

**Guida pratica al corretto uso degli inibitori di pompa protonici**  
**Commissione Comunicazione OMCeO Messina**  
**Dr.ssa Alessandra Belvedere**

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) rappresentano una scelta terapeutica efficace sia per il trattamento delle patologie acido correlate che per la prevenzione del danno gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Sono tra i farmaci più utilizzati su larga scala, tuttavia le condizioni di impiego supportate da evidenze scientifiche nella pratica clinica sono spesso inappropriate. Le indicazioni “*ufficiali*” alla gastroprotezione derivano dalla disponibilità di prove di efficacia; nel caso queste non fossero chiaramente disponibili dovrebbe valere il concetto di “*buona pratica clinica*”.

**L’uso degli IPP nel breve termine** è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE (malattia da reflusso gastroesofageo), dell’ulcera peptica e per l’eradicazione dell’infezione da H.pylori. Gli IPP non sono rimborsabili come “gastroprotezione” nel breve termine. **L’uso prolungato degli IPP**, oltre le 4-8 settimane, è 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 gastroduodenali.

Per un uso appropriato si rimanda alle indicazioni riportate in [nota AIFA 1](#) e [nota AIFA 48](#).

**“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.”**

Le indicazioni approvate dal Ministero della Salute non sono uguali per tutti gli IPP. Tutte le molecole possono essere utilizzate per il trattamento a breve termine dell’MRGE erosiva e per l’eradicazione dell’infezione da H. Pylori in corso di ulcera peptica. Per la prevenzione e il trattamento delle lesioni da FANS sono autorizzati l’omeprazolo, il lansoprazolo, l’esomeprazolo e il pantoprazolo al più basso dosaggio.

Indicazioni	MRGE	Ulcera (incluso eradicaz. Hp)	Prevenzione ulcera da FANS	S. Zollinger Ellison	Prevenzione risanguinamento
<b>Esomeprazolo</b>	X	X	X	X	X
<b>Lansoprazolo</b>	X	X	X	X	
<b>Omeprazolo</b>	X	X	X	X	X
<b>Pantoprazolo</b>	X	X	X	X	
<b>Rabeprazolo*</b>	X	X		X	

**Appropriatezza Terapeutica degli Inibitori di Pompa Protonica**

**Tabella 1. Utilizzo appropriato**

Condizione clinica	Dosaggio e durata raccomandati
Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi clinica (no EGDs)</li> <li>- Esofagite erosiva (grado A/B)</li> <li>- Esofagite erosiva (grado C/D)</li> <li>- Non erosiva (NERD)</li> <li>- MRGE Extra esofagea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose standard per 4-8 settimane</li> <li>- Dose standard per 8-12 settimane</li> <li>- Dose doppia (*) per 8-12 settimane</li> <li>- Dose standard per 4-8 settimane</li> <li>- Dose standard o doppia(*) per almeno 12 settimane</li> </ul>

- Lungo termine	- Dose standard o ridotta (continua, intermittente o on-demand)
Esofagite eosinofila	Dose standard o doppia (*) per 8-12 settimane
Esofago di Barrett	Terapia a lungo termine secondo condizione clinica
S. Zollinger-Ellison	Alta dose (anche 2 volte al di) a lungo termine
Ulcera peptica <i>H.pylori</i> negativa e da FANS	Dose standard per 4-8 settimane
Eradicazione <i>H.pylori</i>	Dose standard 2 volte al di per 7-14 giorni (in associazione con antimicrobici)
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso cronico di FANS/ASA in paziente a rischio (**) o in concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici</li> <li>- Uso acuto di FANS/ASA in paziente a rischio (non a carico SSN)</li> <li>- Uso cronico di FANS associato ad ASA (non a carico di SSN in paziente non a rischio **)</li> </ul>	Dose standard o ridotta

**Tabella 2. Utilizzo da considerare** (non a carico del SSN secondo le attuali note AIFA)

Dispepsia non investigata in soggetti giovani (<45 anni) con prevalente sindrome con dolore epigastrico
Dispepsia funzionale tipo “epigastric pain”
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paziente a rischio in TAO o in terapia antiaggregante non ASA</li> <li>- Terapia cronica concomitante ASA + SSRI</li> <li>- Terapia antiaggregante ASA + clopidogrel</li> <li>- Uso acuto di FANS/ASA in paziente in TAO</li> <li>- Uso di Coxib in paziente a rischio (**)</li> </ul>
Dopo scleroterapia di varici esofagee
Pazienti affetti da Morbo di Crohn con localizzazione esofagea o gastroduodenale

**Tabella 3. Utilizzo non appropriato**

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

(\*) Non previsto in scheda tecnica.

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

## Differenze farmacologiche

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

L’omeprazolo ha una buona efficacia clinica e sicurezza. Il pantoprazolo presenta un ampio profilo di sicurezza per interazioni farmacologiche. L’esomeprazolo ha dimostrato possibilità di un elevato effetto acido-soppressivo. Il lansoprazolo presenta maneggevoli formulazioni orodispersibili. Il rabeprazolo può risultare più efficace di altri IPP in alcuni gruppi di pazienti.

## Dosi equivalenti per i diversi PPI, equivalenza espressa in base alla capacità di inibire l’acidità gastrica

IPP	Dosi equivalenti	Dosi in commercio
Omeprazolo	20 mg	10-20 mg
Lansoprazolo	30 mg	15-30 mg
Pantoprazolo	40 mg	20-40 mg
Rabeprazolo	20 mg	10-20 mg
Esomeprazolo	14-16 mg	20-40 mg

## Modalità di corretta assunzione delle formulazioni orali

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. La somministrazione degli IPP deve avvenire preferibilmente a digiuno (30 minuti prima dei pasti) per un migliore assorbimento e per permetterne l’attivazione in ambiente acido. La modalità più corretta di assunzione è il mattino a digiuno, mezz’ora prima della colazione. In caso di particolari situazioni (esempio colazione scarsa) possono essere assunti prima di pranzo o cena. 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.

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 ed in particolare nel periodo post-prandiale.

Nel trattamento della malattia peptica e della MRGE complicata ed in caso di “gastroprotezione”, la terapia deve essere assunta tutti i giorni. In caso di uso finalizzato al controllo dei sintomi tipici della MRGE sono utilizzati anche schemi costituiti da brevi cicli.

Alla sospensione della terapia con IPP (particolarmente se il trattamento è stato  $\geq 8$  settimane) si è osservato un rebound della secrezione acida, al quale tende ad associarsi la comparsa (o l’accentuazione) di sintomi dispeptici. 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.

Nel corso dell’ultimo decennio si è assistito ad un crescente interesse per le cosiddette *manifestazioni extra-esofagee della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)*, come la tosse

cronica e la laringite cronica- quali presentazioni atipiche della MRGE e quindi potenzialmente trattabili con la terapia acido-soppressiva.

La Consensus evidence-based di Montreal nel 2006 nel definire le sindromi extra-esofagee *associate* alla MRGE sottolineava che:

- Esiste una associazione tra queste sindromi e la MRGE
- Solo raramente le sindromi extra-esofagee si osservano isolatamente, senza concomitanti manifestazioni *tipiche* della MRGE
- Queste sindromi sono usualmente multifattoriali e la MRGE rappresenta solo uno dei molteplici potenziali cofattori aggravanti
- I dati a supporto di un effetto benefico del trattamento antireflusso sulle manifestazioni extra-esofagee sono piuttosto deboli

**Raccomandazioni pro/contro la terapia con IPP e forza delle evidenze a loro supporto per il trattamento di pazienti con sospetta sindrome extraesofagea da MRGE.**

	Con concomitante sindrome esofagea	Senza concomitante sindrome esofagea
<b>Tosse cronica</b>	SI (grado insufficiente)	NO (grado D, qualità discreta)
<b>Laringite</b>	SI (grado B, qualità discreta)	NO (grado D, qualità discreta)
<b>Asma</b>	SI (grado B, qualità discreta)	NO (grado D, qualità discreta)

### **Inappropriatezza e sicurezza di impiego, politerapia ed utilizzo dei PPI in Geriatria**

Il profilo di sicurezza degli IPP è sostanzialmente buono anche se, come tutti i farmaci, possono essere responsabili di possibili eventi avversi. Il paziente anziano è solitamente un paziente polipatologico ed in quanto tale soggetto a politerapia. La politerapia si associa ad aumento delle reazioni avverse ai farmaci (ADRs) e della inappropriatezza prescrittiva.

I PPI sono tra i medicinali più frequentemente prescritti nell'anziano; in alcuni studi si arriva a parlare di inappropriatezza prescrittiva in oltre il 60% dei casi.

Il trattamento con PPI (specie se protratto) si associa a ridotto assorbimento di ferro, B12, sodio, calcio e magnesio. Si associa anche ad aumento del rischio di Polmonite Comunitaria e di infezioni da Clostridium Difficile. Studi osservazionali hanno segnalato nei pazienti trattati con PPI un aumento delle fratture da fragilità, una riduzione di efficacia della concomitante terapia con bifosfonati e un aumentato rischio di insufficienza renale acuta e cronica.

Esistono studi osservazionali che mettono in rapporto l'uso cronico di PPI con un aumento di incidenza del declino cognitivo e di Alzheimer.

I PPI, che nello studio collaborativo REPOSI risultano essere, assieme agli antitrombotici, i medicinali maggiormente prescritti sia all'ingresso sia alla dimissione, rappresentano anche la classe di farmaci che va incontro al più consistente aumento di prescrizioni durante il ricovero (dal 41 al 56%), indicando una potenziale area di inappropriatezza, anche in relazione all'evidenza, segnalata da studi precedenti, che in oltre il 60% dei casi questo tipo di medicinali è somministrato a pazienti che potrebbero farne a meno.

Questo aspetto della inapproprietezza prescrittiva dei PPI riveste particolare importanza se si considera che tali farmaci, oltre a presentare numerose interferenze con altri farmaci, si associano anche da soli a rischi ben documentati.

Le condizioni di impiego supportate da evidenze scientifiche spesso nella pratica clinica sono inappropriatamente allargate a situazioni non necessitanti l'uso di tali molecole ed al di fuori della regolamentazione prescrittiva. In questi casi il paziente è esposto ai potenziali rischi connessi ad effetti secondari senza ricevere i benefici dell'effetto primario.

In ogni caso i rischi potenziali sono stati oggetto di numerosi report e revisioni sistematiche che concordemente tendono ad evidenziare la presenza di rilevanti fattori confondenti ed a confermare un sostanziale profilo di sicurezza degli IPP quando utilizzati secondo criteri di appropriatezza basati sulle evidenze disponibili.

### Principali eventi avversi da PPI

	NON GRAVI	GRAVI
<b>Apparato Gastrointestinale</b>	Dolore addominale, Diarrea, Flatulenza, Nausea, Vomito, Xerostomia, Costipazione, Gastrite atrofica, Diarrea da Clostridium difficile	Pancreatite
<b>Sistema nervoso</b>	Mal di testa	
<b>Sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia	Agranulocitosi, Anemia emolitica
<b>Infezioni</b>	Infezioni polmonari	
<b>Reazioni Immunologiche</b>		Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Eritema multiformi, Anafilassi
<b>Sistema muscolo - scheletrico</b>	Disturbi osteoporotici, Disordini muscolari, Fratture ossee	Rabdomiolisi
<b>Apparato renale</b>	Nefrite interstiziale	
<b>Sistema endocrino – metabolico</b>	Ipomagnesemia	

In conclusione si ritiene che, ai fini di una corretta gestione della terapia con IPP, la relazione terapeutica col paziente rappresenta un cardine fondamentale, specie in caso di possibile prolungamento di terapia. Risulta comunque di primaria importanza porre particolare attenzione all'abuso di questi farmaci, spesso assunti senza alcuna indicazione terapeutica, ponendo il paziente a rischi non necessari.

### Bibliografia

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al Global consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus Am J Gastroenterol 2006, 101: 1900-20
2. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Gastroenterology 2008, 135: 1383-91
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF, American Gastroenterological Association Institute Technical review on the management of Gastroesophageal Reflux Disease, Gastroenterology 2008, 135: 1392-1413
4. Schede tecniche Ubaldi E, Tosetti C. Gli inibitori di pompa Protonica. SIMG 4/5, giugno/luglio 2002

5. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis.* 2016;48:851-9.
6. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
7. Quaderni del Ministero della Salute N 6 "Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano" 2010; capitolo 11 "Anziani e farmaci": 133-149
8. Pasina L et al. on behalf of SIMI Polypharmacy Project Investigators. Utilizzo e appropriatezza d'uso dei farmaci anti-ulcera peptica/reflusso gastroesofageo in una coorte di anziani ricoverati in reparti di medicina interna. *Intern Emerg Med*, 2009; 4:S69
9. K Iwakiri et al, *Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 Journal of Gastroenterology, August 2016, Volume 51, Issue 8, pp 751–767*
10. Benmassaoud A et al potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs *CMAJ* cmay.150570, 2015
11. L. Pasina a, \*, A. Nobili a, M. Tettamanti a, F. Salerno b, S. Corrao c, A. Marengoni d, A. Iorio e, M. Marcucci e, P.M. Mannucci f and on behalf of REPOSI Investigators (REgistro delle POLiterapie SImi) *Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly*, *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) 205–210
12. Cheungpasitporn W et al Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Ren Fail.* 2015 Jun 25:1-5
13. Chun-Sick Eom et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9
14. Lambert AA et al Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis *PLoS One.* 2015 Jun 4;10(6)
15. Yang XY et al. Long term proton pump inhibitor therapy and risk hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53