

# La prescrizione degli inibitori di pompa protonica: un decalogo per la Medicina Generale

C. Tosetti, E. Ubaldi, I. Grattagliano, R. Scoglio, T. Mastronuzzi, A. Belvedere, L. Bertolusso, A. Bozzani, G. Discafani, L. Napoli

Gruppo di studio SIMG-CP delle malattie digestive

## Prescription of proton pump inhibitors: a decalogue for general practitioners

**Summary.** Proton pump inhibitor drugs (PPIs) are an effective option both for the treatment of acid related diseases and for the prevention of gastro-duodenal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs. For these reasons, PPIs are among the most used drugs in Italy and in the world; however, therapeutic indications supported by scientific evidence often in clinical practice are inappropriately extended to situations not requiring the use of such molecules and outside the prescriptive regulation. In these cases the patient is exposed to potential risks related to side effects without receiving the benefits of the therapeutic effect. The SIMG study group on digestive system diseases aimed to produce this document with the aim of providing practical guidance on the correct and appropriate use of PPIs in general medicine practice, through a critical and shared analysis of the best available evidence and current prescriptive regulations. This document deals with: the appropriateness of the use of PPIs in the short- and long-term use, including conditions in which the use of PPIs, currently not reimbursable, may be useful; the methods of correct drug intake; safety and possible interactions; therapeutic management in agreement with the patient. Overall, the safety profile of PPIs is good and, when the indications are clearly recognized in international literature, their long-term use should not be affected by the fear of adverse reactions reported by publications that cannot establish a cause-effect relationship, as they are observational, retrospective studies, influenced by population selection and several confounding factors.

## Premessa

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) rappresentano un'opzione efficace sia per il trattamento delle patologie acido correlate che per la prevenzione del danno gastro-duodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Benché non agiscano sui meccanismi patogenetici della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), considerata una condizione a genesi multifattoriale, la potente azione soppressiva dell'acidità gastrica risulta utile nella guarigione delle complicanze della MRGE e nella riduzione dei sintomi. Egualmente la potente acido-soppressione è efficace nella guarigione di ulcere gastriche e duodenali e nel ridurre l'effetto lesivo dei FANS sulla barriera mucosa gastrica. L'azione sulla secrezione acida risulta inoltre utile anche per la gestione di alcuni sintomi dispeptici quali il dolore e il bruciore epigastrico.

Per questi motivi gli IPP sono tra i farmaci più utilizzati in Italia e nel Mondo; tuttavia le condizioni di impiego supportate da evidenze scientifiche spesso nella pratica clinica sono inappropriatamente allargate a situazioni non necessitanti l'uso di tali molecole

e al di fuori della regolamentazione prescrittiva. In questi casi il paziente è esposto ai potenziali rischi connessi ad effetti secondari senza ricevere i benefici dell'effetto primario. È stato evidenziato che la profonda e prolungata acido-soppressione provocata dagli IPP potrebbe contribuire all'insorgenza di alterazioni metaboliche e manifestazioni cliniche legate a modificazioni della mucosa gastrica, dell'assorbimento e trasformazione di nutrienti e altre sostanze, anche attraverso un'influenza sulla composizione del microbiota intestinale.

Questi rischi potenziali, in ragione dell'ampia diffusione di questi farmaci e dei costi ad essa correlati, sono stati oggetto di numerosi report prevalentemente basati su associazioni di probabilità statistica. Altrettanto numerose sono le revisioni sistematiche disponibili che concordemente tendono ad evidenziare la presenza di rilevanti fattori confondenti e a confermare un sostanziale profilo di sicurezza degli IPP quando utilizzati secondo criteri di appropriatezza basati sulle evidenze disponibili<sup>1 2</sup>.

Queste numerose pubblicazioni sui potenziali rischi dell'utilizzo degli IPP nel lungo termine hanno creato un clima di allarmi-

simo con un certo disorientamento prescrittivo nella classe medica, aggravato dai continui controlli amministrativi sull'appropriatezza prescrittiva.

Sulla base di queste premesse, il gruppo di studio SIMG sulle malattie dell'apparato digerente ha voluto realizzare questo documento con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche sul corretto e appropriato utilizzo degli IPP nella pratica della Medicina Generale, attraverso una analisi critica e condivisa delle migliori evidenze disponibili e delle attuali regolamentazioni prescrittive.

## 1. Differenze farmacologiche

*"Gli IPP hanno differenti profili farmacocinetici, differente capacità acidosoppressiva e differente tollerabilità, anche se l'efficacia clinica è generalmente sovrapponibile, fatta eccezione per particolari situazioni cliniche".*

Gli IPP hanno una differente farmacocinetica e una differente farmacodinamica con diversità di insorgenza dell'effetto antiseptico che però non determina una sostanziale differenza di efficacia per le condizioni cliniche di impiego previste dalle Note AIFA. Le indicazioni approvate e registrate dal Ministero

non sono uguali per tutte le molecole e sono a volte diverse in base al dosaggio, tuttavia la prescrivibilità a carico del SSN è regolata dalle Note AIFA che invece equiparano gli IPP, inquadrando tutte le molecole nella classe di appartenenza e senza distinzione tra le stesse. Se vi sono difformità di indicazioni autorizzate per un generico rispetto al brand, qualora il generico sia inserito nelle liste di trasparenza va inteso che il generico e il brand sono interscambiabili (CRF RER: DGR 2682/2004).

Gli IPP sono stati sviluppati a partire dal capostipite omeprazolo con l'obiettivo di migliorare le prestazioni cliniche e la sicurezza. Il pantoprazolo presenta un ampio profilo di sicurezza per interazioni farmacologiche. L'esomeprazolo ha dimostrato possibilità di un elevato effetto acido-soppressivo. Il lansoprazolo presenta maneggevoli formulazioni orodispersibili. Il rabeprazolo può risultare più efficace di altri IPP in alcuni gruppi di pazienti.

## 2. Prescrizione secondo indicazioni approvate

*“Le indicazioni di utilizzo degli IPP, riportate in scheda tecnica, non sono uguali per*

*tutti gli IPP e non sono attualmente tutte ammesse alla rimborsabilità dal SSN”.*

L'efficacia e la sicurezza degli IPP, come qualsiasi altra terapia, è legata ad un uso corretto. Le indicazioni approvate per questi farmaci sono il trattamento della MRGE, della dispepsia, della malattia peptica (ulcera gastrica e duodenale), la prevenzione del danno gastrico da FANS e la terapia della infezione gastrica da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Tab. I). L'AIFA ha ritenuto di limitare la rimborsabilità da parte del SSN ad alcune condizioni.

## 3. Uso nel breve termine (4-6 settimane)

*“L'uso degli IPP nel breve termine è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE, dell'ulcera peptica (ad eccezione del pantoprazolo) e per l'eradicazione dell'infezione da H. pylori. Gli IPP non sono rimborsabili come 'gastroprotezione' nel breve termine”.*

È appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine della MRGE senza o con complicanze e delle sue, purtroppo frequenti, recidive. La diagnosi di

MRGE è clinica e può essere basata sui criteri di Montreal<sup>3</sup> che riconoscono una sindrome tipica (caratterizzata da pirosi e rigurgito acido) e una serie di sindromi atipiche ad espressione clinica extradigestiva. In questo ultimo caso è opportuno condividere la diagnosi a livello specialistico gastroenterologico in quanto il trattamento con IPP a breve termine è frequentemente deludente e può essere necessario approfondire la valutazione del paziente con accertamenti specialistici quali la pH-impedenziometria.

È appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine dell'ulcera gastrica e duodenale (incluse possibili recidive), che peraltro è anche la sola condizione in cui è rimborsato l'uso degli IPP per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. In altre situazioni in cui la cura dell'*H. pylori* è riconosciuta appropriata da consensus e linee guida internazionali, non è rimborsata dal SSN, incluse la dispepsia non investigata in giovani pazienti senza sintomi di allarme o la dispepsia funzionale (cioè la presenza di sintomi dispeptici in assenza di lesioni gastroduodenali endoscopicamente dimostrate). È da notare che nella scheda tecni-

## TABELLA I.

Sintesi dell'utilizzo appropriato degli IPP (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato)<sup>1,2</sup>.

Condizione clinica	Dosaggio e durata raccomandati
MRGE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi clinica (no EGDs)</li> <li>• Esofagite erosiva (grado A/B)</li> <li>• Esofagite erosiva (grado C/D)</li> <li>• Non erosiva (NERD)</li> <li>• MRGE extra esofagea</li> <li>• Lungo termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose standard per 4-8 settimane</li> <li>• Dose standard per 8-12 settimane</li> <li>• Dose doppia* per 8-12 settimane</li> <li>• Dose standard per 4-8 settimane</li> <li>• Dose standard o doppia* per almeno 12 settimane</li> <li>• Dose standard o ridotta (continua, intermittente o on-demand)</li> </ul>
Esofagite eosinofila	Dose standard o doppia* per 8-12 settimane
Esofago di Barrett	Terapia a lungo termine secondo condizione clinica
S. Zollinger-Ellison	Alta dose (anche 2 volte al dì) a lungo termine
Ulcera peptica <i>H. pylori</i> negativa e da FANS	Dose standard per 4-8 settimane
Eradicazione <i>H. pylori</i>	Dose standard 2 volte al dì per 7-14 giorni (in associazione con antimicrobici)
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso cronico di FANS/ASA in paziente a rischio** o in concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici</li> <li>• Uso acuto di FANS/ASA in paziente a rischio (non a carico SSN)</li> <li>• Uso cronico di FANS associato ad ASA (non a carico di SSN in paziente non a rischio**)</li> </ul>	Dose standard o ridotta

\* Non previsto in scheda tecnica. \*\* Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica. EGDs: esofagogastroduodenoscopia; MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo; NERD: *Non Erosive Reflux Disease*; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

ca del pantoprazolo non è riportata l'ulcera peptica come indicazione terapeutica.

La terapia eradicante l'infezione da *H. pylori* rimane l'unica condizione in cui è prevista una dose doppia di IPP per il periodo necessario all'eradicazione (7-14 giorni). In ogni altra situazione la doppia dose non è prevista dalle schede tecniche dei farmaci sebbene esistano evidenze che ne suggeriscano l'utilizzo nell'esofagite severa (grado C/D) <sup>4</sup> e nell'esofagite eosinofila <sup>5</sup>.

Da quanto riportato nella attuale nota 1 AIFA, cioè l'uso degli IPP come prevenzione del danno del tratto digestivo superiore ("gastroprotezione") nei pazienti in trattamento cronico con FANS, se ne deduce che l'uso degli IPP per periodi di trattamento brevi nei soggetti a rischio non è rimborsabile dal SSN.

#### 4. Uso prolungato

*"L'uso prolungato degli IPP, oltre le 4-8 settimane, è appropriato e rimborsato dal SSN nel trattamento di alcune forme di MRGE (con una revisione periodica di tale trattamento) e nei soggetti in trattamento cronico con FANS/ASA che sono a rischio di sviluppare complicanze gastroduodenali (Tab. I)".* L'utilizzo prolungato è appropriato e rimborsato in caso di MRGE (con e senza esofagite o altre complicanze) in cui la sintomatologia recidiva dopo trattamenti brevi oppure siano presenti condizioni particolari della muco-

sa esofagea (es. Barrett). In questi casi è opportuno sorvegliare il paziente, utilizzare il più basso dosaggio necessario e, secondo le indicazioni AIFA, ricontrollare periodicamente il paziente per verificare la possibilità di sospendere il trattamento. Il controllo periodico del paziente è clinico, ed eventualmente endoscopico solo nei casi in cui si evidenzino delle indicazioni specifiche.

L'uso prolungato è appropriato per la protezione del danno gastrico da utilizzo cronico di FANS, incluso ASA a basse dosi. Gli inibitori selettivi della Ciclossigenasi-2 (COXIB) non sono equiparati ai FANS in quanto presentano un profilo di sicurezza significativamente migliore nei confronti del danno gastroduodenale. Per uso cronico si intende una terapia generalmente superiore alle 4 settimane. La rimborsabilità del farmaco è limitata a soggetti a rischio di complicanze, cioè emorragie maggiori e ulcerazioni gastroduodenali. Tra i pazienti che assumono cronicamente ASA o FANS sono considerati a rischio le seguenti categorie <sup>6 7</sup>: assunzione contemporanea di FANS e ASA oppure un doppio FANS; assunzione cronica di ASA/FANS e cortisonico; assunzione cronica di ASA/FANS e terapia anticoagulante; pregressa ulcera peptica o emorragia, assunzione cronica di ASA/FANS in soggetto anziano. L'AIFA non fissa alcuna età specifica per la definizione di soggetto anziano: a livello internazionale è

identificata un'età critica di 70-75 anni, l'età di riferimento del paziente anziano è generalmente individuata nei 65 anni.

Il rabeprazolo non è indicato per la prevenzione del danno da FANS; analogamente le schede tecniche di pantoprazolo ed esomeprazolo non raccomandano l'uso del dosaggio più elevato (40 mg) per la stessa indicazione.

#### 5. Utilizzo da considerare e utilizzo inappropriato

*"Dai dati di letteratura emergono condizioni in cui può essere utile l'utilizzo degli IPP, attualmente non previste nella rimborsabilità, come la dispepsia con dolore epigastrico prevalente, alcune condizioni di 'gastroprotezione', la pancreatite cronica, dopo scleroterapia di varici esofagee, nel morbo di Crohn a localizzazione alta <sup>8</sup> (Tab. II). L'utilizzo degli IPP è inappropriato nei soggetti non a rischio che assumono FANS/ASA o COXIB, o NAO, o antiaggreganti non ASA, nell'uso di cortisone, eparina, bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici, nel paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave, nel paziente con gastrite atrofica multifocale, gastrectomia totale o subtotale, dispepsia tipo 'postprandial distress syndrome'" (Tab. III).*

Al di fuori delle evidenze attualmente dispo-

#### TABELLA II.

*Sintesi dell'utilizzo degli IPP da considerare (non a carico SSN secondo le attuali note AIFA) (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato) <sup>1 2</sup>.*

Condizione clinica	Dosaggio e durata raccomandati
Dispepsia non investigata in soggetti giovani (< 45 anni) con prevalente sindrome con dolore epigastrico	Dose standard o ridotta per 4 settimane
Dispepsia funzionale tipo "epigastric pain" (con prevalente dolore epigastrico)	Dose standard o ridotta per 4-8 settimane
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paziente a rischio in TAO o in terapia antiaggregante non ASA**</li> <li>• Terapia cronica concomitante ASA + SSRI</li> <li>• Terapia antiaggregante ASA + clopidogrel</li> <li>• Uso acuto di FANS/ASA in paziente in TAO</li> <li>• Uso di COXIB in paziente a rischio**</li> </ul>	Dose standard o ridotta
Pancreatite cronica con steatorrea refrattaria a terapia sostitutiva enzimatica	Dose standard
Dopo scleroterapia di varici esofagee	Dose standard per 10 giorni
Pazienti affetti da morbo di Crohn con localizzazione esofagea o gastroduodenale	Dose standard

\*\* Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

## TABELLA III.

Sintesi dell' utilizzo non appropriato degli IPP (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato)<sup>1,2</sup>.

Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente non a rischio**
Uso di COXIB in paziente non a rischio**
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)
TAO in paziente non a rischio**
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS
Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente non a rischio**
Uso di bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici
Paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave
Paziente con gastrite atrofica multifocale
Paziente con gastrectomia totale o subtotale
Dispepsia non investigata o funzionale tipo "postprandial distress syndrome" (sazietà precoce e/o ripienezza post-prandiale)

\*\* Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.

nibili e recepite dalle linee guida internazionali, l' utilizzo degli IPP è da considerarsi inappropriato e quindi predisponente a possibili rischi farmacologici senza i benefici connessi ad un uso congruo.

Per il trattamento a breve termine un' area di dubbia appropriatezza può essere riconoscibile nel trattamento di alcuni sintomi che hanno dimostrato una scarsa risposta terapeutica agli IPP, quali la ripienezza postprandiale, la digestione prolungata, eruttazioni, nausea e vomito, meteorismo, distensione e sintomi addominali. Per l' utilizzazione di IPP finalizzata al trattamento di soli sintomi dispeptici, in assenza di concomitante MRGE, non è ammessa la rimborsabilità, che è parimenti esclusa per ogni interpretazione di "gastroprotezione" al di fuori delle condizioni sopra riportate, come ad esempio per evitare o ridurre una sintomatologia epigastrica non ben definita in corso di qualsiasi terapia.

Proprio nella cosiddetta "gastroprotezione" sono riconoscibili i più frequenti comportamenti non appropriati<sup>9</sup>. Per un utilizzo corretto del farmaco è buona norma, dopo aver valutato l' indicazione clinica, riferirsi innanzitutto alle normative AIFA che stabiliscono criteri fondati sulle evidenze cliniche riconosciute dalle linee guida internazionali. In

assenza di uso concomitante di FANS/ASA, la sola terapia cortisonica o anticoagulante non è supportata da evidenze sufficienti a favore di un rilevante effetto gastrolesivo<sup>1</sup>. Eppure, anche a livello specialistico, sia chirurgico che internistico, in questi casi viene spesso suggerita una "gastroprotezione" potenzialmente induttiva di interferenza farmacologica che potrebbe addirittura inficiare l' efficacia delle concomitanti terapie. Lo stesso ragionamento si deve applicare per diffuse situazioni quali l' uso di eparine, antibiotici, chemioterapici, antidolorifici non FANS, sali di ferro e politerapie in generale. Maggiormente controverse risultano alcune aree non prese in considerazione dall' AIFA, soprattutto a causa di una mancata revisione periodica dei criteri di rimborsabilità pur in presenza di evidenze legate all' introduzione di nuovi trattamenti.

Gli studi disponibili sui nuovi anticoagulanti orali dimostrano profili di sicurezza gastrointestinale paragonabili<sup>10,11</sup> a quelli degli antagonisti della vitamina K. La Nota AIFA 1, utilizzando il termine generico di terapia anticoagulante orale, non distingue tra le categorie. Diversamente, non sono presi in considerazione i farmaci antiaggreganti non ASA, la cui gastrolesività è riconosciuta<sup>12</sup> e sono spesso usati in combinazione con ASA/

anticoagulanti/eparine. Pertanto, nei pazienti che utilizzano gli antiaggreganti non ASA l' opportunità della terapia preventiva con IPP deve essere valutata singolarmente, escludendo comunque la rimborsabilità.

Simili ragionamenti devono essere applicati in pazienti ad alto rischio di danno gastrico che utilizzano terapie croniche con inibitori del reuptake della serotonina, la cui potenziale pericolosità è inserita nelle schede tecniche, ma per i quali non vi sono indicazioni di rimborsabilità degli IPP per uso "gastroprotettivo".

## 6. Assunzione corretta del farmaco

*"È raccomandato assumere gli IPP al mattino, prima della colazione, o comunque prima di un pasto durante la giornata. Gli schemi terapeutici vanno dalla terapia al bisogno, alla terapia a brevi cicli o continuativa, sulla base della gravità della malattia acido-correlata. L' assunzione deve essere quotidiana e la sospensione, dopo trattamento prolungato, deve avvenire gradualmente".*

Particolare cura deve essere rivolta dal medico ad assicurare una corretta somministrazione del farmaco, poiché parte degli insuccessi terapeutici potrebbero essere ascritti ad errori organizzativi e posologici. Gli IPP sono profarmaci che devono essere assunti a stomaco vuoto per permetterne l' attivazione in ambiente acido, prima di un pasto che stimola la ricostituzione delle pompe protoniche. Se il farmaco è assunto in tarda serata non risulterà attivo durante la notte fino alla colazione del mattino successivo, perdendo grande parte del proprio tempo terapeutico. Pertanto, la modalità più corretta di assunzione è il mattino a digiuno (conversione farmacologica) mezz' ora prima della colazione, per coprire l' attivazione delle pompe protoniche che avviene durante i pasti della giornata. In caso di particolari situazioni (ad es. colazione scarsa) possono essere assunti prima di pranzo o cena.

L' assunzione al mattino degli IPP è anche necessaria a ridurre il contenuto acido della secrezione gastrica che refluisce in esofago durante i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, rilasciamenti che sono fisiologicamente più frequenti nelle ore diurne e in particolare nel periodo post-prandiale. Nel trattamento della malattia peptica e

della MRGE complicata e in caso di “gastro-protezione”, la terapia deve essere assunta tutti i giorni, per evitare periodi di mancata copertura ed effetto rebound. In caso di uso finalizzato al controllo dei sintomi tipici della MRGE sono utilizzati anche schemi costituiti da brevi cicli. Per queste finalità sono disponibili formulazioni OTC. Non è consigliata una terapia a cicli periodici (esempio stagionali), in assenza di sintomi. Talvolta viene proposta la cosiddetta terapia *on demand* (al bisogno), gestita dal paziente. Questa terapia, sebbene risultata efficace nel management del paziente con forme lievi o non erosive (NERD) di MRGE, non è consigliata nelle forme più severe di esofagite<sup>13-15</sup>.

Nella interruzione del trattamento con IPP è da evitare la sospensione immediata, specialmente se l'uso è stato protratto<sup>16</sup>. La riduzione del dosaggio piuttosto che l'interruzione immediata viene suggerita come strategia più efficace per evitare il meccanismo dell'effetto rebound con ipersecrezione acida gastrica alla sospensione del trattamento<sup>17</sup>.

## 7. Sicurezza

*“Il profilo di sicurezza degli IPP è sostanzialmente buono anche se, come per qualsiasi altro farmaco, possono essere responsabili di possibili eventi avversi. Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere inficiato dal timore di reazioni avverse riportate da recenti pubblicazioni, che non possono stabilire una relazione di causa-effetto in quanto studi osservazionali, retrospettivi, influenzati dalla selezione della popolazione e da numerosi fattori confondenti”.*

In caso di terapia a breve termine il profilo di sicurezza è buono. Le segnalazioni di reazioni allergiche sono rare. In caso di utilizzo in paziente giovane senza sintomi di allarme in base alla diagnosi clinica di MRGE basata sulla presenza di sintomatologia tipica, la possibilità di mascherare con un breve trattamento antisecretorio la presenza di una patologia grave è estremamente ridotta. Il potenziale ritardo diagnostico non è considerato influenzare l'esito clinico, in quanto il trattamento con IPP rappresenta un trattamento efficace in caso di malattia ulcerosa e nell'eventualità di patologia neoplastica l'espressione sintomatica corrisponde pur troppo già a condizioni avanzate.

La sicurezza rappresenta un capitolo importante nell'uso a lungo termine in quanto la profonda riduzione dell'ambiente acido gastrico potrebbe determinare modificazioni a livello della mucosa gastrica, interferenze sull'assorbimento di sostanze e sul comportamento del microbiota<sup>18</sup>.

Come riportato nell'introduzione, le revisioni della letteratura al momento non sembrano porre in rilievo particolari problemi di sicurezza quando utilizzati in modo appropriato, in particolare con tempistiche e dosaggi ridotti al minimo necessario. Viene sottolineato che gli studi che hanno evidenziato possibili rischi clinici in soggetti in trattamento cronico con IPP difficilmente prendono in considerazione l'insieme dei numerosi fattori confondenti, essendo spesso gli IPP utilizzati in popolazioni “fragili” ad alto rischio di progressione di patologie<sup>1 2 18</sup>.

Le evidenze in letteratura sono contrastanti e basate su studi osservazionali e case report per cui la valutazione richiede cautela e solo in rari casi sembrano esserci delle implicazioni cliniche<sup>19</sup>.

Sulla base delle prove esistenti i benefici del trattamento con IPP sembrano prevalere sui rischi potenziali nella grande maggioranza dei pazienti, soprattutto se l'uso di IPP si basa su una indicazione rilevante. La preoccupazione per le complicanze deve essere principalmente rivolta a persone anziane, malnutriti e con notevole co-morbidity. In questa popolazione un aumentato rischio di infezioni enteriche, fratture e carenze nutrizionali potrebbero avere conseguenze cliniche e dovrebbero indurre ad una attenta valutazione della necessità di un trattamento cronico con IPP<sup>20</sup>.

Recentemente si è posta attenzione sulla categoria dei pazienti con cirrosi epatica nei quali l'utilizzo con IPP deve avvenire con estrema cautela per la possibilità di encefalopatia e peritonite batterica spontanea, specialmente in presenza di ascite<sup>21 22</sup>.

Da diverso tempo è stato evidenziato come la terapia cronica con IPP possa favorire la progressione verso l'atrofia in presenza di gastrite cronica da infezione da *H. pylori*<sup>23</sup>. Per questi motivi è stato suggerito che nei pazienti candidati ad uso cronico di IPP sia potenzialmente utile ricercare e trattare tale infezione. La cura dell'infezione da *H. pylori* è inoltre considerata utile nella prevenzione del danno gastrico da uso cronico di FANS/

ASA, soprattutto se effettuata prima dell'inizio della terapia acidosoppressiva.

Attualmente non sono consigliati né il dosaggio né il supplemento preventivo di vitamine o sali minerali se il paziente non presenta rischi specifici<sup>19</sup>.

Non sono descritte controindicazioni di rilievo per gli IPP. Le schede tecniche di alcuni IPP riportano l'autorizzazione per l'uso in gravidanza<sup>24</sup> e nel paziente pediatrico. L'uso in questi casi è comunque consigliato solo se strettamente necessario.

## 8. Interazioni

*“Gli IPP hanno il rischio di interazioni con molti farmaci, con un buon profilo di sicurezza dimostrato dal pantoprazolo. In caso di uso concomitante di tiroxina e di clopidogrel è consigliato, rispettivamente, la somministrazione posticipata dell'IPP prima di pranzo o di cena e di non utilizzare omeprazolo ed esomeprazolo”.*

Si tratta di un capitolo particolarmente importante per i potenziali rischi causati dalla modificazione dell'ambiente gastrico con ripercussioni sull'assorbimento e il transito dei farmaci. Le interferenze farmacologiche di maggiore significato clinico sono quelle con warfarin, tiroxina e benzodiazepine, tuttavia non tutti gli IPP hanno dimostrato effetti simili. Il pantoprazolo è stato testato in uso concomitante con molti farmaci dimostrando un buon profilo di sicurezza. Nel caso di concomitante terapia con tiroxina, che richiede anch'essa l'assunzione a digiuno prima di colazione, valutare la possibilità di posticipare quella dell'IPP prima di pranzo o cena<sup>25</sup>.

Nel caso di terapia concomitante con clopidogrel, le autorità regolatorie sconsigliano l'utilizzo di omeprazolo ed esomeprazolo per la possibile riduzione dell'effetto clinico.

## 9. Gestione terapeutica in accordo col paziente

*“È fondamentale ottenere il corretto utilizzo degli IPP da parte dei pazienti. Il trattamento prolungato deve essere sottoposto a verifica periodica, anche ai fini di una eventuale sospensione”.*

La relazione terapeutica col paziente rappresenta un cardine fondamentale, specie in caso di possibile prolungamento di terapia.

In caso di terapia di breve termine è neces-

sario, oltre alle opportune precisazioni sugli obiettivi del trattamento, evidenziare la corretta assunzione della terapia. Il paziente deve essere invitato ad osservare e segnalare immediatamente peggioramenti o mancati miglioramenti sintomatologici. Non devono essere trascurati consigli dietetici e sullo stile di vita, pur in presenza di una terapia particolarmente efficace come quella con IPP.

In caso di terapia prolungata, oltre alle indicazioni sintetizzate in precedenza, deve essere raccomandato di attenersi allo schema concordato evitando modificazioni posologiche in autonomia, specie se brusche.

Per evitare possibili falsi negativi per la diagnosi di infezione da *H. pylori*, deve essere posta attenzione ad assicurare la sospensione della terapia con IPP nelle due settimane precedenti un esame endoscopico del tratto digestivo superiore o un test (sul respiro o sulle feci) per la ricerca dell'infezione da *H. pylori*.

È dimostrata una associazione significativa tra risposta sintomatica agli IPP e miglioramento della qualità della vita<sup>26</sup>. Risulta pertanto di difficile gestione la decisione di sospendere il trattamento prolungato per MRGE non complicata. In questi casi si ritiene opportuno chiedere al paziente di segnalare il raggiungimento di un congruo periodo di benessere per tentare l'interruzione del trattamento.

## 10. Uso appropriato e deprescrizione

*“Un valido ausilio all'appropriato utilizzo degli IPP viene offerto dai gestionali di audit clinico come Mille-GPG che permette di valutare l'eventuale utilizzo in eccesso o in difetto degli IPP. L'elevata inappropriata riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette poi nelle dimissioni ospedaliere e nelle prescrizioni specialistiche. Il MMG è coinvolto in un processo continuo di controllo e segnalazione di indotta inappropriata di utilizzo degli IPP”.*

Tutte le indagini disponibili riportano che le difficoltà nell'uso appropriato di IPP sono presenti sia sul territorio che in ambiente ospedaliero<sup>27</sup>. Oltre alle motivazioni ricordate nell'introduzione deve essere evidenziata una certa inerzia nella revisione delle terapie prolungate. Il medico di medicina generale (MMG) è nella posizione ottimale per effettua-

re una medicina di opportunità, incontrando il paziente anche per motivi non strettamente inerenti la prescrizione di IPP o in occasione di ripetizione di prescrizioni terapeutiche. Un aiuto in questo senso è offerto dai software professionali disponibili. L'utilizzo di GPG (*General Practice Governance*) di Millewin permette di indicizzare i pazienti in trattamento con IPP evidenziando quelli con o senza corrispondenza con una diagnosi coerente (questo atteggiamento dovrebbe portare al processo, da più parti auspicato, della “deprescrizione”). Con lo stesso software è possibile controllare anche quali pazienti in trattamento con ASA a basse dosi potrebbero necessitare di terapia con IPP.

Al MMG spesso giungono da colleghi di differenti specialità, incluse dimissioni ospedaliere, proposte terapeutiche in cui l'uso di IPP è di dubbia appropriatezza<sup>27</sup>. Le Note AIFA, regole che tutti i professionisti dovrebbero rispettare per la prescrizione a carico del SSN, pur evidenziando limitazioni dovute alla loro mancata revisione periodica, rappresentano validi criteri di appropriatezza clinica, ma sono tuttora poco conosciute o addirittura ignorate nella pratica clinica in molte realtà. Fra le situazioni più frequenti citiamo la “gastroprotezione” in caso di sola terapia eparinica, per farmaci antidolorifici non FANS, per antibiotici, oppure per uso di FANS o ASA in soggetti non a rischio di complicanze gastroduodenali. In questi casi occorre spiegare al paziente la situazione e concordare le decisioni. L'eventualità di prescrizione non a carico del SSN, se formalmente elimina problemi amministrativi, non risolve l'inappropriatezza.

Lo sforzo di una progressione dell'intera classe medica verso una prescrizione appropriata richiede collaborazione, occasioni di confronto, formazione specifica possibilmente comune. In caso di situazione conflittuale persistente è opportuno un corretto confronto professionale diretto. Qualora la problematica investa interi gruppi professionali si possono avviare segnalazioni ai competenti referenti distrettuali aziendali, opportunamente documentate, con il supporto di organizzazioni sindacali e scientifiche.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper*

*addressing benefits and potential harms of acid suppression.* BMC Med 2016;14:179.

<sup>2</sup> Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis 2016;48:851-9.

<sup>3</sup> Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus.* Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.

<sup>4</sup> Kinoshita Y, Hongo M. *Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study.* Am J Gastroenterol 2012;107:522-30.

<sup>5</sup> Molina-Infante J, Katzka DA, Dellon ES. *Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: A historical perspective on a novel and evolving entity.* Rev Esp Enferm Dig 2015;107:29-36.

<sup>6</sup> Scarpignato C, Hunt RH. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention.* Gastroenterol Clin North Am 2010;39:433-64.

<sup>7</sup> Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. *Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis.* Gastroenterology 2002;123:1006-12.

<sup>8</sup> Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. *3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management.* J Crohns Colitis 2017;11:3-25.

<sup>9</sup> Tosetti C, Nanni I. *Use of proton pump inhibitors in general practice.* World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017;8:180-5.

<sup>10</sup> Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. *A comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin.* Am J Gastroenterol 2017;112:734-739.

<sup>11</sup> Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. *Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study.* BMJ 2015;350:1857.

<sup>12</sup> Brooks J, Warburton R, Beales IL. *Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance.* Ther Adv Chronic Dis 2013;4:206-22.

<sup>13</sup> Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. *Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'.* Aliment Pharmacol Ther 2007;26:195-204.

<sup>14</sup> Fass R. *Alternative therapeutic approaches to chronic proton pump inhibitor treatment.* Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:338-45.

<sup>15</sup> Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for gas-*

## Dieci Messaggi chiave

1. Gli IPP hanno differenti profili farmacocinetici e farmacodinamici, differente capacità acidopressiva e differente tollerabilità, anche se l'efficacia clinica è generalmente sovrapponibile, fatta eccezione per particolari situazioni cliniche.
2. Le indicazioni di utilizzo degli IPP, riportate in scheda tecnica, non sono uguali per tutti gli IPP e non sono attualmente tutte ammesse alla rimborsabilità dal SSN.
3. L'uso degli IPP nel breve termine è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE, dell'ulcera peptica (ad eccezione del pantoprazolo) e per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. Gli IPP non sono rimborsabili come "gastroprotezione" nel breve termine.
4. L'uso prolungato degli IPP, oltre le 4-8 settimane, è appropriato e rimborsato dal SSN nel trattamento di alcune forme di MRGE (con una revisione periodica di tale trattamento) e nei soggetti in trattamento cronico con FANS/ASA che sono a rischio di sviluppo di complicanze gasroduodenali (Tab. I).
5. Dai dati di letteratura emergono condizioni in cui può essere utile l'utilizzo degli IPP, attualmente non previste nella rimborsabilità, come la dispepsia con dolore epigastrico prevalente, alcune condizioni di "gastroprotezione", la pancreatite cronica, dopo scleroterapia di varici esofagee, nel morbo di Crohn a localizzazione alta. L'utilizzo degli IPP è inappropriato nei soggetti non a rischio che assumono FANS/ASA o COXIB, o NAO, o antiaggreganti non ASA, nell'uso di cortisone, eparina, bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici, nel paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave, nel paziente con gastrite atrofica multifocale, gastrectomia totale o subtotale, dispepsia tipo "postprandial distress syndrome".
6. È raccomandato assumere gli IPP al mattino, prima della colazione, o comunque prima di un pasto durante la giornata. Gli schemi terapeutici vanno dalla terapia al bisogno, alla terapia a brevi cicli o continuativa, sulla base della gravità della malattia acido-correlata. L'assunzione deve essere quotidiana e la sospensione, dopo trattamento prolungato, deve avvenire gradualmente.
7. Il profilo di sicurezza degli IPP è sostanzialmente buono anche se, come qualsiasi farmaco, possono essere responsabili di possibili eventi avversi. Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere inficiato dal timore di reazioni avverse riportate da recenti pubblicazioni che non possono stabilire una relazione di causa-effetto in quanto studi osservazionali, retrospettivi, influenzati da selezione della popolazione e numerosi fattori confondenti
8. Gli IPP hanno il rischio di interazioni con molti farmaci, con un buon profilo di sicurezza dimostrato dal pantoprazolo. In caso di uso concomitante di tiroxina e di clopidogrel è consigliato, rispettivamente, la somministrazione posticipata dell'IPP (a prima pranzo o prima cena) e di non utilizzare omeprazolo ed esomeprazolo.
9. È fondamentale ottenere il corretto utilizzo degli IPP da parte dei pazienti. Il trattamento prolungato deve essere sottoposto a verifica periodica, anche ai fini di un'eventuale sospensione.
10. Un valido ausilio all'appropriato utilizzo degli IPP viene offerto dai gestionali di audit clinico come Mille-GPG che permette di valutare l'eventuale utilizzo in eccesso o in difetto degli IPP. L'elevata inappropriatazza riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette poi nelle dimissioni ospedaliere e nelle prescrizioni specialistiche. Il MMG è coinvolto in un processo continuo di controllo e segnalazione di indotta inappropriatazza di utilizzo degli IPP.

*troesophageal reflux disease* 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:751-67.

- <sup>16</sup> Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.
- <sup>17</sup> Howden CW, Kahrilas PJ. *Editorial: just how "difficult" is it to withdraw PPI treatment?* *Am J Gastroenterol* 2010;105:1538-4.
- <sup>18</sup> Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. *Complications of proton pump inhibitor therapy*. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Reimer C. *Safety of long-term PPI therapy*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:443-54.
- <sup>21</sup> Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. *Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites*. *Hepatology* 2016;64:1265-72.
- <sup>22</sup> Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. *Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study*. *Gastroenterology* 2017;152:134-141.
- <sup>23</sup> Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-668.
- <sup>24</sup> Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. *The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: an evidence-based review and Delphi consensus*. *Drugs* 2017;77:547-61.
- <sup>25</sup> Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. *Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review*. *Clin Ther* 2017;39:378-403.
- <sup>26</sup> Becher A, El-Serag H. *Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:618-27.
- <sup>27</sup> Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, et al. *Appropriateness of proton pump inhibitor (PPI) prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy*. *Eur J Intern Med* 2016;30:31-6.