. Algo diferente sucede entre la población oncológica en la que el uso del IBP está justificado sólo en el 28% de los pacientes. La proporción de pacientes oncológicos del estudio en tratamiento con un IBP con indicación clínica es baja y, a su vez, estos datos son parecidos a los publicados hasta el momento en la población general<sup>1</sup>. La edad avanzada en la población hematológica y la mayor incidencia, en estas edades, de enfermedades cardiovasculares que requieren fármacos de gastrolesividad elevada, justifican el uso del IBP en una mayor proporción de pacientes en tratamiento activo con un IBP respecto a la población oncológica.

Cabe señalar que ningún paciente del estudio en tratamiento con un IBP presentó la indicación de coadyuvancia en dispepsia asociada a náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia. Los pacientes del estudio tenían tratamientos oncoespecíficos de poder emetógeno entre moderado (vinorelbina y imatinib), bajo y mínimo y no necesitaron tratamientos coadyuvantes en el manejo de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia.

En relación a la importancia de las posibles interacciones farmacológicas de los IBPs con algún tratamiento oncoespecífico de administración oral, se detectaron en

el estudio 4 pacientes (tres en tratamiento con erlotinib y uno con dasatinib) con potencial riesgo de pérdida de eficacia del tratamiento oncoespecífico. Las interacciones farmacológicas detectadas en estos 4 pacientes fueron a nivel de reducción de la absorción oral del tratamiento oncoespecífico con el consiguiente riesgo de reducción de la eficacia del mismo.

La recomendación en pacientes con IBP con indicación clínica que deban iniciar tratamiento oncoespecífico con gefitinib, lapatinib o dasatinib es sustituir el IBP por un antiácido administrado como mínimo dos horas antes o dos horas después de la toma de estos fármacos<sup>12</sup>. En el caso de erlotinib, el IBP puede sustituirse por un antiácido, administrado dos horas antes o dos horas después de la toma del fármaco, o por un antiulceroso tipo antagonista de los receptores de histamina 2 (anti-H<sub>2</sub>), separando su administración 12 horas de la toma del fármaco<sup>12</sup>.

Se siguieron las recomendaciones previamente descritas en los 4 pacientes en que se detectaron posibles interacciones farmacológicas del IBP con el tratamiento oncoespecífico. En uno de los pacientes que debía iniciar tratamiento con erlotinib, la interacción se resolvió mediante la retirada del IBP, al no estar indicado su uso. Los dos pacientes restantes que debían iniciar erlotinib presentaban indicación de uso de IBP por gastroprotección y por dispepsia no filiada, respectivamente. En ambos casos, la interacción se resolvió sustituyendo el IBP por un antiulceroso tipo anti-H<sub>2</sub> administrado con una separación de 12 horas de la toma de erlotinib<sup>12</sup>. Por último, en el paciente con antecedentes de úlcus péptico y necesidad de tratamiento con dasatinib se decidió, conjuntamente con el equipo médico, sustituir el IBP por un antiácido, dado que los anti-H<sub>2</sub> también interaccionan en la absorción oral del dasatinib. En este caso, se dio más relevancia a asegurar la eficacia del dasatinib que a la protección gástrica. En aquellos pacientes en que la interacción recomienda la retirada del IBP y no existe una alternativa de igual eficacia sin interacción, la decisión debe tomarse en base al balance riesgo-beneficio de la retirada del IBP.

En conclusión, la prescripción de un IBP cuando éste no está indicado favorece las interacciones farmacológicas y los potenciales efectos adversos derivados de su uso prolongado.

Es importante que el farmacéutico detecte aquellos pacientes con indicación inadecuada de IBP, en el global de una estrategia de simplificación terapéutica, mediante la entrevista clínica con el paciente realizada en la consulta farmacéutica, una revisión completa de la historia clínica, y la consulta con el médico especialista o de primaria responsable del paciente.

No debería prescribirse ningún IBP sin una indicación clínica que justifique el tratamiento, e incluso en presencia de ésta, debería valorarse siempre el riesgo-beneficio del tratamiento. Por este motivo, es importante impulsar

desde la consulta de farmacia la desprescripción de los IBPs en pacientes asintomáticos y sin indicación clara de tratamiento.

## Bibliografía

1. Sánchez M, Fernández E, Alcacera MA, Matarredona A, Mozota J, Guarc E. Evaluación del grado de cumplimiento de un protocolo sobre utilización racional de inhibidores de la bomba de protones en el medio hospitalario. En: 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 22-25 octubre 2013, Málaga. Farm Hosp. 2013;37(Supl 1):328-9.
2. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 1):55-63.
3. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
4. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2009;33:49-54.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf) (último acceso 13 noviembre 2014).
6. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_27-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf) (último acceso 13 noviembre 2014).
7. Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *J Current Opinion in Gastroenterology* 2011;27:180-85.
8. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Última actualización: 10 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm> (último acceso 13 noviembre 2014).
9. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3):310-9.
10. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8.
11. Shahab I, Patterson WP. Renal and Electrolyte Abnormalities Due to Chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:223-33.
12. Guía de Interacciones Farmacológicas de Citostáticos. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Última revisión Febrero 2014. Disponible en: <http://interaccional.sefh.es> (último acceso 13 noviembre 2014).