



LINEE DI INDIRIZZO SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA CON INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) E DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA



ALLEGATO 1

Il presente documento è stato elaborato dal Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza - Analisi statistica a cura dell'Ufficio regionale Monitoraggio Spesa Farmaci e Dispositivi Medici del Dipartimento Sanità

Sommario

1.	INTRODUZIONE	4
1.1	NOTA AIFA 1 - L'UTILIZZO DEGLI IPP NELLA PREVENZIONE DELLE COMPILICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALI SUPERIORE ^{1,2}	4
1.2	NOTA AIFA 48 - L'UTILIZZO DEGLI IPP ULCERA DUODENALE O GASTRICA, SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON E MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO.....	5
2.	UTILIZZO PARTICOLARE DEGLI IPP	7
2.1	SCENARI CLINICI PARTICOLARI O PER CUI SI RACCOMANDA UNA VALUTAZIONE SPECIALISTICA	7
2.2	SCENARI CLINICI IN CUI GLI IPP SONO POTENZIALMENTE APPROPRIATI MA NON RIMBORSATI DAL SSN	8
2.3	SCENARI CLINICI IN CUI GLI IPP NON SONO APPROPRIATI E NON SONO RIMBORSATI DAL SSN.....	9
3.	IL PROFILO DI SICUREZZA DEGLI IPP	10
3.1	COMPARAZIONE DELLE PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA	10
3.2	IL PROFILO DI BENEFICIO –RISCHIO	13
3.3	LA DEPRESCRIZIONE.....	14
4.	I DATI DI CONSUMO	18
4.1	ANDAMENTO PRESCRITTIVO IN ITALIA NELL'ANNO 2022	18
4.2	ANDAMENTO PRESCRITTIVO NELLA REGIONE ABRUZZO NEGLI ANNI 2022 E 2023.....	20
4.3	CONFRONTO DEI PREZZI DELLE SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI IPP.....	23
5.	DEFINIZIONE DI STRATEGIE PER L'INCREMENTO DELL'APPROPRIATEZZA	23
5.1	INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA.....	23
5.2	INDICAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DI IPP SULLA BASE DEL COSTO A CARICO SSN PER CONFEZIONE E UNITA' POSOLOGICA.....	24
5.3	MODULO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI IPP DA PARTE DEGLI SPECIALISTI	25
6.	BIBLIOGRAFIA	26
	ALLEGATO 1.1	30

LINEE DI INDIRIZZO SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA CON INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) E DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

1. INTRODUZIONE

Gli IPP sono farmaci importanti per il trattamento di patologie acido-correlate, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (nei casi in cui sia effettivamente necessario, trattandosi di pratica complessivamente abusata rispetto alle prove di benefici), per la prevenzione e la cura della gastropatia indotta da FANS. La loro prescrizione è soggetta alle limitazioni di cui alle **Note AIFA 1 e 48**, le quali hanno subito negli anni variazioni di estensione corresponsabili dell'aumento dei consumi verificatosi nel corso degli anni.

1.1 NOTA AIFA 1 - L'UTILIZZO DEGLI IPP NELLA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALI SUPERIORE ^{1,2}

La Nota 1 siccome modificata con Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito AIFA) del 22.09.09 - pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 238 del 13.10.09 - prevede che la prescrizione a carico del SSN sia limitata ai pazienti:

- In trattamento cronico con FANS (*si considera una durata di almeno 3 mesi consecutivi oppure una terapia ciclica di almeno 10 giorni/mese per un minimo di 6 mesi*);
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- Storia di pregresse emorragie digestive (*è sufficiente il dato anamnestico*) o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante (*è necessario un riscontro endoscopico*);
- Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- Età avanzata (*AIFA nel testo della nota indica 65-75 anni*).

[Quanto riportato tra parentesi in corsivo costituisce specifica raccomandazione regionale].

Il rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione) è notoriamente correlato al trattamento cronico con antiinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle complicanze gravi è più elevata con i FANS tradizionali, ma gli inibitori selettivi della Cox-2 (Coxib) non sono completamente esenti da questa problematica.

È ben noto che l'utilizzo cronico dei FANS si associa a un aumentato rischio di sviluppare sintomi gastroenterici che possono andare dalla semplice dispepsia allo sviluppo di vere e proprie lesioni alle mucose (erosioni, fissurazioni, ulcere) sino a complicanze potenzialmente letali (perforazioni intestinali, emorragie). Per garantire un impiego più sicuro di tali farmaci sono stati svolti numerosi studi clinici, con lo scopo di individuare quali soggetti fossero a maggior rischio di sviluppare complicanze gastroenteriche. È noto che i pazienti anziani rappresentino la categoria maggiormente a rischio di complicanze, così come i pazienti con una pregressa storia di ulcera e/o altre patologie gastriche e gli utilizzatori cronici di farmaci potenzialmente gastrolesivi (ASA, cortisonici).

Anche il tipo di FANS assunto e il relativo dosaggio possono avere influenza sullo sviluppo di complicanze, non essendo tutti principi attivi ugualmente gastrolesivi (i più gastrolesivi sono ketorolac, ketoprofene, piroxicam e indometacina), ed essendoci inoltre un rischio dose correlato.

L'assunzione di ASA a basse dosi è un altro fattore di rischio, essendo potenzialmente gastrolesiva: tale rischio aumenta se si tiene presente che tale farmaco è maggiormente prescritto ai soggetti anziani per fragilità legata all'età e per uso concomitante di altri trattamenti gastrolesivi.

Diversi studi clinici randomizzati ed osservazionali hanno evidenziato come anche l'uso di anticoagulanti nell'età avanzata si configura quale condizione predisponente al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore, tanto da doverlo considerare fattore suggestivo di popolazione a maggior rischio.

In base a quanto indicato dalla Nota 1 ed alle prove fornite dai nuovi studi, non è da ritenersi giustificato il ricorso alla terapia gastroprotettiva in corso di terapia cronica con antiinfiammatori o con ASA se non sono presenti altri fattori di rischio; né è giustificato l'impiego di tali farmaci in caso di terapie isolate (steroidi, con eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti diversi dall'acido acetilsalicilico e anticoagulanti).

Quindi, si può ritenere la Nota 1 applicata legittimamente* soltanto se la terapia gastroprotettiva è prescritta per soggetti in trattamento cronico con FANS (condizione questa tendenzialmente da evitare) o con ASA a basse dosi che siano anche:

- di età avanzata
- o a rischio per pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- oppure in terapia concomitante con anticoagulanti o cortisonici.

** il che non significa "obbligatoriamente", trattandosi di note **limitative**, che non consentono di porre a carico del SSN prescrizioni eccedenti i limiti indicati. Sarà dunque responsabilità del prescrittore valutare se, nel singolo paziente, si ritengano superiori i rischi di un'assunzione cronica di ASA senza l'uso concomitante di IPP, o se l'uso di IPP possa invece comportare un bilancio rischi/benefici non favorevole.*

Allo stesso modo il prescrittore potrà valutare l'opportunità di non prescrivere un IPP, seppur per un'indicazione ammessa alla rimborsabilità. Per fare solo un esempio, il recente studio randomizzato controllato (Moayyedi P et al, Gastroenterol 2019), sull'effetto di 40 mg di IPP sugli eventi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti di 68 anni in media alla baseline che hanno assunto per tre anni aspirina con o senza rivaroxaban ha dimostrato risultati nulli in termini di protezione gastrointestinale. In base alla Nota AIFA 1 il trattamento con IPP di soggetti di età >65 anni con uso cronico di ASA, a maggior ragione se associata ad anticoagulante, sarebbe ad oggi considerato legittimo, ma si è dimostrato chiaramente inefficace per lo scopo prefisso.

1.2 NOTA AIFA 48 - L'UTILIZZO DEGLI IPP ULCERA DUODENALE O GASTRICA, SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON E MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è la più importante patologia acido-correlata. Il trattamento in acuto delle forme moderate-gravi ai dosaggi ottimali presenta alte percentuali di guarigione (>90% ad 8 settimane nell'esofagite) ³.

Alcune linee guida raccomandano per il trattamento della esofagite erosiva acuta una durata di 4-8 settimane iniziando con dosi piene, da assumersi preferibilmente a stomaco vuoto, e da ridurre alla dose minima efficace al raggiungimento del controllo dei sintomi (schema "a ribasso" o "step-down"). Dosi superiori a 40 mg non aumentano ulteriormente l'efficacia come evidenziato da uno studio di dose-ranging con il lansoprazolo⁴. Alla risoluzione dei sintomi il trattamento può essere sospeso per valutare il successivo decorso della malattia, che può recidivare a variabile distanza di tempo dall'interruzione.

In presenza di NERD (malattia da reflusso non erosiva) la risposta al farmaco può essere minore. Altre Linee guida ⁵ raccomandano invece un trattamento a scalini o "step-up", iniziando con un antiacido (e modifiche

dello stile di vita), e se l'effetto fosse insufficiente, progredire a un H2-antagonista, e se non bastasse a un IPP. Un confronto formale delle due strategie ⁶ ha mostrato che quella step-up presenta lievi vantaggi, benché non statisticamente significativi, in termini di % di risoluzione a 6 mesi, qualità di vita, effetti avversi complessivi e costi, ed ha evitato a due soggetti su tre di ricorrere agli IPP.

Il trattamento a lungo termine con IPP, efficace per prevenire le recidive di MRGE, può essere attuato con diverse modalità a seconda della risposta clinica del paziente: continuativa; intermittente; on demand.

La terapia di mantenimento continuativa potrebbe essere proposta a pazienti con esofagite iniziale grave, con frequenti recidive, con sintomi ancora presenti nonostante la guarigione endoscopica, che non rispondono alla terapia al bisogno, ed il dosaggio dovrebbe essere quello minimo efficace per il controllo dei sintomi^{7,8}. Nelle forme lievi di MRGE alcune fonti consigliano uno schema di trattamento intermittente per brevi periodi⁹ e nei pazienti con NERD un trattamento *on-demand*, cioè quando si presentano i sintomi ¹⁰. Un già citato ampio confronto in doppio cieco ⁶ ha però dimostrato che nelle forme non gravi sarebbe preferibile un percorso a scalini step-up, che può essere la prima scelta anche in relazione a conoscenze emergenti su ulteriori rischi degli IPP. Tale schema di utilizzo non è rimborsabile così come non lo sono le dosi plurigiornaliere nella MRGE.



RIASSUMENDO

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE)
<ul style="list-style-type: none"> • ulcera duodenale o gastrica positive per <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) per la prima o le prime due settimane in associazione con: <i>farmaci eradicanti l'infezione (le attuali Linee Guida raccomandano una durata di 14 giorni ¹¹⁻¹³; in seguito all'eradicazione, è necessario il mantenimento della terapia antisecretoria SOLO in caso di concomitante trattamento cronico con FANS o antitrombotici)¹⁴</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ulcera duodenale o gastrica <i>H. pylori</i>-negativa (primo episodio) (<i>è necessario un riscontro endoscopico</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) <i>Il bruciore retrosternale e/o il rigurgito acido, prevalentemente dopo il pasto, con frequenza tale da indurre una riduzione della qualità della vita - almeno 2/3 episodi/settimana per tre settimane consecutive - vengono considerati sintomi altamente specifici e pertanto sufficienti per la diagnosi. Per la diagnosi di reflusso gastroesofageo non è necessaria la gastroscopia.</i>
DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, DA RIVALUTARE DOPO UN ANNO
<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Zollinger-Ellison • ulcera duodenale o gastrica <i>H. pylori</i>-negativa recidivante (<i>sintomi con frequenza > 2 episodi all'anno</i>) • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (<i>sintomi con frequenza > 3 episodi all'anno</i>) ⁶⁻¹¹ • recidivante, severa (<i>gradi C e D di Los Angeles</i>) o complicata (<i>Esofago di Barrett e stenosi peptica</i>)

[Quanto riportato in corsivo corrisponde a commenti e raccomandazioni regionali]

2. UTILIZZO PARTICOLARE DEGLI IPP

L'introduzione degli IPP nella pratica clinica ha notevolmente accresciuto l'approccio farmacologico alle patologie acido-correlate per la loro riconosciuta efficacia e sicurezza. Il ricorso a tali farmaci però continua a crescere ogni anno, ponendo di fatto un problema non solo per la possibile comparsa di eventi avversi ma anche per l'aumentare progressivo dei costi per il SSN. Il problema principale derivante dall'uso via via più diffuso, è dato dall'aumento del rischio di un uso inappropriato.

Il position paper della Società Italiana di Gastroenterologia – SIGE – pubblicato nel 2018 sulla rivista Digestive and Liver Disease ¹⁹, redatto al fine di migliorare l'appropriatezza- partendo da un'accurata revisione della letteratura, fa il punto su quali siano le migliori evidenze disponibili, al fine di fornire precise indicazioni su come attuare una adeguata profilassi e su quali siano invece le "condizioni" che non richiedono la profilassi.

Il messaggio chiave di tali raccomandazioni, alla cui lettura completa si rimanda, individuano alcune condizioni cliniche nelle quali i IPP risultano comunque non rimborsati

2.1 SCENARI CLINICI PARTICOLARI O PER CUI SI RACCOMANDA UNA VALUTAZIONE SPECIALISTICA

Di seguito, sono elencate alcune condizioni tratte dal documento della Commissione Farmaci dell'Area Vasta Emilia Centrale –www. <https://www.cfavec.it/> ultimo accesso il 13.06.2024) ritenute come di competenza prettamente specialistica, per le quali quindi si ritiene che la prescrizione degli IPP debba essere effettuata da medici specialisti. Va precisato che in tali casistiche la rimborsabilità è determinata dalla soddisfazione dei criteri delle note AIFA. Pertanto non per tutte le indicazioni di seguito riportate è ammesso il rimborso.

ESOFAGITE EOSINOFILA

In presenza di:

- sintomi cronici da disfunzione esofagea (ostruzione da bolo alimentare con disfagia persistente, rifiuto del cibo, dolore addominale, dolore al petto, rigurgito, bruciore di stomaco, odinofagia);
- storia di comorbidità atopiche;
- storia di perforazione esofagea o dolore severo dopo dilatazione di una stenosi;
- laddove c'è il sospetto di esofagite eosinofila, per la cui conferma diagnostica si raccomanda una valutazione gastroenterologica.¹⁵

La presenza di tali sintomi è dirimente per valutare la rimborsabilità del trattamento. Insieme alla dieta e ai glucocorticoidi topici, gli IPP rientrano tra le alternative di prima linea, quando c'è il sospetto che il reflusso gastroesofageo possa avere un ruolo nella manifestazione dei sintomi. La risposta clinica al IPP deve essere valutata dopo 8 settimane.¹⁶ La presenza di tali sintomi è dirimente per valutare la rimborsabilità del trattamento.

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Le LLGG raccomandano l'utilizzo dei IPP nei pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica, sulla base di evidenze giudicate di bassa qualità che ne suggeriscono un possibile ruolo nella prevenzione della progressione della patologia.^{17,18} L'uso degli IPP pur avendo qualche utilità in tale condizione (ma i dati di letteratura sono discordanti), non è rimborsabile.

ESOFAGO DI BARRETT documentato istologicamente

I pazienti con esofago di Barrett dovrebbero ricevere dosi personalizzate di IPP in modo da ottenere un controllo del reflusso e dell'esofagite. Si ritiene appropriato richiedere una valutazione gastroenterologica con presa in carico del paziente.

MUCOSECTOMIA/DISSEZIONE SOTTOMUCOSA GASTRICA

I PPI vengono impiegati anche nel trattamento delle ulcere da dissezione della sottomucosa gastrica. Dati derivanti da studi osservazionali suggeriscono che la durata ottimale per favorire la guarigione completa dell'ulcera è di 8 settimane.

2.2 SCENARI CLINICI IN CUI GLI IPP SONO POTENZIALMENTE APPROPRIATI MA NON RIMBORSATI DAL SSN

Le indicazioni delle Note 1 e 48 il che non significa "obbligatoriamente", trattandosi di note limitative, che non consentono di porre a carico del SSN prescrizioni eccedenti i limiti indicati. Sarà dunque responsabilità del prescrittore valutare se, nel singolo paziente, si ritengano superiori i rischi di un'assunzione cronica di ASA senza l'uso concomitante di IPP, o se l'uso di IPP possa invece comportare un bilancio rischi/benefici non favorevole.

Allo stesso modo il prescrittore potrà valutare l'opportunità di non prescrivere un IPP, seppur per un'indicazione ammessa alla rimborsabilità.

Nello specifico, sono elencate di seguito alcune condizioni tratte dal documento della Commissione Farmaci dell'Area Vasta Emilia Centrale –[www. https://www.cfavec.it/](https://www.cfavec.it/) (ultimo accesso il 24.06.2024) la cui appropriatezza, pur non corrispondente alla rimborsabilità ai sensi delle Note AIFA, è valutata sulla base della letteratura attualmente disponibile (vedi pag 2 doc PPI appropriatezza <https://www.cfavec.it/>)

DISPEPSIA

Per il controllo dei sintomi della dispepsia non ancora indagata è indicato il trattamento empirico con IPP per 4 settimane a dose piena²⁰

Per il controllo dei sintomi della dispepsia funzionale che NON risponde a:

- rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e counseling del paziente;
- approcci rivolto a migliorare lo stato emotivo del paziente;
- altri trattamenti empirici tradizionali (procinetici, antiacidi)

sono indicati gli IPP alla più bassa dose efficace o gli anti H2 per 4 settimane.^{20,21}

Per i modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici, le note AIFA 1 e 48 non includono la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione degli antisecretori a carico SSN.

TRATTAMENTO OLTRE LE 4-6 SETTIMANE NELLE CONDIZIONI PREVISTE DALLA NOTA 48

Ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio). Le attuali linee guida raccomandano durate dalle 6 alle 8 settimane.²²

Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio). Le attuali linee guida raccomandano durate dalle 4 alle 8 settimane, la WGO fino a 12.^{14,23-27}

ULCERA EMORRAGICA IN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CRONICO CON COX-2

Nei pazienti con ulcera emorragica da FANS che necessitano di ricominciare il trattamento con FANS, le linee guida raccomandano in alternativa un inibitore selettivo COX-2 alla più bassa dose efficace, in associazione ad un IPP.^{14,28}

PROFILASSI ULCERA DA STRESS IN SETTING DI CURA INTENSIVA

Le linee guida NICE²⁹ raccomandano la terapia antiacida, in parallelo con le forme farmaceutiche orali, per la prevenzione primaria del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti acuti ricoverati in setting di cura intensivi. Le stesse linee guida raccomandano inoltre di rivalutare la necessità di prosecuzione della terapia antiacida in questo setting in caso di miglioramento delle condizioni cliniche, in fase di dimissione (vedere Algoritmo di rivalutazione delle terapie). Una revisione sistematica Cochrane³⁰ conclude una maggiore efficacia dei IPP rispetto ad altre classi in questo setting.

TERAPIA "AL BISOGNO"

L'utilizzo al bisogno di IPP non determina un'inibizione della pompa protonica adeguata e tale da determinare una risposta clinica soddisfacente e rilevante²⁶ pertanto si raccomanda di trattare singoli episodi settimanali di bruciore/acidità con antiacidi.

Si raccomanda una terapia "al bisogno" solo nella fase di de-prescrizione (vedere Algoritmo di rivalutazione delle terapie).

DOPPIA ANTI- AGGREGAZIONE

Le LLGG ESC raccomandano i PPI nei pazienti in duplice terapia antiaggregante³¹.

2.3 SCENARI CLINICI IN CUI GLI IPP NON SONO APPROPRIATI E NON SONO RIMBORSATI DAL SSN

Di seguito invece sono riportate le condizioni per le quali la prescrizione di IPP non risulta né rimborsata né appropriata:

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON CORTICOSTEROIDI E ANTICOAGULANTI ORALI

- Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2 bloccanti, IPP o misoprostolo per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi³² o da anticoagulanti orali³³, se non in associazione con FANS.
- La comparsa di dispepsia in trattamento con steroidi può suggerire l'uso empirico degli IPP, con le raccomandazioni di impiego già descritte per la dispepsia, ma non in prevenzione primaria.

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON EPARINE

- La somministrazione profilattica di eparine a basso peso molecolare è molto diffusa nelle situazioni a rischio tromboembolico (traumi maggiori, immobilizzazione protratta post operatoria). Il rischio di emorragie gravi è sostanzialmente molto basso.
- L'uso di antisecretivi in associazione a eparine non è supportato da studi clinici che ne documentano l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali.
- L'uso routinario di farmaci antisecretivi in pazienti che fanno uso di eparine non è raccomandato.
- Il loro uso può essere giustificato in pazienti con particolari condizioni di rischio (es. progressi sanguinamenti digestivi) o che fanno un uso concomitante di FANS e corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica.

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI

- La somministrazione di bifosfonati orali è stata posta in relazione all'induzione di reflusso, esofagite ed ulcere.
- L'incidenza di questi eventi avversi è molto bassa se viene rispettata la modalità di somministrazione.
- La somministrazione di IPP è spesso effettuata a scopo preventivo in pazienti trattati con bifosfonati, ma non esistono evidenze di una loro efficacia in queste condizioni. L'innalzamento del pH gastrico indotto dai IPP inoltre, potrebbe interferire sfavorevolmente con l'assorbimento dei bifosfonati che sono molecole acide da assumere a stomaco rigorosamente vuoto lontane dalla assunzione di antiacidi.

PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIE ANTITUMORALI

- Il riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie contenenti 5 fluorouracile³⁴ porta al frequente impiego di antisecretori. Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per IPP e H2 antagonisti,³¹ non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti.
- La somministrazione di antisecretori a scopo preventivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale dovrebbe essere valutata caso per caso in considerazione del rapporto benefici/rischi in particolare per la frequente associazione con terapie potenzialmente gastrolesive (FANS o corticosteroidi).

PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA

- L'ipertensione portale conseguente a condizioni di cirrosi epatica avanzata è causa di gastropatia congestizia e di varici esofagee; questo riscontro porta a frequentemente all'impiego di IPP nonostante non siano disponibili adeguate prove di efficacia se non nella profilassi del risanguinamento dopo legatura o sclerosi delle varici esofagee.³⁵
- Le LLGG non raccomandano l'uso routinario degli IPP nella gestione post endoscopica del sanguinamento delle varici esofagee e, se iniziato prima dell'endoscopia, il trattamento con IPP andrebbe interrotto subito dopo la procedura.³⁶
- Si ricorda inoltre che l'utilizzo degli IPP nei pazienti cirrotici è stato associato ad un incremento del rischio di infezioni batteriche, in particolare peritonite batterica spontanea e infezioni causate da batteri multi resistenti.³⁶
- L'impiego di antisecretori in pazienti affetti da cirrosi epatica è quindi consigliato nelle situazioni più gravi o in caso di comparsa di sintomi riferibili a specifici problemi clinici (es. sanguinamenti o dispepsia).

PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIE ANTITUMORALI

- Il riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie contenenti 5 fluorouracile³⁵ porta al frequente impiego di antisecretori. Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per IPP e H2 antagonisti, 31 non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti.
- La somministrazione di antisecretori a scopo preventivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale dovrebbe essere valutata caso per caso in considerazione del rapporto benefici/rischi in particolare per la frequente associazione con terapie potenzialmente gastrolesive (FANS o corticosteroidi).

3. IL PROFILO DI SICUREZZA DEGLI IPP

3.1 COMPARAZIONE DELLE PROVE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Una metanalisi³⁷ ha concluso che l'esomeprazolo comporterebbe un 8% in più di sollievo dei sintomi di MRGE e un 10% in più di guarigione dell'esofagite erosiva rispetto agli altri IPP.

Tali differenze sono modeste da un punto di vista clinico, come evidenziato dagli stessi autori. Inoltre, occorre sottolineare che la dose di esomeprazolo utilizzata negli studi è di 40 mg, mediamente più elevata

della dose standard utilizzata per gli altri IPP. Quindi non si può affermare, sulla base delle prove attualmente disponibili, che un IPP sia più efficace di altri dal momento che non esistono studi che dimostrino la superiorità di un IPP sugli altri se utilizzati a dosi equipotenti come emerge anche dal Report 2009 del DERP ³⁸.

Può, invece, avere una certa rilevanza la differente metabolizzazione epatica. Gli IPP sono metabolizzati a livello epatico da due enzimi del sistema citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4). Circa l'1-2% della popolazione è composta da "metabolizzatori lenti" (carenti del CYP2C19) che possono essere particolarmente predisposti alle interazioni farmacologiche. Il CYP2C19 è inibito dall'esomeprazolo che di conseguenza rende tutta la popolazione "metabolizzatori lenti" con conseguente aumento del rischio sopra descritto. In particolare, deve essere posta cautela nell'assunzione contemporanea di omeprazolo o esomeprazolo con ansiolitici ed ipnotici, warfarin, fenitoina, digossina. Omeprazolo e lansoprazolo hanno maggiori interazioni potenziali rispetto a pantoprazolo ³⁹ che essendo metabolizzato anche da una sulfotransferasi citosolica impegna meno il sistema dei citocromi e questo spiegherebbe la minore interazione con farmaci che utilizzano il CYP per la metabolizzazione. Anche rabeprazolo, come pantoprazolo, ha meno interferenze farmacologiche rispetto agli altri IPP.

Nella **Tabella 1** intitolata "Principali interazioni con altri farmaci (tratta dal documento della regione Emilia-Romagna "Raccomandazioni per l'appropriatezza prescrittiva – Farmaci PPI"), (pag. 15 del presente documento), sono riportate le possibili interazioni desunte, fino ad ora, dalle schede tecniche, dagli studi di confronto e dalla banca-dati Micromedex.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, i principali eventi avversi emersi negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono:

- disturbi gastrointestinali: diarrea, nausea, vomito, stitichezza, meteorismo, dolore addominale, xerostomia, gastrite atrofica, diarrea da Clostridium difficile. Tra le reazioni gravi sono stati riportati casi di pancreatite;
- cefalea;
- reazioni d'ipersensibilità (rash, orticaria, angioedema, broncospasmo, anafilassi). Tra le reazioni gravi a frequenza molto rara o non nota, sono state segnalate l'eritema multiforme, la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e il Lupus eritematoso cutaneo subacuto;
- disturbi osteoporotici, disordini muscolari, fratture ossee e tra gli eventi avversi gravi la rhabdomiolisi;
- trombocitopenia (riportato in RCP con frequenza da raro a molto raro); tra le reazioni gravi agranulocitosi e pancitopenia;
- prurito, vertigini, edemi periferici, dolore muscolare ed articolare, malessere, visione offuscata, depressione, ipomagnesiemia e nefrite interstiziale;

Gli IPP riducendo l'acidità gastrica possono favorire le infezioni gastrointestinali.

Alcuni problemi di sicurezza correlabili all'uso degli IPP sono emersi durante la sorveglianza post marketing e hanno portato, in alcuni casi, le Agenzie Regolatorie ad emettere degli *alert*:

- Aumento del 20-30% di fratture osteoporotiche del femore e del 50% di quelle vertebrali correlate all'uso cronico. ⁴⁰⁻⁴⁴
- Aumento del 50% della prevalenza di polmoniti ⁴⁵ e raddoppio di enteriti da Campylobacter, Salmonella, Escherichia Coli, enteropatogeni e di infezioni da Clostridium difficile. ⁴⁶⁻⁴⁷
- Infrequenti ma gravi nefriti interstiziali. ⁴⁸

- Deficienze nutrizionali di vit. B₁₂.⁴⁹
- Comparsa di spasmi muscolari (tetano), irregolarità del battito cardiaco (aritmie) e convulsioni per ipomagnesiemia conseguente al trattamento a lungo termine.⁵⁰⁻⁵³
- Insorgenza di gravi disturbi psichiatrici⁵⁴, oltre a segnalazione di vari disturbi psichici di più lieve entità.
- Rispetto ai gruppi di controllo, i soggetti in mantenimento con IPP sviluppano più iperplasie diffuse-semplici (OR 5) o lineari/micronodulari-focali (OR 4) delle cellule simil-enterocromaffini⁵⁵, alterazioni di significato clinico incerto, ma possibili precondizioni di carcinoidi gastrici. Mostrano anche una tendenza non statisticamente significativa a sviluppare atrofia o metaplasia intestinale del corpo gastrico⁵⁵. Uno studio da registri nazionali svedesi su oltre 400.000 pazienti con biopsie gastriche per condizioni benigne ha mostrato che, in 20 anni, sviluppa un cancro gastrico 1 soggetto su 256 che aveva mucose normali, 1 su 50 con gastrite atrofica, 1 su 39 con metaplasia intestinale, 1 su 19 con displasia.⁵⁶
- Nel 2016 è stata riportata un'associazione con la malattia renale cronica (MRC) nello studio di coorte ARIC con 10.000 pazienti seguiti 14 anni e un eccesso di MRC ogni 10 anni nel 3.3% di chi assumeva IPP. La malattia renale acuta (MRA) ha avuto aumenti relativi anche maggiori e in una coorte di replicazione di circa 250.000 soggetti gli eccessi di MRC e MRA sono stati simili, fino ad aumenti di circa il 50% di MRC in chi usava IPP a dose doppia anziché limitarsi alla dose standard. Gli anti-H₂ non erano associati a un maggior rischio.⁵⁷
- Prolungato rebound acido e disturbi dispeptici alla sospensione (anche in volontari sani), che inducono molti utilizzatori a riprenderne l'assunzione.^[58,59]
- Interazione farmacologica di omeprazolo o esomeprazolo con il clopidogrel.⁶⁰⁻⁶⁶
- Nei pazienti trattati con Acido Acetilsalicilico (ASA) per un primo infarto miocardico è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associato all'uso concomitante di PPI (dato emerso da studi retrospettivi), mentre studi di misurazione dell'attività antiaggregante piastrinica di ASA o clopidogrel in presenza di IPP hanno dato risultati conflittuali.⁶⁷⁻⁷⁰
- Sembra tuttavia che un aumentato rischio di infarto miocardico e morti cardiovascolari associato all'uso di IPP (ma non di H₂-antagonisti) non sia attribuibile anzitutto a riduzione dell'attività di terapie antiaggreganti (ASA, clopidogrel, ticagrelor), bensì ad altri meccanismi patogenetici^{71,72}. In ogni caso il rischio non sembra trascurabile, in considerazione dell'attuale larghissimo uso che si fa degli IPP. Ad es. nello studio retrospettivo su un milione di assistiti estratti in modo random dall'intera popolazione di Taiwan si è calcolato⁷³ un eccesso di casi di infarto miocardico di 1 per ogni 4.357 utilizzatori di IPP; ma si trattava di pazienti giovani (media 49 anni), senza storia d'infarto, colpiti da infarto incidente dopo un'esposizione mediana agli IPP di soli 50 giorni: ciò deve far riflettere sui molti casi di pazienti in terapia o con "automedicazione" continuativa con IPP da molti anni. Uno studio finanziato dalla Sanità pubblica USA ha mostrato che esomeprazolo danneggia pompe protoniche ed enzimi lisosomiali, con stress ossidativo, disfunzione endoteliale e senescenza cellulare, con accorciamento dei telomeri. Ciò potrebbe spiegare l'associazione degli IPP con malattie CV, renali, neurologiche. Gli anti-H₂ non presentavano questi effetti endoteliali.⁷⁴
- In linea con questi dati, ci sono i risultati di uno studio⁷⁵ che ha valutato l'associazione tra IPP e ictus ischemico in soggetti a basso rischio (senza storia di ictus e pochissimi in trattamento con ASA o clopidogrel) e che ha rilanciato l'ipotesi di un'inibizione della sintesi di ossido nitrico che ostacolerebbe la vasodilatazione endotelio-dipendente e quelli di uno studio di coorte⁷⁶ che ha confermato le conclusioni di altri studi su anziani, trovando significativi eccessi di mortalità.
- Paradossale e serio aumento di sanguinamenti intestinali in pazienti in prevenzione secondaria con ASA che utilizzano IPP per "gastroprotezione."⁷⁷⁻⁸² L'effetto, che tende a controbilanciare i benefici

degli IPP a livello gastrico, sembra attribuibile a un'eccessiva crescita batterica intestinale, con colonizzazione delle lesioni comunque frequentemente prodotte da ASA o da altri FANS. Tale effetto è presente anche con H₂-antagonisti, ma in misura nettamente inferiore.

- Significativi aumenti di asma in nati da donne con assunzione di IPP o anti-H₂ durante la gravidanza, forse per interferenze digestive ed esposizione fetale a più allergeni. ⁸³

In considerazione di tutti gli elementi di sicurezza che sono emersi attraverso la sorveglianza post-marketing si ritiene utile richiamare il principale obiettivo della Farmacovigilanza che è quello di riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme, ovvero la possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco (relazione che sia ignota o precedentemente documentata in modo incompleto).

In conclusione, i dati di consumo mostrano che l'uso degli IPP è cresciuto e frequentemente le prescrizioni in classe A non rispettano le note AIFA 1 e 48, denotando una scarsa conoscenza dei criteri che regolano la rimborsabilità da parte del SSN.

3.2 IL PROFILO DI BENEFICIO –RISCHIO

La crescente consapevolezza dei possibili danni indotti dalle terapie con IPP rende, inoltre, necessaria da parte del clinico un'attenta valutazione del bilancio rischio beneficio della terapia, tenendo in considerazione anche:

- **I sanguinamenti GI netti e non solo quelli del tratto GI superiore** ^{84-90; [PBPC 145-146/2017]}

L'uso simultaneo di IPP+ASA ha effetti paradossi: riduce i danni a stomaco e duodeno, ma aumenta sanguinamenti e danni intestinali, come pure l'uso di IPP+ doppia terapia antiplastrinica o di IPP+ FANS.

Gli IPP danno sovracrescita batterica intestinale, probabile concausa di sanguinamenti, colonizzando le lesioni mucose comunque prodotte da ASA

- **Gli IPP non riducono i sanguinamenti del tratto GI superiore nei pazienti con malattia CV stabile che ricevono basse dosi di anticoagulanti e/o aspirina** ^{91- [PBPC 145-146/2017]}
- **Il possibile controbilanciamento dei benefici dell'ASA** ^{92-93; [PBPC 145-146/2017]}

Uno studio di coorte danese ha evidenziato un aumento del rischio per gli esiti CV. Altri studi hanno rilevato simili effetti avversi che non sembrano attribuibili a riduzioni di efficacia di clopidogrel o ASA, quanto a un effetto endoteliale conseguente a minor produzione di ossido nitrico, con infiammazione e trombosi.

- **I seri effetti avversi associati agli IPP**
- **L'appropriatezza d'uso degli antiaggreganti** ^{94-95; [PBPC 145-146/2017]}

Figura 1. ALGORITMO DI RIVALUTAZIONE DELLE TERAPIE CON GLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (Documento è disponibile sul sito www.cfavec.it)



Tabella 1 Principali interazioni con altri farmaci (tratta dal documento della regione Emilia-Romagna “Raccomandazioni per l’appropriatezza prescrittiva – Farmaci PPI” disponibile sul sito www.cfavec.it)

	ESOMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	OMEPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	
Antimicrobici	Ciprofloxacina					
	Claritromicina		conc ematiche	conc ematiche		
	Esteri ampicillina		↓ assorbimento		Rischio perdita di efficacia	
	Ketoconazolo Itraconazolo	↓ assorbimento				
	Etravirina			↓ clearance		
	Indinavir			conc ematiche		
	Atazanavir / ritonavir	↓ AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)				
	Saquinavir	conc ematiche				
	Reltegravir			conc ematiche		
	Lepipasvir / Sofosbuvir	↓ conc ematiche, rischio perdita di efficacia				
	Ombitasvir			conc ematiche		
	Paritaprevir			conc ematiche		
	Dasabuvir		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Rilpivirine	↓ conc ematiche				
Gemifloxacina						
Immunosoppressori	Ciclosporina			alterate conc ematiche	conc ematiche	
	Micofenolato Mofetile	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	
	Tacrolimus	conc ematiche	↓ clearance	conc ematiche		
Cardiovascolari	Clopidogrel	↓ 50% efficacia				
	Digossina	conc ematiche	conc ematiche	assorbimento		assorbimento
	Metoprololo					
	Nifedipina			assorbimento, ↓ clearance		
	Fenprocumone		Possibile innalzamento INR	↓ clearance	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare	
	Dicumarolo		Possibile innalzamento INR			
	Acenocumarolo		Possibile innalzamento INR			
	Fluvastatina			conc ematiche		
	Ivabradina					
Warfarin	↓ clearance	Possibile innalzamento INR	↓ clearance	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare		

....continua

		ESOMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	OMEPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO
Endocrinologia - Metabolismo	Contraccettivi orali		conc ematiche	conc ematiche		
	Cinacalcet					
	Glibenclamide					
	Levotiroxina	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH
FANS	Fenazone		clearance	↓ clearance		
	Diclofenac					
	Naprossene					
	Piroxicam					
SNC	Carbamazepina	conc ematiche	conc ematiche	↓ clearance		
	Citalopram	conc ematiche	conc ematiche	↓ clearance	conc ematiche	conc ematiche
	Triazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Midazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Alprazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Clobazam	□	□	conc ematiche	□	□
	Clozapina	□	□	↓ conc ematiche	□	□
	Diazepam	↓ clearance		↓ clearance		
	Clomipramina	conc ematiche				
	Imipramina	conc ematiche				
	Fenitoina	↓ clearance	↓ conc ematiche	↓ clearance		
Altri	Bortezomib					
	Gefitinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Pazopanib	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità
	Dabrafenib	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità
	Erlotinib	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento
	Nilotinib	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità
	Bosutinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Dasatinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Vismodegib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Ponatinib	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia
	Caffeina					
	Etanolo					
	Ataluren		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Bendamustina		□	↓ conc ematiche	□	□
	Topotecan		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Methotrexate	conc ematiche		conc ematiche	conc ematiche	rischio tossicità methotrexate
	Vitamina B12			↓ assorbimento		
	Disulfiram	□	□	tossicità disulfiram	□	□
	Sali di ferro	↓ biosponibilità	↓ assorbimento	↓ biosponibilità	↓ biosponibilità	
	Teofillina		↓ conc ematiche			

4. I DATI DI CONSUMO

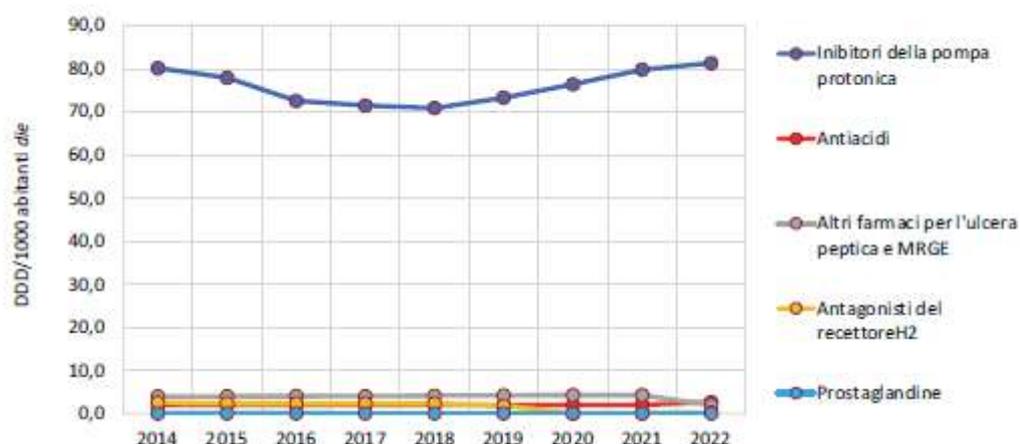
4.1 ANDAMENTO PRESCRITTIVO IN ITALIA NELL'ANNO 2022

Nel Rapporto OsMed 2022 "L'uso dei farmaci in Italia" con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco fornisce una descrizione dell'assistenza farmaceutica in Italia, in ambito territoriale e ospedaliero, rispetto all'utilizzo dei Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE si evince quanto di seguito:

♣ Nel 2022, il consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE è stato pari a 86,2 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione del 3% dal 2014, con un tasso di variazione media annua nel periodo 2014-2022 del -0,3%. Negli ultimi nove anni, il costo medio per DDD è diminuito, passando da 0,54 a 0,40 euro. La spesa pro capite per questi farmaci è stato di 12,70 euro, con una riduzione del 2,8% rispetto all'anno precedente e una riduzione media annua nel periodo 2014-2022 del 3,9% (Tabella 3.3.2a).

♣ **Gli inibitori della pompa protonica**, con 81,3 DDD, rappresentano oltre il 90% del consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, in aumento dell'1,9% rispetto al 2021 ma rimanendo stabili nel periodo 2014-2022.

Figura 2. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, andamento temporale 2014-2022 del consumo (DDD/1000 abitanti die) dei sottogruppi a maggior spesa (tratto da Rapporto OsMed 2022)



Si confermano anche come la categoria a maggior spesa, con un valore pro capite di 11,66 euro, nonostante il costo medio DDD sia il più basso (0,39 euro) della categoria. Gli antiacidi seguono con una spesa pro capite di 0,57 euro, registrando un aumento di oltre il 30% rispetto al 2021, principalmente attribuibile all'andamento del magaldrato.

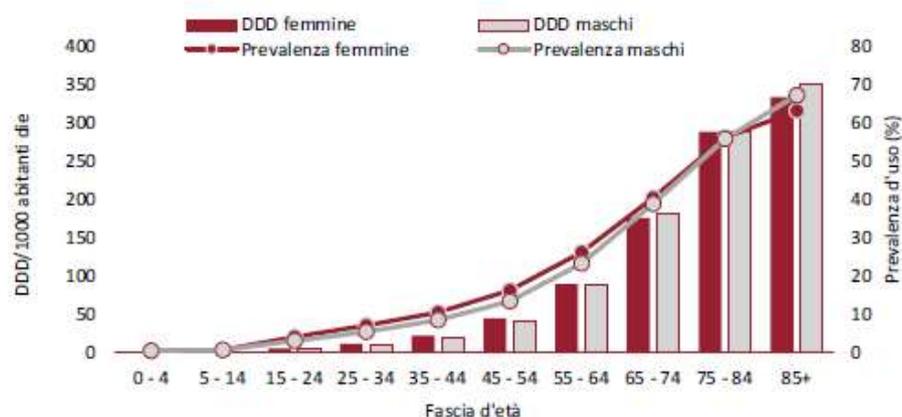
♣ Il pantoprazolo è la molecola che registra la spesa pro capite (4,65 euro) e il consumo (29,0 DDD/1000 abitanti die) più elevati, rappresentando circa il 40% dell'intera categoria. Seguono l'omeprazolo, l'esomeprazolo e il lansoprazolo, con valori di consumo rispettivamente di 18,5, 15,9 e 14,4 DDD. Il lansoprazolo registra una contrazione del 3,5% con un aumento speculare dell'esomeprazolo (+3,2%). Ad eccezione del sucralfato e del magaldrato, il costo medio per giornata di terapia è in diminuzione rispetto al 2021 per tutte le molecole appartenenti a questa categoria.

♣ Analizzando la variabilità regionale, si osserva che le Regioni del Sud presentano un consumo maggiore di farmaci, pari a 104 DDD/1000 abitanti die, rispetto alle 78 DDD del Nord e alle 76,4 DDD del Centro. In particolare, i livelli di utilizzo dell'Abruzzo (92,2 DDD/1000 abitanti die) è quasi il doppio della PA di Bolzano (49,8 DDD). Rispetto all'anno precedente, tutte le Regioni registrano un aumento dei consumi nel 2022; l'Abruzzo mostra l'incremento più marcato (+3,1%). In linea con i consumi osservati, le Regioni del Sud

presentano valori di spesa pro capite più elevati (15,72 euro) rispetto alle regioni del Centro (11,42 euro) e del Nord (11,15 euro); l'Abruzzo presenta un dato di spesa pari a 14,19 euro.

Relativamente all'esposizione nella popolazione, il medesimo rapporto OSMED evidenzia che è stata condotta, attraverso i dati di Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione nella popolazione generale ai farmaci per l'ulcera peptica e MRGE erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto. Dall'analisi della prescrizione nella popolazione, è stato riscontrato un aumento dell'uso con l'età, senza sostanziali differenze tra maschi e femmine

Figura 3. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2022 di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (tratto da Rapporto OsMed 2022)



La prevalenza supera il 50% nella fascia d'età ≥ 75 anni, raggiunge il 19,8% nella popolazione italiana ed il 23,3% nella popolazione abruzzese, attestandosi su uno dei valori più alti a livello nazionale.

♣ L'utilizzo tende ad essere maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (21,7% vs 17,7%), e l'età mediana degli utilizzatori – sia a livello nazionale che nella regione Abruzzo - è di 68 anni.

♣ Il 18,1% della popolazione italiana ha ricevuto almeno una prescrizione di inibitori di pompa protonica nel corso dell'anno con lievi differenze tra maschie e femmine (16,3% e 19,8% rispettivamente) e un costo medio per utilizzatore di 61,78 euro.

Il Rapporto Osmed conclude affermando quanto di seguito: “... L'ampia variabilità regionale in termini di consumo e di prevalenza d'uso che si osserva per questi farmaci, dato in linea con quanto osservato per molte categorie terapeutiche, è imputabile in parte a differenze di comportamento prescrittivo da parte dei medici e in parte alla diversa quota di acquisto privato, sia di farmaci OTC e SOP che di farmaci in classe A, piuttosto rilevante per questa categoria di farmaci. Il consumo e la prevalenza d'uso aumentano all'aumentare dell'età, ma a differenza di molte categorie terapeutiche, i valori non si riducono negli ultra-85enni. Questo dato conferma sia il maggior uso di farmaci potenzialmente gastrolesivi in questa fascia della popolazione, che l'eventuale alta prevalenza di sintomi gastrointestinali come dispepsia, sintomi da reflusso e bruciore epigastrico, che ne richiedono il trattamento. Il numero di dosi per utilizzatore dovrebbe assicurare sull'adeguatezza della durata della terapia con IPP, farmaci raccomandati in prima linea per la cura delle ulcere gastroduodenali e della MRGE, malattie per cui sono richieste terapie di almeno 4-8 settimane. La percentuale di utilizzatori con una sola prescrizione, associata al consumo prevalente di IPP, confermano l'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 avere un miglioramento. Inoltre, il loro uso continuo è associato a un aumento del rischio di infezioni intestinali e polmonari già nel breve termine e di frattura ossea dopo un anno di utilizzo. L'uso di antiacidi e di altri farmaci per l'ulcera peptica e MRGE appare ancora elevato e non trova validi corrispettivi nella fisiopatologia dei disturbi del tratto digestivo superiore se non in un ristretto numero di pazienti. Il loro utilizzo potenzialmente improprio può esporre il paziente ad un ridotto assorbimento di nutrienti e di altri farmaci."

4.2 ANDAMENTO PRESCRITTIVO NELLA REGIONE ABRUZZO NEGLI ANNI 2022 E 2023

Nel 2023 (così come nel 2022 e nel 2021) gli IPP rappresentano la categoria terapeutica a maggior spesa in Regione Abruzzo. La spesa lorda per IPP ammonta a 16,3 milioni di €, in lieve flessione rispetto all'anno precedente.

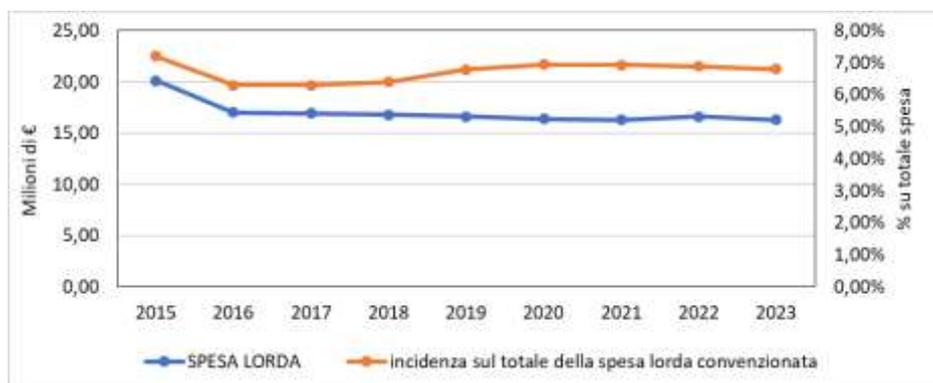
Per quanto riguarda le dosi prescritte, si passa da 81,5 DDD su 1000 abitanti die del 2021 a 87,24 del 2022 e 86,18 del 2023. A fronte dell'aumento delle DDD si osserva una lieve diminuzione della spesa per via della diminuzione del costo medio DDD.

Dal grafico e dalla tabella di seguito riportate, si evidenzia l'andamento della Spesa lorda (€/mln) per IPP per anno e incidenza sul totale della spesa farmaceutica convenzionata nella Regione Abruzzo.

Tabella 2 - Spesa lorda (€/mln) per IPP per anno e incidenza sul totale della spesa farmaceutica convenzionata.

ANNO	SPESSA LORDA	incidenza sul totale della spesa lorda convenzionata
2015	20,10	7,20%
2016	17,00	6,30%
2017	16,90	6,30%
2018	16,80	6,40%
2019	16,60	6,79%
2020	16,40	6,95%
2021	16,30	6,93%
2022	16,60	6,88%
2023	16,30	6,80%

Figura 4 - Spesa lorda (€/mln) per IPP per anno e incidenza sul totale della spesa farmaceutica convenzionata.



Il principio attivo più prescritto risulta essere il pantoprazolo con più di un terzo delle dosi prescritte e il 36% della spesa sul totale della classe terapeutica.

Il trend del numero di dosi prescritte, dopo la riduzione osservata nell'anno 2016, ha ripreso a crescere con un incremento medio del +5,3% all'anno.

Tabella 3 – Consumi e spesa per IPP nel periodo gennaio – dicembre 2023 : confronto con lo stesso periodo dell'anno precedente.

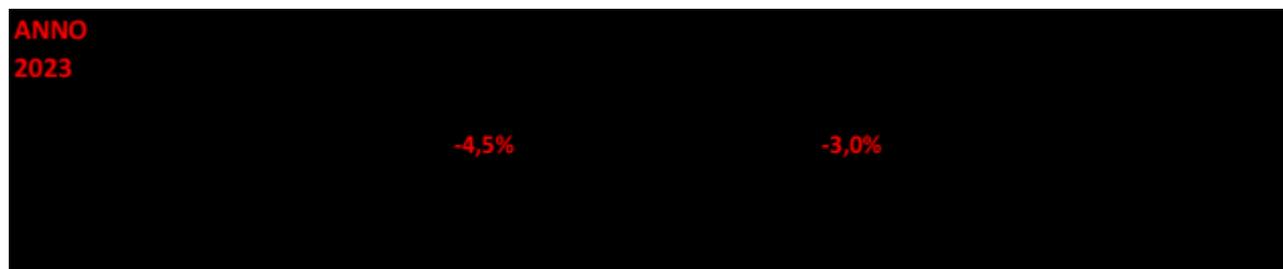


Tabella 4 – Spesa lorda per IPP nel periodo gennaio – dicembre 2023 per ASL e principio attivo e variazione rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

ANNO 2023		PANTOPRAZOLO	ESOMEPRAZOLO	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	Totale IPP
ASL 1	SPESA	1.758.892 €	783.326 €	523.659 €	419.101 €	82.866 €	3.567.843 €
	Δ% 2023/2022	5,0%	-0,4%	-6,7%	-7,0%	-5,8%	0,2%
ASL 2	SPESA	1.398.410 €	1.147.336 €	958.395 €	698.876 €	176.783 €	4.379.800 €
	Δ% 2023/2022	0,2%	-2,1%	-8,2%	-10,6%	-9,0%	-4,5%
ASL 3	SPESA	1.311.439 €	856.046 €	719.264 €	662.418 €	187.266 €	3.736.433 €
	Δ% 2023/2022	4,0%	-0,4%	-4,4%	-7,4%	-5,4%	-1,3%
ASL 4	SPESA	1.628.980 €	1.163.494 €	1.013.498 €	690.577 €	88.638 €	4.585.186 €
	Δ% 2023/2022	5,9%	-5,3%	3,6%	1,1%	-9,0%	-0,7%
Abruzzo	SPESA	6.097.721 €	3.950.201 €	3.214.815 €	2.470.973 €	535.553 €	16.269.262 €
	Δ% 2023/2022	3,2%	-2,9%	-4,1%	-6,6%	-7,3%	-1,7%

Figura 5 – DDD su 1000 ab die (popolazione pesata) per IPP nel periodo gennaio – dicembre 2023 per ASL e principio attivo

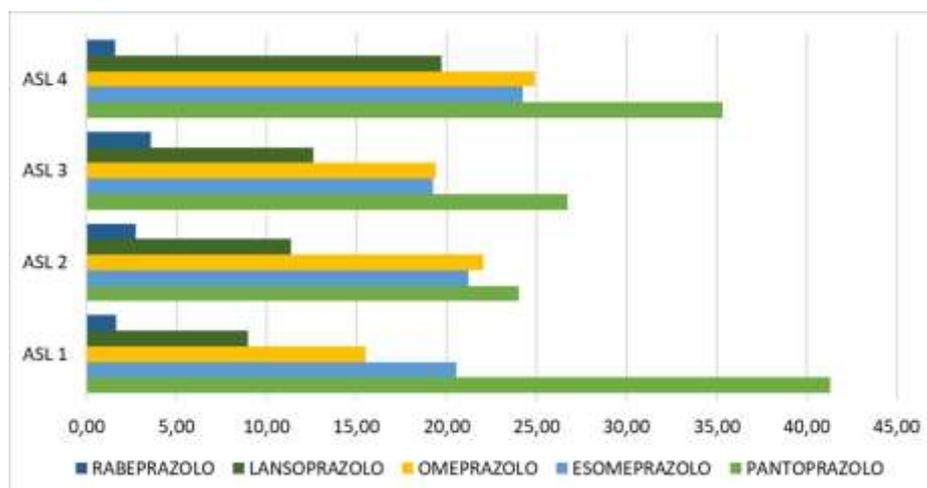
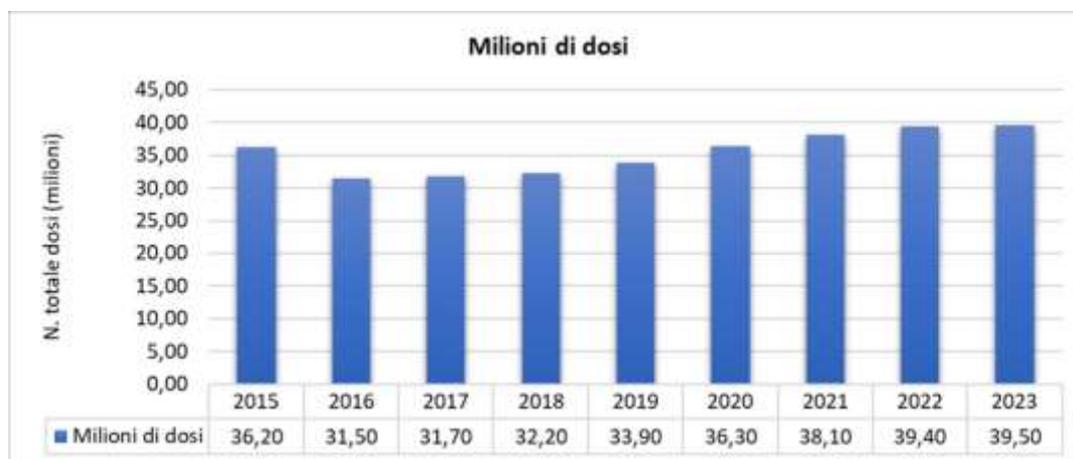


Tabella 5 – Totale delle dosi (milioni) per IPP per anno.

ANNO	Milioni di dosi
2015	36,20
2016	31,50
2017	31,70
2018	32,20
2019	33,90
2020	36,30
2021	38,10
2022	39,40
2023	39,50

Figura 6 – Totale delle dosi (milioni) per IPP per anno



Il numero di dosi prescritte, dopo la riduzione osservata nell'anno 2016, ha ripreso a crescere : il consumo di IPP nell'anno 2022 in Regione Abruzzo risulta al di sopra della media italiana come si evince esaminando i dati riportati nel Rapporto Nazionale OsMed/AIFA dell'anno 2022 (Tabella 6).

Tabella 6 – Confronto con la media nazionale del consumo (DDD/1000 ab die), spesa e costo medio DDD per i farmaci per l'ulcera peptica e reflusso gastroesofageo: confronto 2021-2022

	spesa pro-capite 2022	$\Delta\%$ 2022/2021	DDD 1000 ab die 2022	$\Delta\%$ 2022/2021	Costo medio DDD 2022	$\Delta\%$ 2022/2021
Abruzzo	14,19 €	-0,3	92,2	+3,1	0,42 €	-3,3
Italia	12,70 €	-2,9	86,2	-0,1	0,40 €	-2,8

4.3 CONFRONTO DEI PREZZI DELLE SPECIALITA' MEDICINALI CONTENENTI IPP

All'interno dell'uso appropriato degli inibitori di pompa, al fine del contenimento della spesa e della ottimizzazione delle risorse, l'utilizzo del confezionamento da 28 unità nei trattamenti superiori a 14 giorni presenta vantaggi in termini di aderenza ed economicità.

Nelle terapie a lungo termine, secondo le indicazioni previste dalle note AIFA 1 e 48, la confezione da 28 unità, mediamente, ha un costo inferiore del 25% rispetto alle due confezioni da 14 unità. Per il calcolo dei costi sono stati utilizzati i prezzi riportati nella Lista di Trasparenza AIFA del 17 giugno 2024.

Tabella 7 - Costo a carico SSN per confezione e unità posologica (prezzi rilevati dalla lista di trasparenza AIFA del 17.06.2024)

Principio attivo	Dosaggio	Confezione 14 cpr		Confezione 28 cpr		% risparmio
		Prezzo rif.	Costo UP	Prezzo rif.	Costo UP	
Omeprazolo	10 mg	3,09 €	0,22 €	4,64 €	0,17 €	-24,9%
	20 mg	5,63 €	0,40 €	8,45 €	0,30 €	-25,0%
Pantoprazolo	20 mg	3,94 €	0,28 €	5,92 €	0,21 €	-24,9%
	40 mg	7,30 €	0,52 €	10,94 €	0,39 €	-25,1%
Lansoprazolo	15 mg	3,86 €	0,28 €	6,72 €	0,24 €	-13,0%
	30 mg	6,18 €	0,44 €	10,75 €	0,38 €	-13,0%
Rabeprazolo	10 mg	3,21 €	0,23 €	4,81 €	0,17 €	-25,1%
	20 mg	5,89 €	0,42 €	8,84 €	0,32 €	-25,0%
Esomeprazolo	20 mg	5,88 €	0,42 €	8,42 €	0,30 €	-28,4%
	40 mg	7,64 €	0,55 €	10,92 €	0,39 €	-28,5%

5. DEFINIZIONE DI STRATEGIE PER L'INCREMENTO DELL'APPROPRIATEZZA

5.1 INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

L'appropriatezza è un aspetto fondamentale della qualità assistenziale, rappresentando il punto di equilibrio tra efficacia, sicurezza e costi.

Essa è un termine generale che, nell'ambito della pratica prescrittiva, si può definire come una: "Misura dell'adeguatezza delle terapie farmacologiche utilizzate per trattare uno specifico stato patologico in base a criteri di tipo clinico ed economico".

All'interno del concetto di appropriatezza prescrittiva possono essere contemplati comportamenti professionali inappropriati, come:

- l'**overprescribing**, la prescrizione di un farmaco senza valore aggiunto o in circostanze in cui il rischio di eventi avversi supera il beneficio atteso;
- l'**underprescribing**, la mancata prescrizione di un farmaco in circostanze in cui esso produrrebbe un beneficio netto;
- il **misprescribing**, la prescrizione non corretta di un farmaco in circostanze in cui esso potrebbe essere efficace.

L'introduzione di indicatori di appropriatezza può rappresentare uno strumento utile alla valutazione della pratica prescrittiva (tabella 8).

Tabella 8 – Indicatori di appropriatezza e relativi obiettivi

N.	Indicatore	Obiettivo	Numeratore	Denominatore
1	% pazienti con prescrizioni di IPP "al bisogno" con durata di terapia < 28 giorni	< 5%	N. pazienti che hanno almeno un trattamento con copertura terapeutica <28 giorni consecutivi con A02BC	N. pazienti con almeno una prescrizione di A02BC
2	% pazienti nota 48 avviati al trattamento con IPP con durata della terapia superiore a 6 settimane	< 10%	N. pazienti nota 48 che hanno almeno un trattamento con copertura terapeutica >42 giorni consecutivi	N. pazienti nota 48 con almeno una prescrizione di A02BC
3	% pazienti con nota 1 con almeno una prescrizione di FANS o ASA nel periodo considerato	> 98%	N. pazienti nota 1 che hanno almeno una prescrizione di M01A, B01AC06, B01AC30 e C10BX05	N. pazienti nota 1 con almeno una prescrizione di A02BC

Tali indicatori sono utilizzati per misurare le performance sanitarie in diversi Paesi europei e vengono utilizzati per:

- l'identificazione di soggetti che non ricevono una terapia ottimale;
- il monitoraggio di interventi atti ad un miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

Per quanto riguarda la categoria terapeutica degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), l'obiettivo attiene alla riduzione dell'inappropriatezza nella prescrizione di Inibitori di Pompa Protonica considerando le indicazioni terapeutiche in scheda tecnica, le indicazioni rimborsabili dal SSN secondo le limitazioni della nota AIFA 48 che indica per ulcera peptica e MRGE con o senza esofagite una durata di trattamento non inferiore alle 4 settimane e un trattamento prolungato da autorizzare solo in particolari condizioni. La popolazione eleggibile al trattamento prolungato è stimata nel 10% dei nuovi trattati con nota 48 con durata di terapia sopra le 6 settimane. Nel caso della prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore i criteri sono quelli stabiliti nella nota AIFA 1, che prevede il rimborso esclusivamente per i pazienti che fanno uso cronico di FANS o ASA a basse dosi.

5.2 INDICAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DI IPP SULLA BASE DEL COSTO A CARICO SSN PER CONFEZIONE E UNITA' POSOLOGICA

E' fatto obbligo per i medici prescrittori, nei casi in cui risulti indicato un trattamento con farmaci PPI superiore a 14 giorni, fermo restando il rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate in scheda tecnica dei singoli farmaci e delle limitazioni sulla rimborsabilità in regime SSN di cui alle Note AIFA 1 e 48, di porre particolare attenzione - all'atto delle prescrizioni effettuate su ricetta SSN

(dematerializzata o cartacea) - nel ricorrere ai confezionamenti dei farmaci PPI da 28 unità posologiche in luogo di quelle da 14 unità, sia in caso di dispensazione nel canale della farmaceutica convenzionata che nel canale della distribuzione diretta attraverso le farmacie ospedaliere, all'atto della dimissione da visita specialistica ambulatoriale o da ricovero.

5.3 MODULO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI IPP DA PARTE DEGLI SPECIALISTI

Al rispetto delle disposizioni dell'Agencia Italiana del Farmaco sono tenuti tutti i medici prescrittori dipendenti e convenzionati con il SSN (medici di medicina generale, medici ospedalieri, specialisti ambulatoriali, medici di continuità assistenziale etc.).

I medici di medicina generale già dispongono di strumenti e gestionali per una corretta prescrizione.

Alla luce dei dati di prescrizione evidenziati, si ritiene necessario fornire anche ai medici ospedalieri, agli specialisti ambulatoriali nonché ai medici di continuità assistenziale uno strumento snello di pronto utilizzo teso a garantire l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci oggetto delle presenti Linee di indirizzo; a tal viene introdotto un modulo (**allegato 1.1**) **per la prescrizione a carico SSN degli Inibitori di Pompa Protonica ai pazienti in dimissione da ricovero e dopo visita ambulatoriale, da compilare contestualmente alla ricetta SSN (rossa cartacea o dematerializzata).**

I medici ospedalieri, gli specialisti ambulatoriali nonché i medici di continuità assistenziale **all'atto della dimissione da ricovero o nel post-visita** specialistica o di guardia medica nel prescrivere un medicinale a base di IPP su ricettario regionale SSR, sono tenuti a indicare nello spazio predisposto del ricettario la Nota AIFA di riferimento, contestualmente compilando il predetto modello regionale (allegato 1.1) al fine di consentire/legittimare la successive prescrizioni da parte dei medici di medicina generale per la continuazione della terapia a carico SSN.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection – Benefits versus risks (2009)
2. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications (Am J Gastroenterol. 2009 Mar)
3. Ubaldi E, Tosetti C “Gli inibitori di pompa protonica”. Prescrivere, Rivista SIMG 2002; 4-5: 23-9.
4. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Iennings DE, Greski-Rose PA. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. Am J Gastroenterol 1998; 3: 238-43.
5. Dutch College of General Practitioners' (NHG) practice guideline “Gastric symptoms”. Ned Tijdschr Geneesk 2013; 157:A6101
6. van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. Lancet. 2009; 373:215-25
7. Baldi F, Crotta S, Morelli A, et al. Linee Guida per la gestione dei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. G Gastroenterol 2000; 5:78-82.
8. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval workshop report. Gut 1999; 44 (Suppl.2):S1-16.
9. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. BMJ 1999; 318:502-7
10. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis-a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 907-14.
11. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults (2016).
12. World Gastroenterology Organisation (WGO): Practice guideline on Helicobacter pylori in developing countries (2010, updated 2021).
13. Helicobacter pylori management in ASEAN – The Bangkok consensus report (2017).
14. ACG: Practice guidelines for the management of patients with ulcer bleeding (2012).
15. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE). Uptodate Sep 2022.
16. Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE). Uptodate Sep 2022
17. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review Gastroenterology 2022;:-1–9
18. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline.
19. Società Italiana di Gastroenterologia – SIGE – pubblicato nel 2018 sulla rivista Digestive and Liver Disease
20. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management 2019
21. British Society of Gastroenterology (BSG): Guidelines on the management of functional dyspepsia (2022)
22. World Society of Emergency Surgery (WSES): Guidelines on perforated and bleeding peptic ulcers (2020)
23. World Gastroenterology Organisation (WGO): Global guidelines on GERD – Global perspective on gastroesophageal reflux disease (2017)
24. Choosing Wisely Canada: Don't maintain long term Proton Pump Inhibitor (PPI) therapy for gastrointestinal symptoms without an attempt to stop/reduce PPI at least once per year in most patients (2019)
25. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults, update (2004)
26. European Association of Endoscopic Surgery (EAES): Recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease (2014)
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults – Investigation and management (2014, updated 2019)
28. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (2010).
29. NICE: Clinical guideline on acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s – Management (2012, updated 2016)
30. Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD008687.

31. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.
32. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3(2):98-101.
33. Chan TY. Adverse Interactions Between Warfarin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Mechanisms, Clinical Significance, and Avoidance. *Annals of Pharmacotherapy.*
34. Douglas E Peterson, Anna Cariello, Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy, *Seminars in Oncology*, Volume 31, Supplement 8, 2004, Pages 35-44, ISSN 0093-775.
35. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2005 Mar;41(3):588-94.
36. Gralnek Ian M et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy 2022
37. McDonagh MS. Drug Effectiveness Review Project, 2009
38. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22:266-80;
39. Agenzia Sanitaria e Sociale regionale Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna. Inibitori di pompa protonica. Pacchetti informativi sui Farmaci, 1, dicembre 2012.
40. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors (Internet) Maggio 2010 disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
41. Yang YX et al. Long-term PPI therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53
42. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol.* 2011; Apr 12.
43. Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; Jun 22.
44. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011; 124:519-26.
45. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, Yang YX. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2015 May 19.
46. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis.
47. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2047-56;
48. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269–81.
49. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:545–53.
50. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1110–21.
51. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs), Marzo 2011;
52. Kieboom BC, Kiefte-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015; S0272.
53. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015; 25:1-5.
54. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Bianchetti MG, Milani GP. Hypomagnesemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:951768.
55. Gallo U, Magro A. Inibitori di pompa sulla psiche. *Focus farmacovigilanza* 2009 (Internet) 59: disponibile all'indirizzo: <http://www.sfm.univr.it/it/Focus/focus/0912-f58.pdf>
56. Song H, et al. Long-term PPI use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010623.

57. Song H, et al. Incidence of gastric cancer among patient with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015 351: h3867
58. Lazarus B. PPI Use and Risk of CDK. *JAMA Inter Med* 2016; 176:238
59. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137:7 e1.
60. Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1531-7.
61. Clopidogrel boxed warning della FDA: http://www.farmaci.abruzzo.it/documenti/farmacovigilanza/novita_sulle_adr/Clopidogrel_2010.pdf
62. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301:937-44.
63. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009; 374:989-97.
64. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med*. 2010; 170:704-10.
65. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:2624-41.
66. Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, Little BB, Kelly KC, Gunter JT, Tortorice KL, Shank M, Cryer B, Reilly RF, Rao SV, Kastrati A, de Lemos JA, Brilakis ES, Bhatt DL. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011; 107:871-8.
67. Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, Sekiya Y, Miyamura N, Hara H, Tsuchiya T, Kinoshita Y, Nakamura M. Analysis of the Interaction between Clopidogrel, Aspirin, and Proton Pump Inhibitors Using the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Biol Pharm Bull* 2015; 38:680-6.
68. Charlot M. et al Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342:2690.
69. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:163-8;
70. Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010; 96:368-71.
71. Kasprzak M. et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2009; 16:535-44;
72. Shih C-J et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 177:292-7.
73. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton Pump Inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*. 2015; 10:e0124653.
74. Endo H et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014; 80:826-34.
75. Yepuri G. PPI Accelerate endothelial senescence. *Circ Res* 2016; 118: e36.
76. Wang YF et al. PPI use and risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1084
77. Xie Y et al. Risk of death among users of PPI: a longitudinal observational cohort study of US veterans. *BMJ Open* 2017; 7: e015735
78. Miyake K et al. Proton pump inhibitors are associated with lower gastrointestinal tract bleeding in low-dose aspirin users with ischemic heart disease. *Dig Liver Dis* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.05.020>.
79. Devine R et al. Acid suppressive medications during pregnancy and risk of asthma in children: syst. rev. and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
80. G) Miyake K et al. PPI associated with lower GI tract bleeding in low-dose aspirin users with IHD. *Dig Liv Dis* 2015;47:757
81. H) Lanas A et al. Risk of upper and lower GI bleeding in....NSAID, antiplatelet agents or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906

82. I) Endo H et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: ...Gastrointest Endosc 2014;80:826
83. L) Casado Arroyo R. Lower GI bleeding is more common than upper...on DAPT: long-term follow-up of patients commonly using PPI...Heart 2012;98:718
84. M) Washio E et al. PPI increase incidence of NSAID-induced small bowel injury: RCT. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:809
85. N) Verhaegh BPM et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant...NSAIDs and PPI. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1004
86. O) Thorens J et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: RCT. Gut 1996;39:54
87. Moayyedi P, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology 2019; 157:403–412.
88. Charlot M et al. PPI...CV risk independent of clopidogrel. Ann Intern Med 2010; 153:378 // - PPI and... CV events in aspirin treated patients with...MI:nationwide propensity score matched study. BMJ 2011;342:d2690;
89. Shah NH et al. PPI usage and risk of Myocardial Infarction in the general population. PLoS ONE 10:e0124653
90. Rothwell PM. Aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after TIA and ischaemic stroke: time-course analysis of RCTs. Lancet 2016; 388:365
91. Eriksson P. Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. Ann Intern Med 2005; 143:464
92. Navarese EP et al. Optimal duration of DAPT after percutaneous coronary intervention with DES:meta-analysis of RCTs. BMJ 2015:350
93. Palmerini T et al. Bleeding-related deaths in relation to the duration of DAPT after coronary stenting. JACC 2017;69:2011
94. Gargiulo G et al. Short versus long term DAPT after...DES in patient with or without diabetes:syst.rev. and meta-analysis of individual participant data from RCTs. BMJ 2016;
95. Farrel B. et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. [Can Fam Physician](#). 2017 May;63(5):354-364.
96. *SNLG linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia. www.deprescribing.org Can Fam Physician 2017;63:354-64*

