

# La deprescrizione degli inibitori di pompa: una pratica necessaria per il medico di medicina generale

Luca Petrone<sup>1</sup>, Eleonora Bellini<sup>2</sup>, Luigi Galvano<sup>3</sup>, Saffi Giustini<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medico-chirurgo in formazione specifica in Medicina Generale 3° anno, Firenze; <sup>2</sup> Medico-chirurgo in formazione specifica in Medicina Generale 1° anno, Firenze; <sup>3</sup> Medico di Medicina Generale, tutor e Segretario Regionale Fimmg Sicilia, Palermo;

<sup>4</sup> Medico di Medicina Generale, tutor e coordinatore AFT, Montale, ASL Toscana Centro, SIMG Firenze

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) hanno fatto il loro ingresso sul mercato circa venticinque anni fa risultando, a oggi, la classe di farmaci più prescritta nel mondo e, in base ai dati raccolti nel rapporto OSMED 2016, la più prescritta e venduta in Italia <sup>1</sup>.

Gli IPP sono i più potenti inibitori della secrezione acida gastrica agendo sulla H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasi gastrica, detta appunto "pompa protonica".

I farmaci vanno assunti 20-30 minuti prima di colazione, che deve contenere un'adeguata quantità di proteine (come latte, cappuccino, biscotti ecc.), necessaria alla stimolazione della secrezione acida e all'attivazione degli IPP, che sono pro-farmaci.

Una volta assorbito nella circolazione sistemica, il profarmaco diffonde nelle cellule parietali gastriche e si accumula nell'ambiente acido dei canalicoli secretori, da cui non potrà più retrodiffondere poiché convertitosi nella sua forma attivata. Quest'ultima si lega quindi alla pompa protonica in maniera irreversibile, bloccando il passaggio finale della catena di produzione dell'acido.

Nonostante il tempo di dimezzamento degli IPP sia tra le 0,5 e le 2 ore, essi causano una prolungata (24-48 ore) soppressione della secrezione acida: essa riprenderà soltanto quando nuove pompe protoniche verranno sintetizzate ed espresse sulla membrana luminale. Alle dosi impiegate comunemente questi farmaci riducono la produzione giornaliera di acido (sia basale, che in seguito a stimolazione) dell'80-95% <sup>2</sup> e risultano dotati un profilo di tollerabilità e sicurezza buono, con un conveniente rapporto rischio-beneficio.

In alcuni sottogruppi di pazienti (quelli con esofago ipersensibile all'acido o al reflusso non acido), gli IPP sono o parzialmente efficaci o inefficaci e necessitano spesso di terapie *add-on* (formulazioni contenenti alginati, procinetici).

Mentre il dolore toracico, le aritmie, i disturbi del sonno e le manifestazioni orali legati alla MRGE rispondono adeguatamente all'inibizione della secrezione acida, la tosse cronica, la laringite da reflusso, l'asma e il cosiddetto globo faringeo sono particolarmente resistenti agli IPP (anche a dose doppia) ed è spesso necessaria una terapia di associazione con altri farmaci.

La prescrizione di IPP non è giustificata nei pazienti in poli-farmacoterapia.

Gli IPP possono interferire con il rilascio gastrointestinale o con il metabolismo epatico di diversi farmaci. Questa interazione è particolarmente rilevante per farmaci con un indice terapeutico ridotto (benzodiazepine, antagonisti della vitamina K, anti-epilettici, antimicotici ecc.). L'interazione può essere più rilevante nei soggetti non caucasici.

Le molecole di IPP attualmente in commercio sono omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo: esse hanno una diversa farmacocinetica, ma non una differente efficacia clinica.

Un numero sempre maggiore di studi <sup>3 4</sup>, tuttavia, sta mettendo in evidenza come tale classe di farmaci sia prescritta e consumata in eccesso: a tale pratica conseguono sia pericoli per la salute, poiché il paziente rischia di assumere un farmaco con un'indicazione debole (o assente), sia una non irrilevante ricaduta economica per il SSN (Tab. I).

Attualmente la prescrizione di IPP a carico del SSN è limitata dalle Note AIFA 1 e 48 <sup>5</sup>. La nota 1 concede gli IPP a carico del SSN per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio: storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, concomitante terapia con anticoagulanti, cortisonici o età avanzata <sup>5</sup>.

L'alternativa nota 48 concede tali farmaci per una durata di trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane) per ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione, per ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa

## IPP attualmente disponibili

Omeprazolo (os, ev)  
Lansoprazolo (os, formulazione standard e formulazione orodispersibile)  
Pantoprazolo (os, ev)  
Rabeprazolo (os)  
Esomeprazolo (os, ev)

## Dosi per os degli IPP

Omeprazolo 20 mg	10 mg
Lansoprazolo 30 mg	15 mg
Pantoprazolo 40 mg	20 mg
Rabeprazolo 20 mg	10 mg
Esomeprazolo 40 mg	20 mg

## TABELLA I.

Primi quattro principi attivi per spesa farmaceutica convenzionata classe A - SSN 2013-2016 (elaborazione da OsMed 2016).

Principio attivo	Spesa pro cap	%	Rango			
			2016	2015	2014	2013
Pantoprazolo	4,55	2,60	1	1	1	3
Lansoprazolo	3,21	1,83	4	4	4	4
Omeprazolo	2,84	1,61	9	6	5	5
Esomeprazolo	2,48	1,42	11	9	9	12

(primo episodio), per malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) oppure per una durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno nella sindrome di Zollinger-Ellison, nell'ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa recidivante oppure nella malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante) <sup>5</sup>.

In verità, non vi è accordo unanime sulla durata del loro uso prolungato o cronico, al punto che vengono prodotti sempre più studi che cercano di definire in maniera compiuta la questione.

Nel marzo 2017 la Società americana di gastroenterologia (AGA) ha pubblicato una rassegna sui rischi e benefici dell'assunzione a lungo termine di IPP, ponendo l'accento sulle conseguenze negative dell'uso di questi farmaci segnalate in letteratura e quindi formulando delle raccomandazioni di buona pratica clinica <sup>6</sup>.

Secondo tali raccomandazioni sono candidati alla terapia a lungo termine con IPP i pazienti affetti da reflusso gastroesofageo complicato da stenosi esofagea, da erosioni o con esofago di Barrett. A questi si aggiunge la categoria dei pazienti ad alto rischio per sanguinamenti gastrointestinali per patologie pregresse o per terapie di lunga durata con antinfiammatori non steroidei <sup>6</sup>. Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale fra utilizzo di IPP e reazioni avverse gravi quali fratture ossee, malattie renali acute e croniche, ipomagnesemia, carenza di vitamina B12, infezioni da *Clostridium difficile* e demenza <sup>7,8</sup>.

A tale proposito uno studio prospettico pubblicato sul JAMA nel 2016 confermerebbe un rischio aumentato di sviluppare demenza in chi faccia uso di IPP: gli autori di tale

studio hanno esaminato una popolazione di oltre 73.000 anziani con età media di 84 anni e hanno osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di demenza in coloro che facevano uso di tali farmaci <sup>9</sup>.

Gli IPP diminuiscono l'assorbimento di calcio da parte dell'intestino, con conseguente rischio di osteoporosi e fratture da fragilità di anca, polso e colonna vertebrale, rischio maggiore se vengono assunti a dosi elevate e/o per un periodo più lungo di un anno <sup>10,11</sup>. Essi accelerano il deteriorarsi della funzionalità renale, in parte fisiologica con l'avanzare dell'età <sup>12</sup>; per questa ragione si raccomanda il dosaggio di creatinemia e magnesemia a un mese dall'inizio della terapia con PPI e successivamente annuale. È stato inoltre ipotizzato che l'aumento farmaco-indotto del pH gastrico tenda a convertire la spora del *Clostridium difficile* in batterio patogeno, facilitando l'infezione e contribuisca a eliminare una barriera difensiva nei confronti anche di altri agenti infettivi. Questa ipotesi sarebbe coerente con l'incremento dell'incidenza della polmonite comunitaria negli utilizzatori di IPP <sup>7</sup>. Nel luglio 2017 è stato pubblicato uno studio longitudinale di coorte osservazionale sul rischio di morte associato all'utilizzo di IPP: i risultati dello studio suggeriscono un aumento del rischio di morte negli utilizzatori di IPP, un aumento anche tra pazienti senza patologie gastrointestinali e un aumento in caso di prolungata durata di utilizzo <sup>13</sup>.

Dunque, se priva di accuratezza, la prescrizione di tali farmaci può condurre a importanti danni alla salute per i pazienti che ne facciano uso. Proprio per queste ragioni, si rende necessario introdurre una nuova forma di prevenzione, ovvero quella da

eccessiva medicalizzazione attuata mediante la deprescrizione.

La deprescrizione è una pratica che compete sia al medico che al paziente, il quale dovrebbe partecipare attivamente alle scelte sulla propria salute: la riduzione del dosaggio di un farmaco o la sua sospensione è ben accettata dai pazienti se presentata come una forma di tutela in base a nuove prove scientifiche, adattate alla pratica clinica.

È importante rinforzare il concetto che non tutte le terapie croniche con IPP sono inappropriate: tali farmaci hanno un profilo di sicurezza ottimo e sono essenziali nella prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali in pazienti anziani in terapia cronica con ASA o altri FANS.

Le linee guida AGA sopra citate infatti non raccomandano il controllo routinario di vitamina B12, creatinemia, magnesemia o densità minerale ossea nei pazienti nei quali sia indicata una terapia a lungo termine <sup>6</sup>. Ciò conferma che, a fronte di significativi incrementi del rischio relativo di eventi avversi, l'incidenza assoluta degli stessi resta bassa e accettabile in termini di rapporto beneficio/danno. È però necessario essere capaci di individuare i possibili casi di uso inappropriato – i casi in cui la cura farmacologica può essere sostituita da interventi sulle abitudini di vita quotidiana – e le caratteristiche tipiche dei pazienti a maggior rischio.

Secondo le linee guida dell'Associazione canadese dei Medici di Famiglia, sono eligibili alla deprescrizione i soggetti che abbiano assunto IPP per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo lieve-moderata per più di 8 settimane, coloro che li abbiano assunti nella terapia dell'ulcera peptica per più di 12 settimane, coloro

che abbiano prolungato oltre la dimissione una terapia intrapresa durante un ricovero in terapia intensiva e, infine, i pazienti che abbiano effettuato una terapia per *H. pylori* con IPP assunti per più di 2 settimane oltre l'eradicazione<sup>14</sup>.

L'atto di deprescrizione si configura come una vera e propria iniziativa di prevenzione, i cui scopi vanno ben oltre la riduzione del rischio di effetti collaterali derivanti da una terapia. Infatti, sempre più spesso ci troviamo di fronte a pazienti complessi, affetti da multiple patologie croniche, talvolta fragili e pertanto con omeostasi precaria.

Molte delle cronicità di tali pazienti richiedono trattamenti farmacologici continuativi, ognuno dei quali comporta rischi di eventi avversi.

Per di più, al crescere della numerosità dei farmaci assunti, aumenta la probabilità di interazioni farmacologiche e di ripercussioni imprevedibili sulla salute dei pazienti più fragili: si pensi, ad esempio, alle conseguenze di una peggiore aderenza a uno schema terapeutico "articolato", alle somministrazioni dimenticate o ai sovradosaggi accidentali.

È fondamentale quindi che i professionisti della salute in generale, e i medici di famiglia in particolare, prestino una grande

attenzione agli schemi terapeutici attribuiti a pazienti potenzialmente fragili, nei quali un IPP, prescritto in modo inappropriato e genericamente giustificato con finalità di "gastroprotezione", può minarne l'equilibrio già di per sé instabile.

### Bibliografia

- 1 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia*. Rapporto Nazionale 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2017.
- 2 Brunton LL, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*. New York, NY: McGraw-Hill Education 2012.
- 3 Moran N, Jones E, O'Toole A, et al. *The appropriateness of a proton pump inhibitor prescription*. *Ir Med J* 2014;107:326-7.
- 4 Franco JVA, Terrasa SA, Kopitowski KS. *Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care*. *J Family Med Prim Care* 2017;6:78-82.
- 5 Note AIFA. [www.aifa.gov.it/content/note-aifa](http://www.aifa.gov.it/content/note-aifa).
- 6 Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. *The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association*. *Gastroenterology* 2017;152:706-15.
- 7 Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. *Adverse risks associated with proton pump inhibitors: a systematic review*. *Gastroenterol Hepatol* 2009;5:725-34.
- 8 FDA Drug Safety Communication. *Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)*. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm). Accessed on: 02/10/201.
- 9 Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. *Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis*. *JAMA Neurol* 2016;73:410-6.
- 10 Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, et al. *Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting*. *Pharmacotherapy* 2014;34:570-81.
- 11 FDA Drug Safety Communication. *Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors*. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety).
- 12 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. *Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease*. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
- 13 Xie Y, Bowe B, Li T, et al. *Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans*. *BMJ Open* 2017;7:e015735.
- 14 Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician* 2017;63:354-6.