

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Agosto 2023

INIBITORI DI POMPA PROTONICA: IPERPRESCRIZIONE ED EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE

Da anni si assiste in Italia, come nel resto del mondo, ad un sovra-utilizzo di farmaci per i disturbi correlati all'acidità gastrica e, in particolare, degli inibitori di pompa protonica (IPP). Tale fenomeno è correlato a molteplici fattori, tra cui la crescente incidenza di patologie acido-correlate, in particolare la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), che è passata in Italia dal 18,7% nel 2018 al 33% nel 2022. I dati epidemiologici non giustificano tuttavia un incremento così elevato nelle prescrizioni di tali farmaci. Pertanto è necessario individuare possibili utilizzi inappropriati di tali categorie terapeutiche per razionalizzarne la prescrizione, ridurne la spesa, ma soprattutto al fine di salvaguardare la salute dei pazienti. Come emerso in numerosi studi, l'uso inappropriato di questi farmaci non è peculiare di un setting, ma è omogeneo considerando ambiti diversi: *le prescrizioni di IPP risultano numerose ed inappropriate sia nel contesto ospedaliero che nel contesto territoriale* (Giannini E.G. et al, 2020; Lodato et al., 2016).

Le linee guida e le schede tecniche dei farmaci possono fornire un valido supporto per ridurre i potenziali effetti nocivi nonché i costi diretti e indiretti legati ad un utilizzo improprio. La gestione farmacologica di queste condizioni, infatti, per essere funzionale e ottimale rispetto alla salute del paziente, dovrebbe presupporre una costante valutazione del disturbo, così da limitarne l'uso allo stretto necessario.

Le principali classi farmacologiche indicate nella terapia per l'acidità gastrica e patologie acido-correlate (ulcera peptica, gastrite, MRGE, eradicazione *Helicobacter Pylori*) sono elencate nella figura sottostante (Fig.1), dove è possibile osservare gli specifici meccanismi d'azione di tali farmaci.

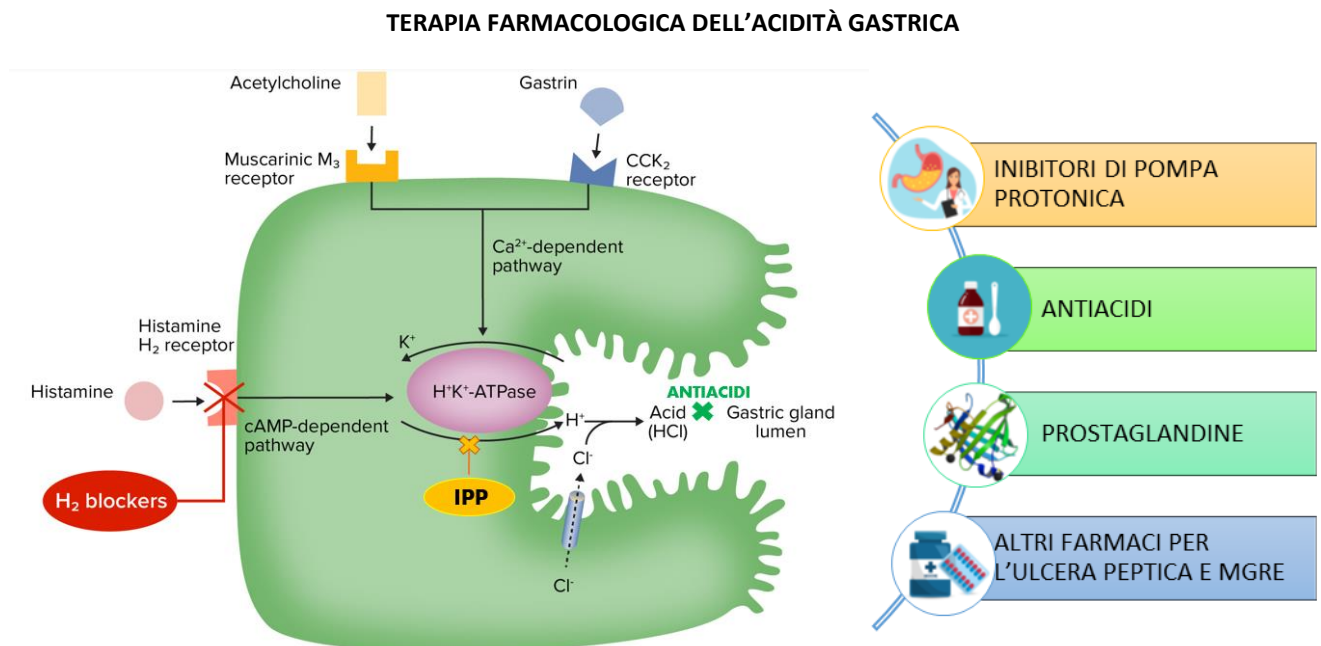


Fig. 1 Terapia Farmacologia dell'acidità gastrica: classi terapeutiche e meccanismi d'azione.

Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE: Profili prescrittivi nella Medicina Generale

Le analisi delle prescrizioni complessive di tutti i farmaci antiacidi/ antisecretori/gastroprotettori e delle relative indicazioni riportate dai MMG sul territorio nazionale (Figura 2) evidenziano come in oltre il 40% dei casi sia presente una diagnosi di **malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)** (Rapporto Osmed- Data pubblicazione: 07/2022). Percentuali inferiori riguardano la diagnosi di **gastrite** (11,8%) e di **altri disturbi gastrointestinali** (11,5%). Le prescrizioni effettuate nell'anno 2021 con indicazione al trattamento **dell'ulcera peptica gastroduodenale** e all'**eradicazione dell'Helicobacter Pylori** sono state inferiori alle precedenti, con valori rispettivamente pari al 3,3% e l'1,3%. Circa il 31% delle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori (principalmente IPP) è riconducibile ad una **terapia gastroprotettiva** di cui:

- il 19% delle prescrizioni è relativo a pazienti in trattamento per **disturbi cardio-metabolici** con farmaci potenzialmente gastrolesivi (ad esempio antiaggreganti);
- il 9,3% delle prescrizioni (IPP e antiacidi le classi più utilizzate) si riscontrano nei **pazienti trattati con farmaci per il dolore** (ad esempio FANS e Coxib);
- il 2,2% si riferisce a **pazienti affetti da altri disturbi a carico del sistema respiratorio** ed in trattamento con farmaci il cui profilo di sicurezza relativo agli eventi avversi al livello gastrico necessita di valutazione (ad esempio corticosteroidi).

DISTRIBUZIONE % DELLE PRESCRIZIONI PER INDICAZIONE TERAPEUTICA

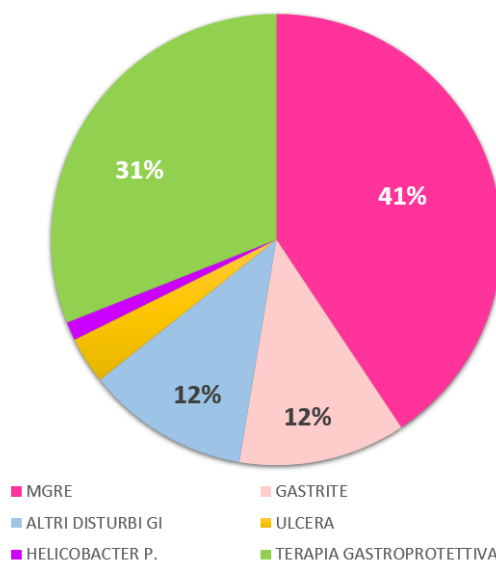


Fig. 2 Distribuzione % delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori
 Fonte Dati: Rapporto Osmed 2021- Data pubblicazione: 07/2022

Per quanto concerne le prescrizioni dei farmaci con indicazione per MRGE, il 38,7% dell'intera categoria terapeutica corrisponde a prescrizioni di IPP. Delle prescrizioni per "gastrite" circa l'11,1% è riconducibile a prescrizioni di IPP, mentre nella terapia per l'eradicazione dell'Helicobacter pylori la distribuzione percentuale è simile tra le classi di farmaci analizzate, con valori lievemente più elevati per gli altri farmaci antiacidi/anti- secretori/gastroprotettori (1,4%). I grafici di seguito riportati (Fig.2) illustrano la distribuzione percentuale delle indicazioni per cui sono stati prescritti i farmaci antiacidi, antisecretori e gastroprotettori (Rapporto Osmed - Data pubblicazione: 07/2022).

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE INDICAZIONI RIPORTATE NELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI ANTIACIDI/ANTISECRETORI/GASTROPROTETTORI

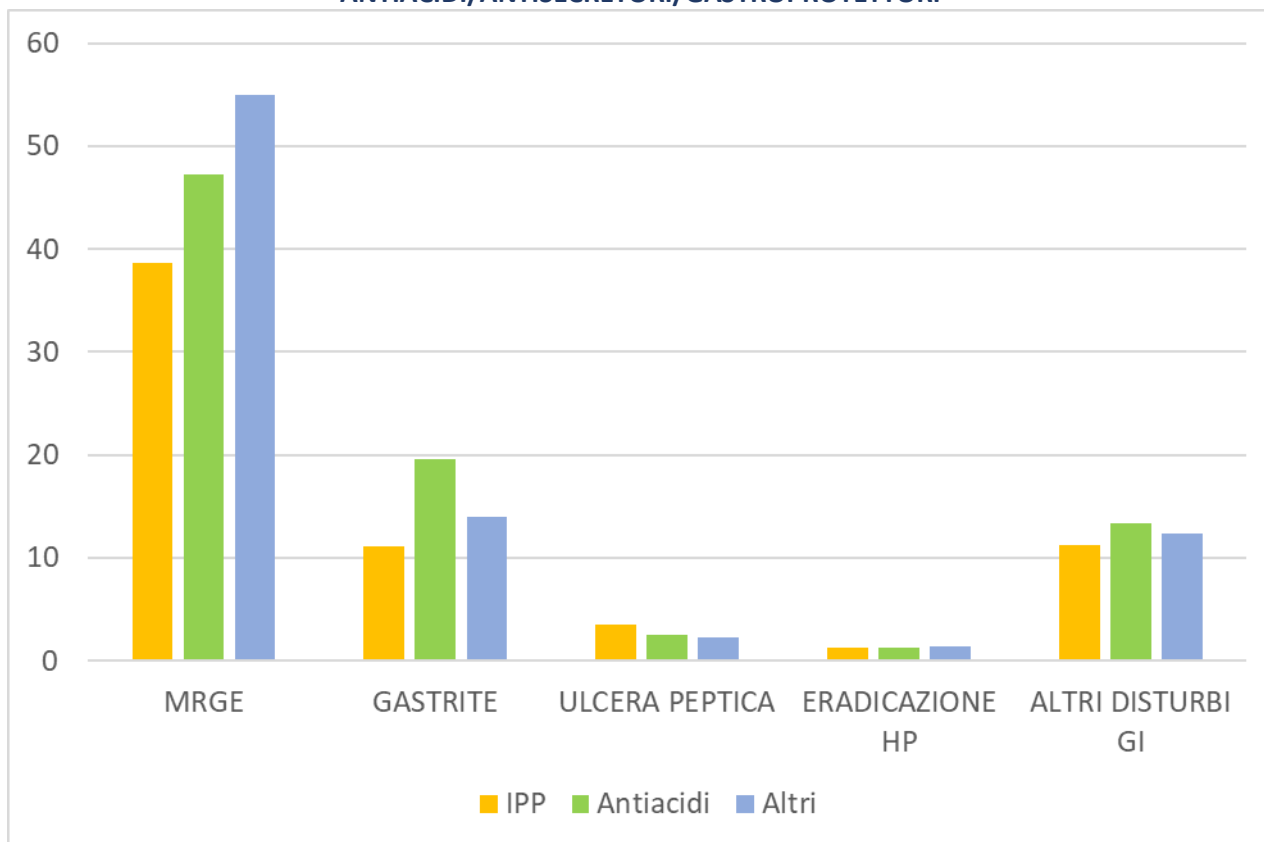


Fig.3 Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori
 Fonte Dati: Rapporto Osmed 2021- Data pubblicazione: 07/2022

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE INDICAZIONI RIPORTATE NELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI ANTIACIDI/ANTISECRETORI/GASTROPROTETTORI NELLA TERAPIA GASTROPROTETTIVA

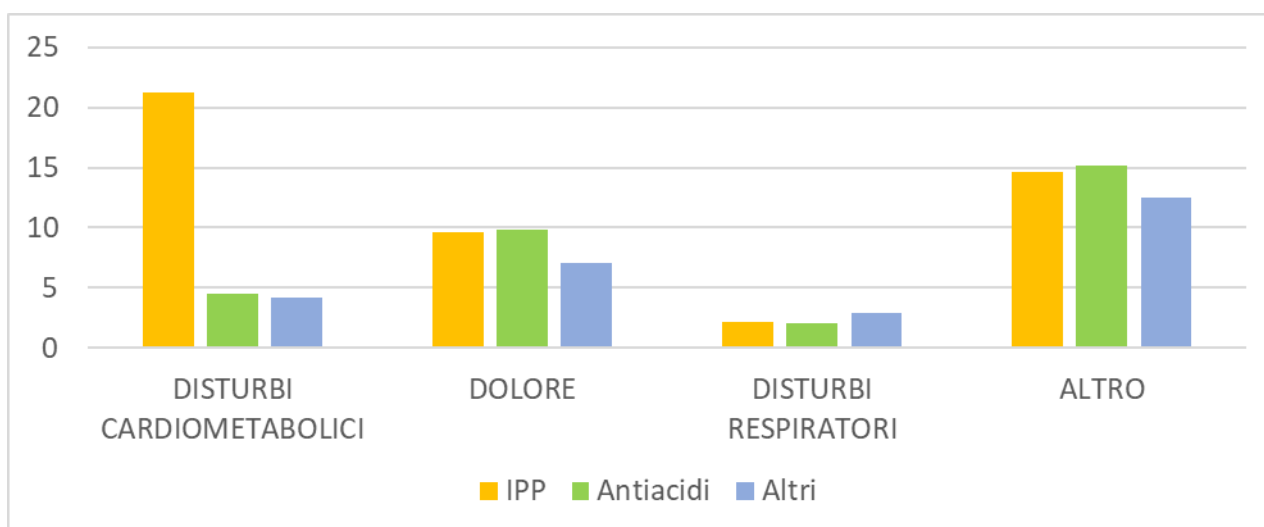


Fig.4 Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nella Terapia Gastroprotettiva. Fonte Dati: Rapporto Osmed 2021- Data pubblicazione: 07/2022

A differenza di molte categorie terapeutiche il consumo e la prevalenza d'uso di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE non si riducono negli ultra- ottantacinquenni. Questo dato conferma in questa fascia d'età sia il maggior uso di farmaci potenzialmente gastrolesivi che l'eventuale alta prevalenza di sintomi gastrointestinali come dispepsia, sintomi da reflusso e bruciore epigastrico e di un trattamento corrispondente per il sollievo di questi sintomi.

Per quanto concerne, nello specifico, le indicazioni di utilizzo riportate in scheda tecnica degli IPP, si sottolinea che queste non risultano uguali per tutti gli IPP e non sono attualmente tutte ammesse alla rimborsabilità SSN. **L'efficacia e la sicurezza degli IPP, come qualsiasi altra terapia, è strettamente correlata ad un uso corretto.** Le indicazioni approvate per questi farmaci sono il trattamento della MGRE, 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*. L'AIFA ha ritenuto di limitare la rimborsabilità da parte del SSN esclusivamente ad alcune condizioni come mostrato nella Tabella 1.

NOTA AIFA 1	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Esomeprazolo (A02BC05) ✚ Lansoprazolo (A02BC03) ✚ Omeprazolo (A02BC01) ✚ Pantoprazolo (A02BC02)* <p>* SOLO Pantoprazolo 20 mg</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB); • in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi; <p>purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; • concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; • età avanzata
NOTA AIFA 48	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Esomeprazolo (A02BC05) ✚ Lansoprazolo (A02BC03) ✚ Omeprazolo (A02BC01) ✚ Pantoprazolo (A02BC02) ✚ Rabeprazolo (A02BC04) 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): <ul style="list-style-type: none"> • ulcera duodenale o gastrica positive per <i>Helicobacter pylori</i> (Hp); • per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; • ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio); • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio). • Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno: <ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Zollinger-Ellison; • ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Tabella 1- Inibitori di Pompa Protonica prescrivibili secondo NOTE AIFA 1 e 48

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.

IPP: Appropriately prescriptive and use in the short term (4-6 weeks)

L'uso degli IPP nel breve termine è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE, dell'ulcera peptica e per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Gli IPP non sono rimborsabili come "gastroprotezione" nel breve termine (condizioni di cui NOTA 1).

I trattamenti a breve termine appropriati e rimborsati dal SSN sono i seguenti:

- **Trattamento 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 che riconoscono una sindrome tipica (caratterizzata da pirosi e rigurgito acido) e una serie di sindromi atipiche ad espressione clinica extradigestiva. In questo caso è opportuno condividere la diagnosi a livello specialistico gastroenterologico in quanto il trattamento con IPP a breve termine risulta frequentemente inefficace e potrebbe essere necessario ricorrere ad accertamenti specialistici (pH impedenziometria) prima di scegliere l'approccio terapeutico più adeguato.
- **Trattamenti 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 *Helicobacter Pylori*. In altre condizioni in cui la cura dell'*H. Pylori* è riconosciuta appropriata da consensus e linee guida internazionali, non è rimborsata da 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 tecnica del Pantoprazolo 20 mg NON è riportata l'ulcera peptica come indicazione terapeutica. La terapia eradicante l'infezione da *H. Pylori* resta l'unica condizione in cui è prevista una dose doppia di IPP per il periodo necessario all'eradicazione (7-14 giorni).

IPP: Appropriately prescriptive and use prolonged (beyond 4-8 weeks)

L'uso prolungato degli IPP, oltre le 4-8 settimane, è consentito e può essere ritenuto appropriato e rimborsabile dal SSN nei seguenti casi:

- **Trattamento della MRGE** (con una revisione periodica di tale trattamento): nelle condizioni in cui la sintomatologia (con o senza esofagite o altre complicanze) recidivi dopo trattamenti brevi oppure siano presenti condizioni particolari della mucosa 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 evidenziano delle indicazioni specifiche.
- **Trattamento cronico con FANS/ASA** (anche a basse dosi) nei soggetti a rischio di sviluppare complicanze gastroduodenali: 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 (vedasi "Farmainforma Nota AIFA 66-Appropriatezza e spesa farmaceutica" del 23 Maggio 2023). Per "uso cronico" si intende una terapia generalmente superiore alle 4 settimane. La rimborsabilità del farmaco (Nota AIFA 1) è limitata ai soggetti a rischio di complicanze, cioè emorragie maggiori e ulcerazioni gastroduodenali che assumono FANS per trattamenti cronici (oltre le 4 settimane): se ne

deduce che per trattamenti acuti, o anche in caso di trattamenti prolungati in soggetti non a rischio, la prescrizione di IPP non è rimborsabile dal SSN.

Tra i pazienti che assumono cronicamente ASA o FANS sono considerati a RISCHIO le seguenti categorie:



1. Assunzione contemporanea di FANS e ASA oppure un DOPPIO FANS;
2. Assunzione cronica di ASA/FANS e cortisonico;
3. Assunzione cronica di ASA/FANS e terapia anticoagulante;
4. Progredita ulcera peptica o emorragia;
5. Assunzione cronica di ASA/FANS in soggetto anziano.



Qual è l'età che definisce un 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 negli over 65 anni.

Nella tabella sottostante è riportata una sintesi dell'appropriato utilizzo degli IPP (Tab.2):

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

***Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (>65 anni), progredita emorragia digestiva o ulcera peptica. EGDs:esafagogastroduodenoscopia; MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo; NERD: Non Erosive Reflux Disease; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetil salicilico; SSN: Servizio sanitario Nazionale.*

Tabella 2- Appropriato utilizzo IPP

IPP: Quando il loro utilizzo è considerato inappropriato?

L'alta percentuale di utilizzatori con una prescrizione, associata al consumo prevalente di IPP, e i dati della Medicina Generale, confermano un impiego di questi farmaci anche nel **trattamento di disturbi del tratto digerente superiore** per i quali non vi è indicazione all'inibizione della secrezione acida dello stomaco. È utile ricordare che questi farmaci **non portano a un sollievo immediato dei sintomi del bruciore e potrebbe essere necessario assumerli per 2-3 giorni consecutivi per un miglioramento dei sintomi**. La massima abolizione della secrezione acida gastrica si ottiene, infatti, dopo dosaggi ripetuti di farmaco poiché non tutte le pompe protoniche o tutte le cellule parietali sono attive simultaneamente.

L'utilizzo degli IPP è da considerarsi inappropriato e quindi predisponente a possibili rischi farmacologici, senza i benefici connessi ad un uso congruo, nelle seguenti condizioni:

- 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,
- Paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva portale senza patologia acido-correlata grave,
- Paziente con gastrite atrofica multifocale, gastrectomia totale o subtotale, dispepsia tipo "post-prandial stress syndrome".
- Paziente con sintomi che hanno dimostrato una scarsa risposta terapeutica agli IPP quali:
 - ✓ la ripienezza postprandiale,
 - ✓ la digestione prolungata,
 - ✓ eruttazioni,
 - ✓ nausea e vomito,
 - ✓ meteorismo,
 - ✓ distensione,
 - ✓ sintomi addominali.

Proprio nella cosiddetta "gastroprotezione" sono riconoscibili i più frequenti comportamenti non appropriati. 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. I risultati di una revisione sistematica mostrano che l'uso di farmaci corticosteroidi può aumentare del 40% l'odds ratio (OR) per il rischio di sanguinamento o di perforazione del tratto gastrointestinale **nei pazienti ospedalizzati**. Per in **pazienti in assistenza ambulatoriale**, invece, l'aumento del rischio non si è dimostrato significativamente rilevante ("Corticosteroidi e rischio di sanguinamento gastrointestinale: una revisione sistematica e meta-analisi" - www.aifa.gov.it). **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**. 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.

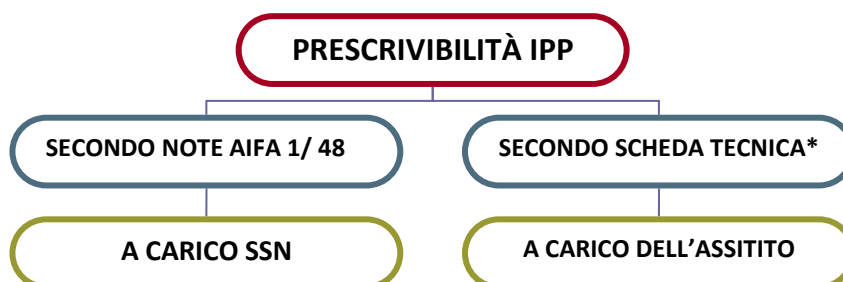
Gli studi disponibili sui nuovi anticoagulanti orali dimostrano profili di sicurezza gastrointestinale paragonabili a quelli degli antagonisti della vitamina K. La Nota AIFA 1, utilizzando il termine generico di "terapia antiaggregante con ASA a basse dosi", non prende in considerazione i farmaci antiaggreganti non ASA: 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".

UTILIZZO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

INAPPROPRIATO: NON PRESCRIVIBILE, NON RIMBORSABILE SSN	NON RIMBORSABILE SSN, MA DA CONSIDERARE PRESCRIVIBILE A CARICO DELL'ASSISTITO
Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente <u>non a rischio</u> **	Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente a rischio
Uso di COXIB in paziente non a rischio	Pazienti ad alto rischio in trattamento con SSRI
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)	Dispepsia non investigata in soggetti giovani (<45 anni) con prevalente sindrome con dolore epigastrico
TAO in paziente non a rischio	Dispepsia funzionale tipo "epigastric pain" (con prevalente dolore epigastrico)
Uso concomitante di NEI PAZIENTI NON A RISCHIO: - FANS/ASA - COXIB, - NAO, - antiaggreganti non ASA, <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> } Cortisone / eparina / bifosfonati/ SSRI / antibiotici / chemioterapici </div>	Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> • Paziente a rischio in TAO o in terapia antiaggregante nonASA • Terapia cronica concomitante ASA + SSRI • Terapia antiaggregante ASA + clopidogrel • Uso acuto di FANS/ASA in paziente in TAO • Uso di COXIB in paziente a rischio
Uso di bifosfonati , Uso di antibiotici Uso di chemioterapici	Pancreatite cronica con steatorrea refrattaria a terapia sostitutiva enzimatica
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS concomitante	Dopo scleroterapia di varici esofagee
Paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave	Pazienti affetti da morbo di Crohn con localizzazione esofagea o gastroduodenale
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)	

Tab.3 Utilizzo inappropriato e utilizzo non rimborsabile degli IPP



*Per indicazioni non comprese in Nota 1/48 ma comunque riportate in RCP gli IPP sono prescrittibili, ma l'erogazione è a totale carico dell'assistito

IPP: Quando assumerli e perché?



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 Over The Counter (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. Nella interruzione del trattamento con IPP è da evitare la sospensione immediata, specialmente se l'uso è stato protratto. 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.

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 necessario, 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, deve essere raccomandato di attenersi allo schema concordato evitando modificazioni posologiche in autonomia.

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, sangue o sulle feci) per la ricerca dell'infezione da H. pylori.

*OTC: Ossia farmaci di automedicazione venduti senza obbligo di ricetta medica in farmacia o anche all'interno di esercizi commerciali al dettaglio. I farmaci OTC possono essere oggetto di pubblicità).

IPP: Informazioni sulla sicurezza

Nonostante gli IPP siano efficaci e ben tollerati, ci sono state crescenti preoccupazioni sui potenziali effetti avversi associati al loro impiego nel lungo termine. **In effetti il trattamento prolungato con IPP è stato associato ad un aumentato rischio di infezioni, fratture ossee e danni renali, malassorbimento di vitamine e minerali e altre complicanze.** 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. 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. 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. 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-morbidità. 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. La figura (Fig. 5) di seguito riportata illustra i principali meccanismi patogenetici

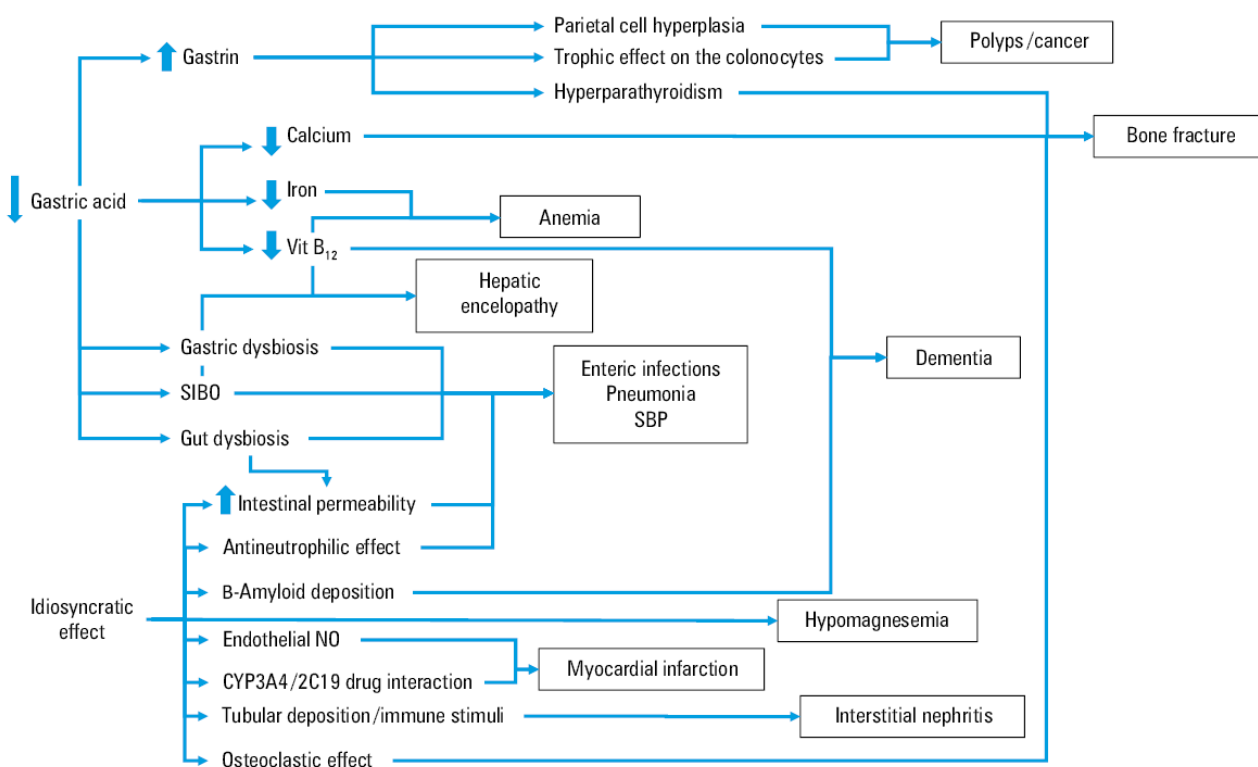


Figura 5- Effetti collaterali e possibili meccanismi sottostanti del trattamento a lungo termine con IPP

Fonte: Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, Eusebi LH. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Jun 29;131(6):541-549. doi: 10.20452/pamw.15997. Epub 2021 May 13. PMID: 33982542.



IPP e RISCHIO DI INFEZIONI

L'associazione tra l'uso di IPP e l'aumento del rischio di infezioni enteriche ed extraintestinali, in particolare *Clostridium difficile* (CDI) e polmonite, è stata evidenziata in diversi studi. Sono stati identificati diversi meccanismi sottostanti, ovvero:

1. Riduzione dell'acidità gastrica, che può consentire agli organismi di raggiungere più facilmente l'intestino (resistenza agli acidi gastrici);
2. Effetto anti-neutrofilo;
3. Cambiamenti indotti nelle giunzioni strette intercellulari, che possono favorire la traslocazione batterica ad altri organi (permeabilità intestinale).



INFEZIONI ENTERICHE:

Diverse metanalisi hanno riportato un'associazione significativa tra l'uso di IPP e CDI (Janarthanan S, et al, 2012). In particolare secondo i risultati emersi da una metanalisi (Kwok et al, 2012) gli utilizzatori di IPP presentano un aumento del rischio di CDI ai non utilizzatori con un odds ratio (OR) di 1,74 (IC 95%, 1,47-2,85), rischio ulteriormente aumentato qualora i pazienti trattati con IPP seguivano un trattamento antibiotico concomitante (IC 95% 1.03-3.7).

Le spore di *Clostridium difficile* sono generalmente resistenti all'ambiente gastrico. L'inibizione della secrezione acida gastrica potrebbe consentire alle forme vegetative, che normalmente vengono distrutte a bassi valori di pH, di sopravvivere in un ambiente gastrico meno acido e di colonizzare l'intestino (Lukas et al, 2020). Le alterazioni del microbioma del colon che ne conseguono, predisporrebbero pertanto gli utilizzatori di IPP al CDI. Alcuni studi hanno valutato il microbioma intestinale negli utilizzatori di IPP, riportando una marcata diminuzione della diversità del microbioma batterico come caratteristica coerente tra i pazienti CDI (Naito T. et al, 2018; Imhann F, 2016). È stato anche osservato che la disbiosi del microbiota intestinale indotta dall'uso di IPP potrebbe aumentare il rischio di altre infezioni enteriche, come *Salmonella* e *Campylobacter*. Una metanalisi che ha valutato circa 10.000 pazienti nel corso di 6 studi ha riportato un OR aggregato di 3,33 (IC 95%, 1,84-6,02) (Leonard J. et al 2007); sebbene un'associazione significativa sia stata confermata nello studio di Brophy et al. gli autori hanno anche riferito che un rischio più elevato di infezione enterica era preesistente all'inizio della terapia con IPP.

POLMONITE:

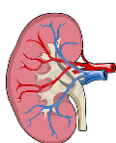
Una recente metanalisi di 26 studi ha riportato un aumento del rischio di polmonite acquisita in comunità (CAP) (OR, 1,49; 95% CI, 1,16-1,92) e ospedalizzazione correlata a CAP (OR, 1,6; 95% CI, 1,12-2,31) tra i pazienti in trattamento con IPP.

Sono stati individuati diversi meccanismi per spiegare il ruolo potenziale degli IPP come fattore predisponente alla PAC:



- ✓ La resistenza agli acidi gastrici potrebbe favorire la colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore con conseguente possibilità che i batteri raggiungano le vie aeree e causino infezioni respiratorie;
- ✓ La resistenza agli acidi gastrici potrebbe favorire la SIBO (eccessiva crescita batterica nell'intestino tenue) e la disbiosi intestinale (Anand S et al., 2018; Shahbazi R, et. Al, 2020).

I dati hanno mostrato un'insolita tendenza temporale caratterizzata da un rischio maggiore nei primi giorni di trattamento rispetto all'uso a lungo termine. Inoltre diversi studi suggeriscono che la Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) potrebbe costituire un rilevante fattore di confondimento nell'analisi della relazione causale tra la somministrazione di IPP ed il manifestarsi di polmonite, poiché è la MRGE stessa che predispone il paziente all'insorgenza di malattie respiratorie. Un recente studio svedese condotto sulla popolazione pediatrica in trattamento con IPP (Wang YH et al., 2022) conferma che le prove a supporto della relazione tra l'utilizzo di IPP ed il manifestarsi di Polmoniti non sono sufficienti per poter stabilire un nesso di causalità.



IPP e MALATTIE RENALI

I disturbi renali indotti dall'uso di PPI sono stati ampiamente descritti in letteratura; Tuttavia, sono stati riportati risultati contrastanti riguardo a questa associazione. Una meta-analisi (Yang et al., 2017) di 7 studi osservazionali che hanno coinvolto 2 404 236 pazienti ha mostrato un'associazione con danno renale acuto (AKI) in pazienti esposti al trattamento con IPP (rapporto di rischio [RR], 1,61; IC 95%, 1,16-2,22), che è rimasta significativa nelle analisi di sensibilità.

Una revisione sistematica e metanalisi (Nochaiwong et al., 2018) che ha coinvolto 2,6 milioni di partecipanti, ha mostrato che gli utilizzatori di IPP (rispetto ai pazienti non trattati con IPP) avevano un aumentato rischio di:

- **Nefrite interstiziale acuta (AIN)** - RR, 3,61; 95% CI, 2,37-5,51,
- **Danno Renale Acuto (AKI)** - RR, 1,44; 95% CI, 1,08-1,91,
- **Malattia Renale Cronica (CKD)** - RR, 1,36; 95% CI, 1,07-1,72)
- **Malattia renale allo stadio terminale** - RR, 1,42; 95% CI, 1,28-1,58.

È stata trovata un'associazione dose-dipendente, per cui la somministrazione **due volte al giorno** di IPP sarebbe correlata a **un rischio più elevato** rispetto a una volta al giorno. Inoltre, è stato dimostrato che il rischio di lesioni renali è più elevato nei pazienti trattati con IPP rispetto a coloro che assumono anti-H2 (Sun J et al., 2018; Lazarus B et al., 2016; Nochaiwong S et al., 2018).

Il meccanismo dell'associazione tra disturbi renali e uso di IPP non è stato chiaramente chiarito.

La nefrite interstiziale acuta è l'effetto avverso renale più frequente associato al trattamento con PPI, rappresentando fino al **20% dei danni renali acuti (AKI)**.

Le manifestazioni cliniche di **Nefrite interstiziale acuta (AIN)** comprendono **ematuria, eosinofilia e proteinuria**, con o senza nausea e malessere. L'AIN indotta da IPP potrebbe essere causata da una risposta immunitaria cellulo-mediata che reagisce in modo crociato con antigeni, normalmente presenti sulla membrana basale tubulare, agendo come aptene o promuovendo la produzione di anticorpi, determinando la formazione di complessi antigene-anticorpo. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che le lesioni tubulari interstiziali con conseguenti disfunzioni endoteliali, potrebbero essere correlate al deficit di magnesio dovuto a sua volta all'utilizzo a lungo termine di IPP.

Pertanto, nei pazienti che assumono IPP, in particolare gli individui più giovani, è importante monitorare la funzionalità renale. In caso di disfunzione renale, si consiglia di sospendere il trattamento con IPP e, nei pazienti che necessitano di terapia gastroprotettiva, di valutare la sostituzione con altre classi farmacologiche.



IPP: MALASSORBIMENTO E COMPLICANZE CORRELATE

È stato ampiamente dimostrato che la secrezione acida nello stomaco ha un ruolo rilevante nell'assorbimento di diversi nutrienti introdotti per via orale alimentazione. L'uso a lungo termine di PPI riduce l'acidità nello stomaco, causando la riduzione dell'assorbimento e della digestione di vari minerali e vitamine, come la **vitamina B12**, **ferro**, **magnesio** e **calcio**, e portando a condizioni patologiche correlate.

VITAMINA B12

Per essere assorbita nell'ileo terminale, la vitamina B12 deve essere scissa dalle proteine alimentari e successivamente complessata con il fattore intrinseco secreto dalle cellule parietali gastriche. Affinché ciò accada, è necessaria la presenza di un ambiente acido e pepsina; gli IPP agiscono alterando il pH gastrico e riducendo pertanto il processo di assorbimento. Inoltre, l'ipocloridria indotta dal trattamento con IPP, associata ad un'aumentata crescita batterica, riduce significativamente la biodisponibilità della vitamina B12 (Pavlov CS et al., 2019).

La cianocobalamina svolge un ruolo importante nel **metabolismo cellulare**, specialmente nella sintesi del DNA, nella metilazione e nel metabolismo mitocondriale. Promuove la mitosi e agisce come un coenzima nel metabolismo degli acidi grassi necessari per la produzione di strati di membrane mieliniche. Pertanto, ridotti livelli sierici di vitamina B12 causano anemia megaloblastica e, meno frequentemente, sintomi neurologici, come parestesia simmetrica con perdita di sensibilità cutanea, alterato senso di vibrazione e propriocezione e atassia con test di Romberg positivo. Alcuni pazienti sviluppano anche problemi di vista, vertigini ortostatiche, perdita del gusto o dell'olfatto, incontinenza urinaria o fecale, e impotenza (Pavlov CS et al., 2019).

Inoltre, è stato osservato che la carenza di vitamina B12 può anche essere presente nella **malattia di Alzheimer**. Infatti, una metanalisi pubblicata nel 2017 sulla rivista "Translational Research & Clinical Interventions" ha dimostrato che nei pazienti affetti da Alzheimer i livelli ematici di nutrienti, compresa la vitamina B12, erano significativamente più bassi, rispetto al gruppo di controllo.

Sono stati pubblicati risultati contrastanti sull'associazione tra l'uso di IPP e l'aumento del rischio di **demenza**. In una metanalisi che include i dati di 15.726 partecipanti asiatici di età pari o superiore a 40 anni, NON affetti da demenza al basale, i pazienti trattati con IPP (n = 7863; follow-up medio, 8,44 anni) **non avevano** un rischio significativamente aumentato di demenza rispetto ai pazienti non trattati (n = 7863; follow-up medio, 9,5 anni) (hazard ratio aggiustato [HR], 1,22; IC 95%, 1,05-1,42). (Tai SY et al., 2017). Risultati concordanti alla metanalisi appena descritta, sono stati pubblicati a seguito di uno studio multicentrico condotto in Galles e Regno Unito dove non è stata confermata alcuna relazione causale tra la somministrazione dei IPP e l'aumentato rischio di demenza (Cooksey R, et al., 2020).

FERRO

L'aumento del pH gastrico può indurre carenza di ferro anemia (Schubert ML. ET AL., 2017); pertanto, il trattamento con PPI, che causa una diminuzione della secrezione di acido cloridrico nello stomaco, può portare ad una riduzione dell'assorbimento del ferro. Il ferro alimentare è per lo più presente nella forma ossidata (stato ferrico: Fe³) e deve pertanto essere ridotto allo stato ferroso (Fe²) dal succo gastrico per poter essere poi assorbito, nella sua forma ridotta, in corrispondenza del duodeno.

Sebbene il ruolo dell'acido gastrico sia ampiamente riconosciuto nel processo di assorbimento del ferro, mancano ampi studi che indaghino l'associazione diretta tra carenza di ferro e trattamento con IPP. In particolare, il ricercatore Eghbali ha eseguito uno studio randomizzato controllato (RCT) su 60 pazienti con talassemia major e intermedia in terapia con chelanti del ferro (Eghbali et al., 2019). Gli autori hanno dimostrato che l'aggiunta di pantoprazolo alla terapia ha ridotto significativamente i livelli di ferritina sierica nei pazienti trattati rispetto ai controlli.

Pertanto, nei pazienti che assumono IPP è necessario monitorare i livelli di ferro prestando una maggiore attenzione agli individui anziani e a coloro in cui l'anemia si è sviluppata per altre cause, ad esempio donne in età fertile o pazienti con malattia infiammatoria intestinale.

MAGNESIO

I segni clinici di ipomagnesemia possono coinvolgere i sistemi neuromuscolare e cardiovascolare. I segni più comuni sono crampi muscolari, nei casi peggiori che portano a tetania e coma; si possono verificare anche alterazioni dell'ECG, comprese le aritmie ventricolari o le torsioni di punta.

È stato ampiamente dimostrato che l'uso a lungo termine di IPP può causare una diminuzione dei livelli sierici di magnesio (Mg²⁺) (Nota Informativa sulla Sicurezza dei Farmaci in USA -Food and Drug Administration (FDA), 2017). L'esatto meccanismo attraverso il quale gli IPP inducono ipomagnesemia non è ancora chiaro, ma sono state formulate diverse ipotesi. In particolare, è noto che l'assorbimento intestinale di Mg²⁺ è regolato da 2 proteine delle membrane cellulari degli enterociti: recettore della melastatina 6 e 7 (TRPM6 e TRPM7); Gli IPP diminuiscono l'attività di TRPM6, con conseguente riduzione dell'assorbimento di Mg²⁺. (Srinutta T. et al., 2019).

Come precedentemente descritto, sembra esistere una relazione tra il disturbo del microbioma e l'assorbimento alterato di Mg²⁺. Una ricercatrice americana (Gommers L., 2019), studiando gli effetti degli IPP sul microbioma intestinale, ha scoperto che l'omeprazolo determina una variazione della composizione microbica che potrebbe causare malassorbimento di magnesio.

CALCIO

La solubilità del calcio è importante per l'assorbimento e l'ambiente acido del tratto gastrointestinale facilita il rilascio di calcio ionizzato dai sali insolubili. Una significativa ipocloridria potrebbe teoricamente causare un malassorbimento di calcio, soprattutto negli anziani. Studi condotti nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato che la terapia con IPP potrebbe ridurre l'assorbimento di calcio e la densità ossea. D'altra parte gli IPP potrebbero ridurre il riassorbimento osseo per inibizione enzimatica. Sono diversi gli studi che hanno valutato i risultati di questi effetti contrastanti. In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, crossover, condotto in donne con più di 65 anni, una settimana di terapia con 20 mg/die di omeprazolo ha ridotto in modo significativo l'assorbimento di calcio (Ali T. et al., 2009).

Da allora, molti altri studi hanno valutato l'associazione tra l'uso di IPP e il rischio di fratture ossee. Una metanalisi comprendente 32 studi osservazionali che hanno coinvolto 2.181.546 individui ha confermato che i pazienti che assumono IPP hanno un aumentato rischio non solo di fratture dell'anca (HR, 1,22; 95% CI, 1,15-1,31), ma anche di fratture di qualsiasi sito (HR, 1,3; 95% CI, 1,16-1,45) e fratture della colonna vertebrale (HR, 1,49; 95% CI, 1,31-1,68). Inoltre, gli i pazienti trattati con IPP presentano, secondo i risultati, un rischio di osteoporosi maggiore rispetto ai non trattati (HR, 1,23; 95% CI, 1,06-1,42). Tuttavia, gli autori non hanno trovato una correlazione con lo sviluppo della perdita di densità minerale ossea in corrispondenza del femore (Liu J et al., 2019).

Al fine di ridurre il rischio di fratture, la terapia cronica con PPI deve essere prescritta con cautela, specialmente nelle donne anziane e in post-menopausa



IPP E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'associazione tra IPP e malattie cardiovascolari è stata dibattuta e rimane controversa. Prove crescenti mostrano che l'uso a lungo termine di PPI potrebbe essere associato a eventi cardiovascolari tra cui sindrome coronarica acuta, trombosi dello stent, ictus ischemico ed eventi aritmici (ad esempio, torsione di punte).

Nel 2009 la FDA ha emesso una nota informativa riguardante l'uso **concomitante di IPP e agenti antiplastrinici**; in particolare, è stato dimostrato che l'omeprazolo competendo con la bioattivazione del clopidogrel attraverso il CYP2C19, potrebbe ridurre il suo effetto antiaggregante.

Un ampio studio caso-controllo dei Paesi Bassi che ha valutato l'uso di PPI in pazienti con infarto miocardico ricorrente (IM) ha dimostrato che i pazienti che assumevano PPI senza clopidogrel presentavano un aumentato rischio di infarto miocardico ricorrente rispetto ai pazienti che non assumevano IPP (OR, 1,38; IC 95%, 1,18-1,61). Inoltre, i pazienti che assumevano PPI in combinazione con clopidogrel presentavano anche un aumentato rischio di infarto miocardico ricorrente rispetto a quelli che non assumevano PPI (OR, 1,62; IC 95%, 1,15-2,27). Tuttavia, l'aumento del rischio non è stato significativo rispetto ai pazienti che hanno recentemente sospeso il trattamento con IPP (OR, 0,95; 95% CI, 0,38-2,41), il che suggerisce che questa associazione potrebbe essere influenzata da fattori confondenti (Valkhoff VE et al., 2011).

In linea con i risultati di cui sopra, una revisione sistematica (Shirayev TP et al., 2018) ha confermato una possibile relazione tra l'utilizzo di IPP ed il manifestarsi di eventi cardiovascolari, quali infarto miocardico, ictus o eventi arteriosi periferici. Sono stati, dunque, inclusi nella revisione di cui sopra gli studi che avessero come un gruppo di controllo costituito da pazienti non esposti a IPP, mentre sono stati esclusi quelli in cui fossero state indagate interazioni tra IPP e clopidogrel, risultando così eleggibili complessivamente 6 studi. Da una stima dei dati aggregati dei singoli studi è emerso un incremento statisticamente significativo sia del tasso di mortalità da tutte le cause (OR 1,68; IC95% 1,53-1,84; $p < 0,001$) che degli eventi cardiovascolari (OR 1,54; IC95% 1,11-2,13; $p=0,01$) nei pazienti trattati con IPP rispetto a quelli non esposti [4]. Diverse sono state le ipotesi formulate per mettere in evidenza la plausibilità biologica e, dunque, i possibili meccanismi che sottendono i rischi correlati all'utilizzo degli IPP. In particolare, l'incremento del rischio cardiovascolare da IPP sembrerebbe essere correlato all'induzione da parte di tale classe di farmaci di una disfunzione endoteliale per alterazioni a carico del pathway dell'ossido nitrico (NO), a possibili meccanismi pro-aritmici dovuti all'alterato assorbimento di calcio e magnesio farmaco-indotto o, ancora, all'inibizione dell'isoenzima CYP2C19 esercitata dagli IPP, che nel caso di utilizzo concomitante di clopidogrel comporta una riduzione dell'attivazione di quest'ultimo e dunque del suo effetto antiaggregante piastrinico, con un incremento del rischio di eventi trombotici.

Va sottolineato, tuttavia, che tale revisione sistematica presenta alcuni limiti, in termini di numerosità ed eterogeneità degli studi inclusi. Pertanto, tali risultati richiedono certamente ulteriori validazioni attraverso la conduzione di ulteriori studi interventistici ed osservazionali nonché ulteriori revisioni sistematiche e metanalisi al fine di ottenere dati e stime più robuste.

Più recentemente, una metanalisi che ha incluso un totale di 14 studi osservazionali ha mostrato un aumento significativo degli eventi cardiovascolari tra cui ictus, infarto miocardico, morte cardiovascolare e eventi cardiovascolari avversi maggiori in pazienti che assumevano IPP indipendentemente da clopidogrel (OR, 1,22, 1,23, 1,83 e 1,22, rispettivamente) (Li S et al., 2019).



IPP E LESIONI GASTRICHE PRENEOPLASTICHE E NEOPLASTICHE

Non vi è alcuna chiara evidenza di correlazione causale e significativa tra lesioni gastriche pre-neoplastiche e neoplastiche e uso di PPI a lungo termine. Tuttavia, poiché diversi studi hanno suggerito una possibile correlazione tra l'uso a lungo termine di IPP e fattori di rischio per il tumore gastrico, specialmente in soggetti con infezione pregressa o attiva da *H. pylori* e / o lesioni precancerose gastriche (atrofia gastrica o metaplasia intestinale), in questo contesto, il trattamento di eradicazione per l'infezione da *H. pylori* deve essere raccomandato e le indicazioni per il trattamento con IPP a lungo termine devono essere valutate attentamente (Malfertheiner P, et al., 2017).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



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.

INTERAZIONI IN EVIDENZA

✚ IPP e CLOPIDROGREL (Plavix®):

Gli IPP riducono l'efficacia del Clopidogrel (Plavix®). La somministrazione concomitante di IPP (omeprazolo ed esomeprazolo) e clopidogrel può ridurre della metà l'efficacia del farmaco antiaggregante. Si è visto che il rischio di eventi cardiaci maggiori aumenta del 50% quando i due farmaci sono associati rispetto alla somministrazione di clopidogrel in monoterapia. La spiegazione del fenomeno probabilmente risiede nel fatto che i PPI potrebbero interferire con un enzima coinvolto nel metabolismo del clopidogrel, neutralizzandone gli effetti.

✚ IPP E DABIGATRAN ETEXILATO (PRADAXA®):

Il pantoprazolo potrebbe determinare una riduzione della biodisponibilità del dabigatran: quando Dabigatran (Pradaxa®) è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell'AUC di dabigatran.

FARMACO IPP	INTERAZIONI
OMEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aumenta l'assorbimento della digossina (10%), della nifedipina (10-20%) e del bismuto ➤ Diminuisce l'assorbimento della vitamina B12 legata alle proteine ➤ La claritromicina aumenta i livelli plasmatici di omeprazolo ➤ L'omeprazolo aumenta i livelli plasmatici di claritromicina ➤ Aumentano i livelli di methotrexate, se cosomministrato con omeprazolo, per diminuita escrezione renale di methotrexate ➤ Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) ➤ Aumento del tempo di eliminazione di diazepam, warfarin e fenitoina ➤ NO interazioni con metronidazolo e amoxicillina
LANSOPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sucralfato e antiacidi contenenti magnesio ed alluminio diminuiscono l'assorbimento di lansoprazolo ➤ Interazioni a livelli del metabolismo di diazepam, fenitoina, contraccettivi orali, warfarin (non ci sono effetti clinicamente rilevanti sui livelli plasmatici di warfarin, teofillina e diazepam) ➤ Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo), esteri dell'ampicillina, sali di ferro ➤ NO interazioni con FANS
PANTOPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Interazione con dabigatran: riduzione di circa 30% dell'AUC di dabigatran (riduzione biodisponibilità dabigatran) ➤ Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) ➤ NO interazioni significative con carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina, contraccettivi orali, claritromicina, metronidazolo e amoxicillina. ➤ Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin e fenprocumone
RABEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci né con il cibo ➤ Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)
ESOMEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) ➤ Aumento della concentrazione di farmaci metabolizzati dal CYP2C19 (diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina...) ➤ Diminuzione della clearance (45%) del diazepam nel caso di cosomministrazione ➤ Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin all'inizio e al termine del trattamento ➤ Aumento dell'AUC e prolungamento del t_{1/2} della cisapride ➤ Diminuzione dell'AUC e della C_{max} di atazanavir /ritonavir ➤ NO INTERAZIONI CON amoxicillina, chinidina, naprossene e rofecoxib ➤ Aumento AUC esomeprazolo per somministrazione concomitante con claritromicina (inibitore del CYP3A4)

Tab.4 Interazioni farmacologiche IPP

USO INAPPROPRIATO E DEPRESCRIZIONE DEGLI IPP

L'elevata inappropriatazza riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette nelle dimissioni ospedaliere e nelle prescrizioni specialistiche: al MMG spesso giungono da colleghi di differenti specialità, proposte terapeutiche in cui l'uso di IPP è di dubbia appropriatezza, ritrovandosi pertanto coinvolto in un processo continuo di controllo e segnalazione di indotta inappropriatazza di utilizzo degli IPP. Tuttavia l'inerzia evidenziata nella revisione delle terapie prolungate, le difficoltà riscontrate nella gestione e controllo delle terapie farmacologiche e la mancata conoscenza e applicazione delle note AIFA nella pratica clinica in diverse realtà, sono fattori che determinano inevitabilmente inappropriatazza anche in ambito territoriale. **Fra le situazioni più frequenti citiamo la "gastroprotezione" in caso di sola terapia eparinica, per farmaci antidolorifici non FANS, per antibiotici o cortisonici, 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 (che potrebbero portare al processo, da più parti auspicato, della "deprescrizione"). Si sottolinea altresì che l'eventualità di prescrizione non a carico del SSN, se formalmente elimina problemi amministrativi e di rimborsabilità, non risolve l'inappropriatazza (Legge 94/98 e s.m.i.).

Il medico di medicina generale (MMG), incontrando il paziente anche per motivi non strettamente inerenti la prescrizione di IPP o in occasione di ripetizione di prescrizioni terapeutiche, è nella **posizione ottimale per effettuare una medicina di opportunità**, una riconciliazione farmacologica (Raccomandazione Ministeriale n. 17 del 12/2014), nonché una valutazione dell'**aderenza alla terapia**.

Un valido ausilio all'appropriato utilizzo degli IPP viene offerto dai numerosi interventi di appropriatezza prescrittiva effettuati dalla scrivente struttura. La UOC Farmacia della ASL di Frosinone promuove l'appropriatezza delle prescrizioni e dei consumi farmaceutici mediante attività di:

- Monitoraggio delle prescrizioni, dei consumi e della spesa farmaceutica
- Eventi formativi e Audit con medici di medicina generale, specialisti e altri operatori sanitari
- Informazione e condivisione della Normativa Nazionale e Regionale, nonché delle Note informative relative alla sicurezza dei farmaci, attraverso l'invio di report e materiale informativo (Farmainforma) ai medici, farmacisti e altri operatori sanitari
- Audit con medici di medicina generale e specialisti e Commissioni Appropriatazza Prescrittiva (CAPI).

Per quanto concerne l'attività di monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionata, nell'ultimo mese, questa struttura ha prodotto Report relativi al consumo di IPP e alla contestuale assunzione di Farmaci in nota 66 (FANS) con evidenza dei soggetti fruitori, affinché il MMG possa rivalutare i profili prescrittivi. Inoltre, sono stati effettuati Audit con i MMG iper-prescrittori, al fine di rendere il più possibile omogenei i comportamenti prescrittivi, secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate dall'AIFA e secondo le direttive regionali. Ad oggi, è stato registrato un buon riscontro da parte dei MMG partecipanti agli AUDIT di Appropriatazza e Spesa Farmaceutica, i quali si sono dimostrati collaborativi e disponibili al confronto.

Lo sforzo di una progressione dell'intera classe medica verso una prescrizione più appropriata richiede collaborazione, occasioni di confronto, formazione specifica possibilmente comune. In caso di situazione conflittuale persistente è opportuno un corretto confronto professionale diretto.

Qualora venissero intercettate casistiche dove si ravvisa inappropriatazza prescrittiva, si possono avviare segnalazioni, opportunamente documentate, ai competenti referenti aziendali della UOC Farmacia oppure ai Direttori di Distretto.

IPP: CONSUMI E PREVALENZA D'USO

Dall'ultimo Rapporto Osmed pubblicato da AIFA nel Luglio 2022 emerge che i consumi (DD/1000 AB. die) relativi agli IPP hanno subito un tasso di variazione annua dal 2014 al 2020 pari a 0,4%. Il consumo in Italia dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE è stato pari a 86,3 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione del 2,7% dal 2014. Ciò nonostante gli inibitori di pompa protonica si collocano al primo posto in termini di spesa (11,48 euro pro capite) e al secondo posto in termini di consumo (76,2 DDD 1000 abitanti die), registrando un incremento di utilizzo (+3,8%), un lieve decremento della spesa (-0,4%) correlato al ricorso a formulazioni meno costose.

La Tabella 5 mostra le stime di prevalenza d'uso dei farmaci antiacidi/ antisecretori/gastroprotettori nei pazienti in terapia cronica (ossia con almeno 4 prescrizioni nel corso dell'anno) con farmaci potenzialmente gastrolesivi.

PREVALENZA D'USO DI FARMACI ANTIACIDI/ANTISECRETORI/GASTROPROTETTORI IN PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA CON ALTRI FARMACI

	Prevalenza d'uso (%)			
	FANS/Coxib	Antiaggreganti (ASA a basse dosi, ticlopidine, prasugrel, ecc.)	Corticosteroidi	Anticoagulanti (AVK, NAO, ecc.)
Analisi geografica				
Nord	56,2	60,0	64,1	50,3
Centro	57,5	63,9	60,3	51,9
Sud e Isole	67,5	72,8	70,2	63,0
Analisi per genere				
Uomini	57,4	63,6	62,0	51,4
Donne	65,5	70,0	68,4	59,0
Analisi per età				
≤45	42,8	48,2	42,6	27,0
46-65	54,5	54,7	59,9	43,2
66-74	66,8	65,4	66,7	51,8
75-84	71,5	70,6	74,7	59,2
≥85	71,6	72,5	74,2	59,0
Totale	62,7	66,5	65,9	55,1

Tabella 5 -Prevalenza d'uso in pazienti in trattamento con farmaci gastrolesivi

A differenza di molte categorie terapeutiche il consumo e la prevalenza d'uso di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE non si riducono negli ultra 85enni. Questo dato conferma in questa fascia d'età sia il maggior uso di farmaci potenzialmente gastrolesivi che l'eventuale alta prevalenza di sintomi gastrointestinali come dispepsia, sintomi da reflusso e bruciore epigastrico e di un trattamento corrispondente per il sollievo di questi sintomi.

Per quanto concerne spesa e consumi degli IPP nel contesto aziendale (ASL Frosinone), nell'anno 2022 si è registrato un aumento della spesa netta e dei consumi rispetto all'anno 2021 come si evince nella seguente Tabella:

	Spesa netta €			Unità posologiche			UP/ Assistibili pesati	Differenza target obiettivo 27
	2021	2022	Var %	2021	2022	Var %		
ASL FROSINONE	3.535.136	3.561.134	1%	17.354.498	17.774.540	2%	35,6	8,6
REGIONE LAZIO	48.682.895	50.497.571	3,6%	204.054.048	213.602.480	4,5%	36,2	9,2

Fonte: Determinazione n. 606036/2023

Tabella 5- Spesa Netta e Consumi IPP anni 2021 vs 2022, Regione Lazio vs ASL Frosinone

La Regione Lazio, al fine di riallineare il dato di spesa al dato medio nazionale, attraverso il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, con Determinazione n. 606036 del 5 maggio 2023, ha pubblicato i nuovi Indicatori sulla Spesa Farmaceutica Convenzionata e Distribuzione Per Conto (DPC) per l'anno 2023, rinnovandone alcuni, per i quali non è stato raggiunto il target (tra cui il TARGET 1: IPP), ed introducendone nuovi relativamente a molecole alto spendenti e/o per le quali sono stati rilevati elevati consumi nell'anno 2022.

È stato pertanto confermato come obiettivo la prescrizione di IPP in appropriatezza di 27 Unità Posologiche (UP) per Assistibile pesato nell'anno, il cui raggiungimento porterebbe ad un risparmio per la ASL di Frosinone di € 864.043.

Nei trattamenti prolungati è fortemente raccomandata la prescrizione esclusiva delle confezioni da 28 UP che, rispetto a due confezioni da 14 unità, hanno un costo inferiore. Tale strategia, unitamente ad una migliore appropriatezza prescrittiva, permetterebbe di razionalizzare ulteriormente le risorse disponibili e di pervenire ad un risparmio più consistente. Inoltre, nella prescrizione degli IPP deve essere utilizzata esclusivamente la ricetta DEMATERIALIZZATA. L'uso della ricetta SSN (rossa) deve essere motivato. In caso di mancata apposizione delle Note AIFA 1 e 48, il costo del farmaco sarà addebitato al Medico prescrittore.

OBIETTIVO 2023 IPP



- ➔ UP/Assistibile pesato = 27
- ➔ Verifica note AIFA 1 e 48
- ➔ Confezionamento 28 UP per trattamenti prolungati
- ➔ Utilizzo esclusivo della ricetta DEMA

Si ribadisce che per la prescrizione degli IPP per indicazioni non a carico del SSN deve essere utilizzata esclusivamente la ricetta bianca, dematerializzata.

L'individuazione degli indicatori ed il loro rispetto, non attiene esclusivamente i MMG e PLS, ma tutti i Sanitari Dipendenti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nonché gli Specialisti *Ambulatoriali*.

**REPORT DI FARMACOVIGILANZA:
 IPP E SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NELLA ASL DI FROSINONE**

Dal 1° Gennaio 2015 ad oggi (20/07/2023) sono state registrate in Rete Nazionale di Farmacovigilanza **1775 segnalazioni** spontanee di sospette reazioni avverse correlate all'utilizzo di Farmaci IPP di cui solo l'1,14% (21 segnalazioni) riguardano pazienti della Regione Lazio e tra queste 3 segnalazioni sono state gestite al livello aziendale (ASL Frosinone).

Tra gli IPP il farmaco che presenta un numero maggiore di segnalazioni in RNF è il **lansoprazolo** con 603 segnalazioni, seguito da omeprazolo (n. segn. 549), pantoprazolo (n. segn. 480), rabeprazolo (n. segn. 73) ed infine esomeprazolo (n. segn. 70) (Figura 6).

DISTRIBUZIONE PER PRINCIPIO ATTIVO (IPP) DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR REGISTRATE IN RNF DAL GENNAIO 2015 AL LUGLIO 2023

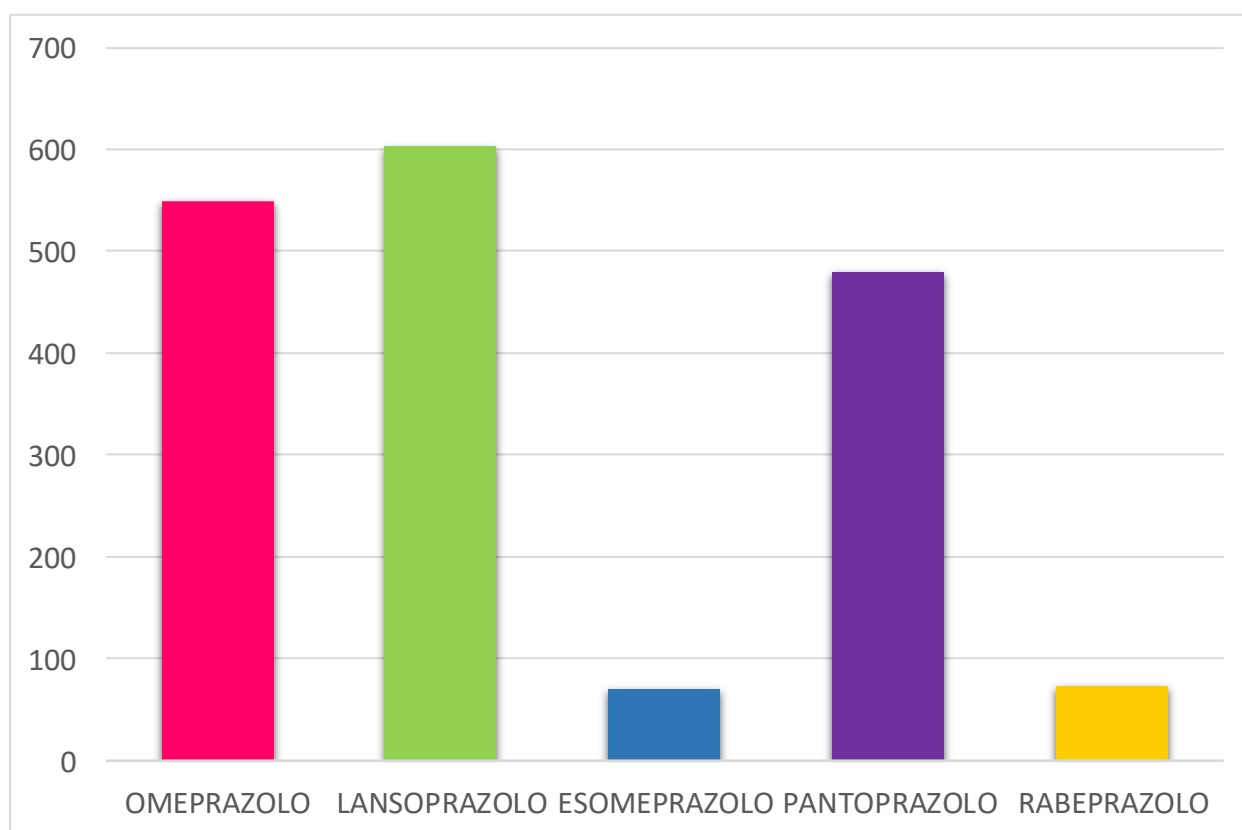


Figura 6- N. segnalazioni sospette ADR (Da 1/2015 a 07/2023) distribuite per Principio Attivo- RNF

In Italia, nel periodo analizzato, l'87% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari (di cui 53% medici (928 segnalazioni); 20% farmacisti (343 segnalazioni); 13% altri operatori socio-sanitari (237 segnalazioni); 1% infermieri (12 segnalazioni)), mentre circa il 13% da paziente/cittadino (227 segnalazioni). In 28 segnalazioni non è stata invece descritta la fonte.

**DISTRIBUZIONE PER FONTE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR DI IPP
 REGISTRATE IN RNF DAL GENNAIO 2015 AL LUGLIO 2023**

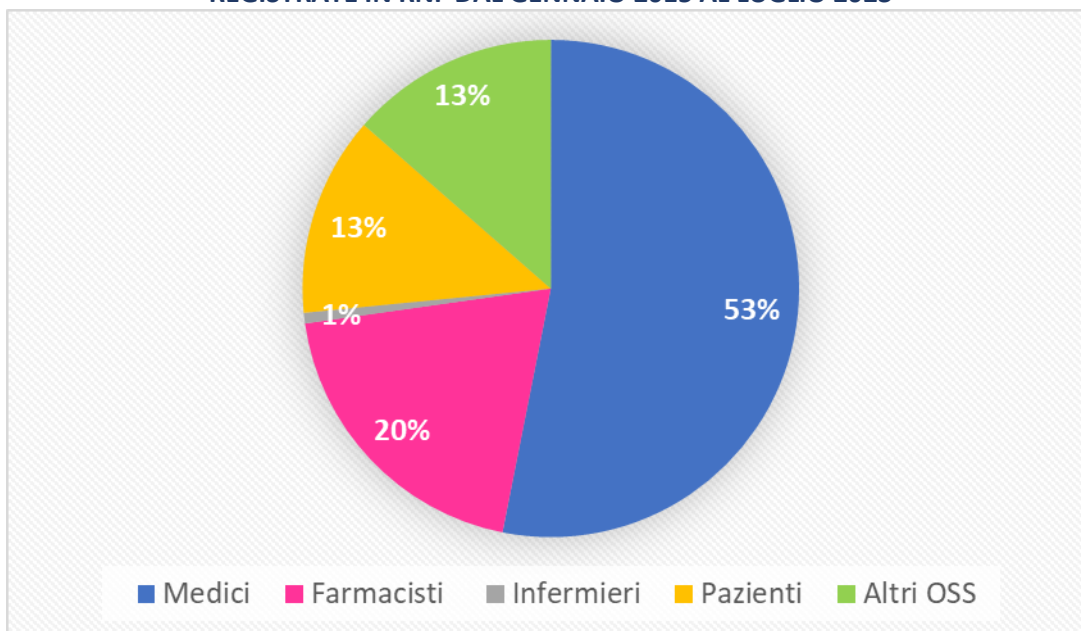


Figura 7- N. segnalazioni sospette ADR (Dal 1/2015 a 07/2023) distribuite per Fonte- RNF

Si ritiene necessario sensibilizzare gli operatori sanitari di questa azienda a segnalare qualsiasi sospetto evento avverso riscontrato, noto o non noto, a seguito della somministrazione di vaccini al fine di consentire un'accurata vigilanza post-marketing a tutela della salute pubblica. Si sottolinea inoltre che le segnalazioni di sospette reazioni avverse realizzate da operatori sanitari, rispetto a quelle inviate da pazienti/cittadini, forniscono informazioni più chiare e dettagliate sull'anamnesi clinica del paziente, sul farmaco sospetto e sulle terapie concomitanti fornendo dati di qualità, indispensabili per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Si ricorda altresì, che un ampio numero di segnalazioni non implica una maggiore pericolosità del farmaco, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza. Segnalare sospetti eventi avversi a farmaci o vaccini è estremamente importante poiché le segnalazioni spontanee costituiscono un indispensabile strumento per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare la salute pubblica. Le informazioni fornite dai segnalatori verranno gestite dalla scrivente struttura, per adempiere ad obblighi di legge in materia di Farmacovigilanza. I dati personali verranno trattati in conformità alla normativa vigente per le sole finalità legate alla tracciatura dell'evento. A seguito della valutazione del caso, il segnalatore potrebbe essere ricontattato qualora vi fosse la necessità di reperire ulteriori informazioni.

CONSIGLI PRATICI PER I FARMACISTI
INIBITORI DI POMPA PROTONICA: utilizzo non a carico SSN

Al momento della prescrizione, il medico che riporta in ricetta la Nota AIFA relativa a quel farmaco dichiara che ricorrono tutte le condizioni di rimborsabilità previste dal SSN. Un farmaco concedibile con nota AIFA, però, può essere prescrivibile anche su ricetta bianca, per usi non a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

<i>ALCUNI ESEMPI IPP</i>	
DISPESPIA (assenza di sintomi da reflusso, di esofagite e di ulcera)	Alcuni pazienti affetti da dispesia dolorosa rispondono al trattamento con IPP, ma la nota 48 non ne prevede la concedibilità di classe A
TERAPIA “al bisogno”	Singoli episodi settimanali di bruciore/acidità possono essere trattati con antiacidi con singole dosi di IPP, ma in classe C
TERAPIA CRONICA CON FANS o con ASA se non sono presenti fattori di rischio emorragico	Per pazienti con età < 65 anni (Per pazienti con età > 65 anni rientra nelle condizioni della NOTA AIFA 1).
TERAPIA CRONICA con anticoagulanti orali, NAO	Tali principi attivi assunti senza la contemporanea assunzione di FANS o ASA non rientrano nelle condizioni di rimborsabilità della nota 1
TERAPIA ISOLATA (non cronica) con corticosteroidi	Tali farmaci assunti senza la contemporanea assunzione di FANS o ASA non determinano un significativo aumento di rischio emorragico

Pertanto è opportuno evitare di suggerire al paziente che un farmaco che risulta in fascia A, ma prescritto su ricetta bianca senza nota AIFA, sia necessariamente prescrivibile a carico SSN, essendo tale valutazione di esclusiva competenza clinica. Si ricorda che il farmacista che dispensa farmaci soggetti a prescrizione ripetibile (medicinali di cui al comma 2 art.88 del Decreto Legislativo 219/2006) senza presentazione di ricetta medica è soggetto a sanzioni amministrative previste nell'art. 148 del D.lgs 219/2006, che ammontano da 300 a 1.800 euro.

Di seguito è riportato un riepilogo dei contenuti di questo Numero Speciale di Farmainforma e un decalogo da fornire ai pazienti in trattamento con IPP.



RIEPILOGANDO... MESSAGGI CHIAVE E CONSIGLI PRATICI

1. Gli IPP hanno differenti profili farmacocinetici e farmacodinamici, differente capacità acido soppressiva 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
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.
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. L'elevata inappropriata riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette 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.



DECALOGO PER PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

1. **Le NOTE AIFA** sono lo strumento regolatorio che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN): nel caso in cui non sussistano le indicazioni delle note AIFA 1 e 48 il trattamento con IPP **non è rimborsabile dal SSN**.
2. **In caso di prima diagnosi di ulcera duodenale o gastrica** positiva/negativa per Helicobacter Pylori o in caso di prima diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è appropriato il trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane) con **IPP in nota AIFA 48**. Al termine del trattamento rivolgersi al Medico di Medicina Generale (MMG) per la rivalutazione.
3. **In caso di diagnosi malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) recidivante** con o senza esofagite, **ulcera duodenale o gastrica** negativa per Helicobacter Pylori recidivante, **sindrome di Zollinger-Ellison** è appropriato il trattamento cronico con **IPP in nota AIFA 48**: attenersi sempre alle indicazioni fornite dal MMG o dal farmacista sul corretto utilizzo degli IPP.
4. **L'uso di IPP in NOTA 1** è indicato per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in caso di trattamento CRONICO concomitante con farmaci FANS non selettivi (Ibuprofene, Ketoprofene, Flurbiprofene ecc..) o con farmaci antiaggreganti (acido acetil salicilico 100 mg) purchè sussista una delle seguenti condizioni:
 - ✓ Storia di pregresse emorragie digestive/ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - ✓ Terapia concomitante con cortisonici o anticoagulanti
 - ✓ Età avanzata (>65 anni).
5. **Recarsi sempre dal MMG** per valutare se la terapia gastro-protettiva prescritta in dimissione ospedaliera/ambulatoriale specialistica sia appropriata o comunque prescrivibile a carico del SSN nel rispetto delle NOTE AIFA 1 e 48.
6. **Effettuare una REVISIONE REGOLARE** delle indicazioni in corso per l'uso degli IPP recandosi dal MMG e se necessario effettuando visite specialistiche ed esami strumentali o di laboratorio. Qualora non sussista un'indicazione definitiva per l'utilizzo cronico di IPP si dovrebbe valutare con il proprio MMG la sospensione del trattamento (de-prescrizione).
7. **Gli IPP sono dei farmaci sicuri ed efficaci, ma non sono del tutto privi di effetti indesiderati o controindicazioni.** La mancata sussistenza di indicazioni d'uso o una valutazione del rapporto beneficio/rischio sfavorevole, potrebbe indurre il medico a rivalutare la terapia: se il medico dovesse decidere di sospendere o interrompere il trattamento con IPP, si consiglia di ascoltare, accogliere e rispettare la sua scelta orientata a garantire un buono stato di salute al suo paziente.
8. **In caso di interruzione della terapia con IPP** si potrebbero sviluppare sintomi transitori del tratto gastrointestinale superiore a causa dell'ipersecrezione acida di rimbalzo. Tali sintomi possono essere arginati con utilizzo al bisogno di altri rimedi e con una corretta alimentazione.
9. **La modalità più corretta di assunzione** è il mattino a digiuno mezz'ora prima della colazione.
10. **Informare SEMPRE il MMG o il farmacista delle terapie concomitanti** (o integratori concomitanti) per valutare potenziali interazioni farmacologiche.

Riferimenti

1. Regione Lazio - Determinazione n. G04240 del 07/04/2022 "Indicatori 2022 sulla spesa Farmaceutica Convenzionata e Distribuzione Per Conto".
2. Regione Lazio - Determinazione n. G06036 del 05/05/2023 "Indicatori 2023 sulla spesa Farmaceutica Convenzionata e Distribuzione Per Conto".
3. Agenzia Italiana del Farmaco, 2022 - "Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021";
4. Azienda ASL Frosinone - Nota prot. n. 60417 del 18/10/2021
5. Farmainforma Numero Speciale - Maggio 2023
6. Raccomandazione Ministeriale per la Riconciliazione della Terapia Farmacologica n. 17 del Dicembre 2014.
7. Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Koci A, Olivelli V, Napoli C, Corvalli G, Nalon E, De Ponti F, Zoli M. 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 May;30:31-36. doi: 10.1016/j.ejim.2016.01.025. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26926561.
8. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, Demarzo MG, Moscatelli A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, Plaz Torres MC, Zentilin P, Savarino V. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: Prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. *Dig Liver Dis.* 2020 Aug;52(8):862-868. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.005. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32505566.
9. Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, Eusebi LH. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Jun 29;131(6):541-549. doi: 10.20452/pamw.15997. Epub 2021 May 13. PMID: 33982542.
10. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Mar;51(5):505-526. doi: 10.1111/apt.15604. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990420.
11. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion.* 2018;97(2):195-204. doi: 10.1159/000481813. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29316555.
12. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, Francis N, Lyons RA, Dunstan F. Incidence of Campylobacter and Salmonella infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jul;108(7):1094-100. doi: 10.1038/ajg.2013.30. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23588238.
13. Wang YH, Svanström H, Wintzell V, Ludvigsson JF, Pasternak B. Associazione tra l'uso di inibitori della pompa protonica e il rischio di polmonite nei bambini: studio di serie di casi autocontrollati a livello nazionale in Svezia. *BMJ Open.* 2022 Aprile 21;12(4):e060771. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-060771. PMID: 35450917; PMCID: PMC9024237.
14. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, Brophy S. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One.* 2020 Sep 18;15(9):e0237676. doi: 10.1371/journal.pone.0237676. PMID: 32946449; PMCID: PMC7500586.

15. Ali T et al. Long-term safety concerns with Proton Pump Inhibitors. Am J Medicine 2009; 122:896-903.
C. Tosetti, E. Ubaldi, I. Grattagliano, R. Scoglio, T. Mastronuzzi, A. Belvedere, L. Bertolusso, A. Bozzani, G. Discafani, L. Napoli "La prescrizione degli inibitori di pompa protonica: un decalogo per la Medicina Generale"

Gentile Dottore,

si coglie l'occasione per ricordare l'importanza e l'obbligo della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare al salute pubblica

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/> alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/segnalazione/>

U.O.C. FARMACIA AZIENDA ASL FROSINONE

via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822306

uocfarmacia@aslfrosinone.it

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dott.ssa Marta Limodio (Collaboratrice di Farmacovigilanza), Dott.ssa

Sabrina Crescenzi (Dirigente Farmacista), Dott.ssa Alessandra Iadecola, (Dirigente Farmacista).