

## FARMAINFORMA APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA ASL ROMA 2:

### **INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP): PRESCRIVERLI IN MODO APPROPRIATO**

#### **Indice**

1. *Premessa* pg.2
2. *Rimborsabilità dei farmaci IPP* pg.3
3. *Razionale dell'utilizzo di IPP nella profilassi di ulcere gastro-duodenali (indicazioni incluse in Nota 1)* pg.5
4. *Razionale dell'utilizzo di IPP nel trattamento (indicazioni incluse in Nota 48)* pg.6
5. *UTILIZZO IMPROPRIO DEGLI IPP: Malattia da reflusso non erosiva (NERD) e Malattia da reflusso con sintomi atipici* pg.10
6. *Utilizzo inappropriato di IPP tra ospedale e territorio* pg.11
7. *Eventi avversi e interazioni farmacologiche* pg.12
8. *Strategie per arginare il fenomeno della prescrizione inappropriata di IPP* pg.13

#### *Bibliografia*

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

## 1. Premessa

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), risultano ad oggi, la classe di farmaci più prescritta al mondo. Il loro utilizzo cresce sia nei Paesi occidentali che orientali passando dal 7% al 15% della popolazione generale, con una prevalenza che aumenta fino al 40% per i pazienti di 70 anni o più<sup>1-3</sup>.

Secondo i dati del rapporto OSMED 2023, gli IPP si confermano al 1° posto in termini di spesa (11,09 euro pro capite) e al 2° posto in termini di consumo (76,6 DDD/1000 abitanti die); il solo pantoprazolo (2° molecola per spesa nel canale della farmaceutica convenzionata) ha prodotto nel 2023 una spesa pari a 265,5 milioni di euro<sup>4</sup>.

Si riporta di seguito il dato di spesa della Asl Roma 2 e relativo all'anno 2024 (estrazione DWH regionale):

<b>DATO FARMACEUTICA CONVENZIONATA - ANNO 2024 - ASL ROMA 2</b>		
<b>FARMACO</b>	<b>N. ASSISTITI TRATTATI</b>	<b>SPESA NETTA</b>
PANTOPRAZOLO	141.555	4.976.622,19 €
OMEPRAZOLO	47.152	1.915.861,67 €
LANSOPRAZOLO	41.045	1.712.757,32 €
ESOMEPRAZOLO	46.932	1.498.617,81 €
RABEPRAZOLO	5.732	286.504,28 €
		<b>10.390.363,26 €</b>

Si stima che circa il 50% delle prescrizioni di IPP risulta ad oggi inappropriata<sup>5</sup>; ciò comporta, non solo un costo economico aggiuntivo per l'SSN, ma spesso può essere associato a eventi avversi non giustificati<sup>6,7</sup>.

Il presente documento è rivolto a tutti i medici prescrittori di IPP e ha il fine di fornire indicazioni circa le indicazioni rimborsate dei suddetti farmaci.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

## **2. Rimborsabilità dei farmaci IPP**

Nella scheda tecnica dei farmaci (RCP) sono riportate le indicazioni cliniche approvate per cui un farmaco può essere prescritto; tutto ciò che prescinde l'RCP (compresa posologia e durata della terapia) è considerata una prescrizione "off label".

Gli IPP sono rimborsati in Italia per le sole indicazioni terapeutiche riportate nelle

**NOTE AIFA 01<sup>8</sup> e 048<sup>9</sup>**.

**Nota 01: PROFILASSI**

### **Indicazione terapeutica:**

**Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore** in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

**purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata (65 anni-75 anni)<sup>8</sup>.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

MOLECOLE IN NOTA 1	DOSE (raccomandata)	Durata terapia
PANTOPRAZOLO	20 mg/die	È dipendente dalla durata della terapia a base di ASA o FANS in combinazione con una delle condizioni di rischio sopra indicate.
OMEPRAZOLO	20 mg/die	
LANSOPRAZOLO	15 mg o 30 mg/die	
ESOMEPRAZOLO	20 mg/die	
<b>RABEPRAZOLO</b>	<b>NON E' PREVISTA LA PRESCRIZIONE CON            NOTA 1</b>	

**NOTA 048: TRATTAMENTO**

**Indicazioni terapeutiche:**

- Ulcera duodenale o gastrica positiva per *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione,
- Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa (primo episodio),
- Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio),

durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)

- Sindrome di Zollinger-Ellison,
- Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa recidivante,
- Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante),

durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno<sup>9</sup>.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

INDICAZIONI <sup>1</sup>	MOLECOLE IN NOTA 48				
	PANTOPRAZOLO	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	ESOMPERAZOLO	RABEPRAZOLO
Ulcera duodenale o gastrica <b>positiva</b> per <i>H. pylori</i>		20 mg/2 die per <b>7 gg</b>  40 mg/die per <b>7 gg</b>	30 mg/2 die per <b>7 gg</b>	20 mg/die per <b>7 gg</b>	
Ulcera duodenale o gastrica <i>H. pylori</i> - <b>negativa</b>  ( <b>primo episodio</b> )		20mg/die per <b>2-4 settimane</b>  40 mg/die se <b>ulcera duodenale severa</b> per <b>2-4 settimane</b>	30 mg/die <b>2-4 settimane</b>		20mg/die <b>2-4 settimane</b>
Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite  ( <b>primo episodio</b> )	20 mg/die per <b>4 settimane</b>	20 mg/die per <b>4 settimane</b>	15 mg o 30 mg/die per <b>4 settimane</b>	20 mg/die per <b>4 settimane</b>	20mg/die per <b>4 settimane</b>
Sindrome di Zollinger-Ellison		60 mg/die dose iniziale  Dose max: 120 mg/die.  Se dose ≥ 80 mg, 2 die	60 mg / die  90 mg/2 die solo in casi eccezionali	40 mg/Ddie  Dose max: 160 mg/die	60 mg/die dose iniziale  Dose max: 120mg/die

### **3. Razionale dell'utilizzo di IPP nella profilassi di ulcere gastro-duodenali (indicazioni incluse in Nota 1)**

È noto da tempo che il trattamento cronico con FANS/ASA a basso dosaggio possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, stenosi)<sup>8,10,11</sup>. Le linee guida internazionali - basate sui risultati di numerosi studi clinici - raccomandano l'uso continuativo della terapia **combinata** con IPP in pazienti che assumono **cronicamente** ASA o FANS<sup>11</sup> **purchè** sussistano concomitanti condizioni di rischio:

<sup>1</sup> Per tutti gli approfondimenti su dosaggi e durata di terapia si rimanda ai singoli RCP del farmaco.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

- uso di anticoagulanti,
- età avanzata,
- condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale<sup>8</sup>.

Si sottolinea che nella *Nota 1* si fa riferimento soltanto a:

- ✓ utilizzo **CRONICO e CONTEMPORANEO di FANS;**
- ✓ contemporanea prescrizione di ASA: **non vengono prese in considerazione altre molecole ad azione antiaggregante (ex. clopidogrel);** ne deriva quindi che la prescrizione di un IPP in associazione ad un antiaggregante non-ASA **NON È RIMBORSATA dal SSN.**

TERAPIA FARMACOLOGICA CONCOMITANTE	RIMBOSABILITA' IPP
USO CRONICO DI FANS IN PAZIENTE NON A RISCHIO ( <b>ASSENZA</b> di storia di pregresse emorragie digestive/ulcera peptica; concomitante terapia con anticoagulanti/cortisonici; età < 65 anni).	NO
USO ACUTO DI FANS (compresi coxib)	NO
TERAPIA CON ANTIAGREGANTI NON ASA (ex. Clopidogrel)	NO
TERAPIA CORTISONICA IN ASSENZA DI CONCOMITANTE USO DI FANS/ASA	NO
TERAPIA ANTICOAGULANTE (EBPM, NAO) IN ASSENZA DI CONCOMITANTE USO DI FANS/ASA	NO

#### **4. Razionale dell'utilizzo di IPP nel trattamento (indicazioni incluse in Nota 48)**

INDICAZIONE TERAPEUTICA in nota 48:

***“Ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori) per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l’infezione” - durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)<sup>9</sup>.***

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

L'infezione da *H.p.* è molto diffusa nella popolazione generale con una prevalenza variabile tra il 30% e il 50%<sup>12</sup>. L'*H.p.* è il principale agente eziologico di diverse patologie gastroduodenali, come la gastrite, la dispepsia, l'ulcera peptica, il linfoma gastrico MALT, l'adenocarcinoma dello stomaco ed è coinvolto nella patogenesi di diverse malattie extra-gastriche<sup>13-15</sup>.

È, inoltre, noto che l'infezione da *H.p.* può avere un effetto additivo per il sanguinamento dell'ulcera peptica in pazienti che usano cronicamente FANS/ASA a basso dosaggio<sup>16</sup>.

Le più recenti linee guida ritengono necessaria l'eradicazione di *H.p.* in tutti i pazienti in cui questa infezione viene riscontrata (a prescindere dalla presenza o meno di complicanze ad essa correlata)<sup>13-15</sup> compresi i pazienti che usano cronicamente FANS o ASA ed hanno una storia di ulcera peptica<sup>15</sup>.

L'ulcera peptica associata ad infezione da *H.p.* rappresenta la sola condizione clinica in cui è rimborsato l'uso degli IPP per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. La terapia eradicante l'infezione da *H. pylori* rimane **l'unica condizione** in cui è approvata una **dose doppia di IPP** per il periodo necessario all'eradicazione (7 giorni)<sup>9</sup>.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi schemi terapeutici per l'eradicazione dell'infezione da *H.p.* e in essi gli IPP risultano essenziali nella terapia eradicante<sup>17-20</sup>.

TERAPIA DI I LINEA: TRIPLICE TERAPIA PER 14 GIORNI (resistenza alla terapia < 15%)			
<b>IPP</b>		<b>AMOXICILLINA</b> 1 g /2die	<b>CLARITROMICINA</b> 500 mg/2 die
lansoprazolo	30 mg/ 2die		
omeprazolo	20 mg/2 die	o	
pantoprazolo	40 mg /2 die		
rabeprazolo	20 mg /2 die	<b>METRONIDAZOLO</b>	
esomeprazolo	20 mg / 2 die	250 mg /4 die	
TERAPIA DI I LINEA: QUADRUPLICE TERAPIA PER 14 GIORNI (resistenza alla claritromicina > 15%)			
<b>IPP</b>		<b>SUBALICILATO DI BISMUTO</b>	<b>METRONIDAZOLO</b>
lansoprazolo	30 mg/2 die	524 mg /4 die	250 mg/ 4 die
omeprazolo	20 mg/2 die		<b>TETRACICLINA</b> 500 mg /4 die
pantoprazolo	40 mg/2 die		
rabeprazolo	20 mg /2 die		
esomeprazolo	20 mg /2 die		

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

INDICAZIONE TERAPEUTICA in nota 48:

**“Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa (primo episodio)”** - durata di trattamento 4 settimane  
(occasionalmente 6 settimane)

**“Ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa recidivante”** - durata di trattamento prolungata, da  
rivalutare dopo un anno<sup>9</sup>.

In caso di riscontro di ulcere GI associate ad assunzione di FANS, gli IPP somministrati per 4-6 settimane, sono anche in grado di favorire la guarigione delle stesse, come dimostrato in molti studi clinici randomizzati<sup>21</sup>. Risulta infatti appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine (4-6 settimane) dell'ulcera gastrica e duodenale (incluse possibili recidive) associata a FANS o ASA a basso dosaggio e il trattamento di ulcera idiopatica se al primo episodio (non associata a FANS/ASA/*H.p.* correlata).

Si ricorda che, in caso di sanguinamento alto GI da ulcere gastro-duodenali il trattamento è ospedaliero, le linee guida internazionali<sup>21,22</sup> raccomandano di iniziare immediatamente l'infusione di un bolo intravenoso di IPP (pantoprazolo 40mg 1flx2), seguito da un'infusione continua (5fl 40mg in SF 500 ml di SF a 21ml/h) o intermittente (pantoprazolo 40mg 1x2/die) per almeno 72h<sup>23</sup>.

INDICAZIONE TERAPEUTICA in nota 48:

**“Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)”** durata di  
trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)

**“Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)”** durata di trattamento  
prolungata, da rivalutare dopo un anno<sup>9</sup>.

Quasi il 25% della popolazione mondiale e il 23-26% della popolazione italiana riferisce sintomi imputabili alla malattia da reflusso gastroesofageo (**MRGE**), almeno due o più volte a settimana. Si tratta di una condizione caratterizzata da piroisi, rigurgito e percezione di dolore retrosternale dovuta al passaggio retrogrado di contenuto gastrico nell'esofago<sup>24</sup>.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

È appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine (4-6 settimane) della MRGE (primo episodio) senza o con complicanze e delle sue recidive (uso prolungato da rivalutare periodicamente 1 volta l'anno).

In questi casi è opportuno:

- ✓ **sorvegliare il paziente,**
- ✓ **utilizzare il più basso dosaggio necessario**
- ✓ **ricontrollare periodicamente il paziente per verificare la possibilità di sospendere il trattamento.**

La diagnosi di MRGE è clinica e può essere basata sui *criteri di Montreal*<sup>25</sup> che riconoscono una sindrome tipica (caratterizzata da pirosi e rigurgito acido) e una serie di sindromi atipiche (es. tosse secca, raucedine, asma) ad espressione clinica extra-digestiva. In questo quadro clinico complesso è opportuno condividere la diagnosi a livello specialistico gastroenterologico in quanto può essere necessario approfondire la valutazione del paziente con accertamenti quali la pH-impedenziometria.

La MRGE può associarsi a patologie quali l'esofagite, la stenosi esofagea o complicanze quali l'esofago di Barrett.

- In caso di *esofagite erosiva* di qualsiasi grado l'85% dei pazienti trattati con IPP ottiene una guarigione completa entro le 8 settimane di terapia continuativa<sup>26</sup>.
- In caso di *esofago di Barrett* (sostituzione dell'epitelio squamoso normale della parte distale dell'esofago con una metaplasia colonnare - è la complicanza più importante della MRGE) l'uso di una terapia con IPP ha una forte razionale ed è associato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppo di displasia e adenocarcinoma rispetto ai pazienti non trattati con IPP<sup>27,28</sup>.

**L'endoscopia è l'esame specialistico indicato per diagnosticare l'esofagite, l'esofagite erosiva, l'ulcera esofagea, le stenosi esofagee, il tumore dell'esofago e l'esofago di Barrett.**

INDICAZIONE TERAPEUTICA in nota 48:

***“Sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)” durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno<sup>9</sup>.***

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

La sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) **è una malattia rara** (codice ICD-11: 5A43.1), l'incidenza annuale è 1-2 casi/milione<sup>29</sup>. Si tratta di un disturbo caratterizzato da ipersecrezione acida gastrica secondaria ad una neoplasia neuroendocrina secernete gastrina, chiamata gastrinoma. I gastrinomi, tipicamente localizzati nel duodeno o nel pancreas, producono un'eccessiva quantità di gastrina. La gastrina stimola la secrezione acida, portando a gravi patologie peptiche correlate all'iperacidità intragastrica.

Gli IPP risultano essere la terapia medica di scelta per la ZES, spesso in dosi più elevate (**3-4 volte la dose standard**) e a lungo termine.

#### 5. **UTILIZZO IMPROPRIO DEGLI IPP: Malattia da reflusso non erosiva (NERD) e Malattia da reflusso con sintomi atipici**

Negli ultimi anni è stato evidenziato che il 70% dei pazienti con MRGE non presenta lesioni erosive dell'esofago alla gastroscopia, appartenendo quindi alla categoria di **non erosive reflux disease (NERD)**<sup>30</sup>.

La NERD è, infatti, caratterizzata dalla presenza dei sintomi tipici del reflusso (pirosi retro-sternale, rigurgito) ma non dai segni endoscopici di danno della mucosa ed è la forma presente nel 60-70% dei casi.

Attualmente lo studio dell'impedenza e del pH esofageo nelle 24 ore (devo essere eseguito per fare diagnosi), che consente di distinguere tra reflussi acidi e non acidi, ha permesso di comprendere che i pazienti NERD sono estremamente eterogenei dal punto di vista fisiopatologico e che si possono caratterizzare per una eccessiva esposizione all'acido (NERD vero) a livello esofageo o per un esofago ipersensibile e reattivo sia a reflussi acidi che non acidi con esposizione acida esofagea normale e associazione positiva tra sintomi e reflussi (Esofago ipersensibile). Il sintomo pirosi risulta più frequentemente refrattario nei NERD vs i pazienti con esofagite erosiva e si verifica nel 20-30% dei casi<sup>31</sup>.

**L'uso degli IPP è inappropriato** nei pazienti con esofago ipersensibile ai reflussi non acidi e nella dispepsia funzionale, per cui queste due condizioni richiedono altre misure terapeutiche, principalmente modulatori del dolore.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

Anche nel caso di malattia da reflusso con sintomi atipici la relazione causale tra sintomi respiratori ed episodi di reflusso rimane oggetto di controversia. La **terapia anti-reflusso con gli IPP non ha dimostrato di essere superiore al placebo** in molti di questi pazienti, a meno che la relazione tra MRGE e sintomi atipici sia chiaramente provata mediante test funzionali<sup>32</sup>.

Nelle NERD con reflusso acido, l'utilizzo degli IPP può essere preso in considerazione in modalità *on demand* (per 7-15 giorni in relazione alla severità della recidiva) e necessita di rivalutazione specialistiche nel tempo<sup>33</sup>.

## 6. Utilizzo inappropriato di IPP tra ospedale e territorio

La quantità di pazienti che inizia una terapia a base di IPP dopo il ricovero ospedaliero è molto elevata e le ragioni di questa terapia spesso non sono coerenti e non sono affatto correlate a un ruolo patogenetico dell'acidità gastrica.

Uno studio ha dimostrato che il fattore più fortemente associato alla continuazione impropria di una terapia a base di IPP dopo la dimissione ospedaliera era l'assunzione di questi farmaci già prima del ricovero e la mancanza di una riflessione clinica durante il periodo di degenza<sup>33</sup>.

Nell'ambito dell'assistenza primaria, la continuazione dell'assunzione di **PPI** dopo la dimissioni dei pazienti dagli ospedali e l'assenza di revisioni periodiche da parte dei medici nei soggetti che assumono PPI in modo cronico sono le principali cause di uso improprio di questi farmaci<sup>33</sup>.

Il risultato sono prescrizioni di IPP per lunghi periodi in assenza di evidenze scientifiche.

Nella tabella che segue si riporta un elenco delle più comuni indicazioni terapeutiche INAPPROPRIATE per cui vengono prescritti gli IPP<sup>34</sup>.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

INDICAZIONE INAPPROPRIATE DI PRESCRIZIONE IPP
CONCOMITANTE TERAPIE ANTIBIOTICHE
CONCOMITANTE CHEMIOTERAPIE
CONCOMITANTE TERAPIA CON INIBITORI REUPTAKE SEROTONINA
POLITERAPIE IN GENERALE
PAZIENTE CON GASTRITE ATROFICA MULTIFOCALE, GASTRECTOMIA TOTALE O SUBTOTALE
PAZIENTE CON EPATOPATIA CRONICA ED IPERTENSIONE PORTALE SENZA PATOLOGIA ACIDO-CORRELATA GRAVE
PROFILASSI DELLE ULCERE DA STRESS IN REPARTI <b>NON</b> DI TERAPIA INTENSIVA (per i pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva: nella fase di <u>prescrizione</u> inserire il dato relativo alla durata di terapia prevista)

## 7. Eventi avversi e interazioni farmacologiche

Gli IPP sono molecole sicure; se la terapia è appropriata, le reazioni avverse sono limitate al 1-3%, un livello compatibile con quello di qualsiasi composto farmacologico attivo ed efficace<sup>33,35</sup>.

È necessario, però tener conto del fatto che gli IPP modificano il valore di Ph nello stomaco per cui la loro assunzione può interferire con l'attività di tutti quei farmaci il cui assorbimento è Ph dipendente.

È stato, evidenziato che la profonda e prolungata acido-soppressione provocata dagli IPP potrebbe contribuire all'insorgenza di ipomagnesiemia, alterazioni metaboliche, a manifestazioni cliniche legate a modificazioni della mucosa gastrica, ad alterazioni del microbiota intestinale<sup>35</sup> e promuovendo lo sviluppo di infezioni enteriche principalmente da *Clostridium difficile*, sovra-crescita batterica nell'intestino tenue, malattie renali acute (nefrite interstiziale acuta)<sup>34,35</sup>.

Nella tabella che segue si riportano le principali interazioni degli IPP con gli altri farmaci.

FARMACO	INTERAZIONI
ESOMEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIMINUZIONE ASSORBIMENTO KETOCONAZOLO, ITRACONAZOLO</li> <li>• AUMENTO CONCENTRAZIONI DIAZEPAM, CITALOPRAM, IMIPRAMINA, CLOMIPRAMINA, FENITOINA</li> <li>• DIMINUZIONE CLEARANCE DIAZEPAM</li> <li>• RACCOMANDATO MONITORAGGIO WARFARIN</li> </ul>

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
 UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

LANSOPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SUCRALFATO E ANTIACIDI CONTENENTI MAGNESIO E ALLUMINIO DIMINUISCONO L'ASSORBIMENTO DI LANSOPRAZOLO</li> <li>• INTERAZIONI A LIVELLO DEL METABOLISMO DI DIAZEPAM, FENITOINA, CONTRACCETTIVI ORALI, WARFARIN</li> <li>• DIMINUIZIONE ASSORBIMENTO KETOCONAZOLO, ITRACONAZOLO, ESTERI DELL'AMPICILLINA, SALI DI FERRO</li> <li>• NO INTERAZIONI CON FANS</li> </ul>
OMEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUMENTO ASSORBIMENTO DIGOSSINA (10%), NIFEDIPINA (10-20%), BISMUTO</li> <li>• DIMINUIZIONE ASSORBIMENTO VIT B12, KETOCONAZOLO, ITRACONAZOLO</li> <li>• CLARITROMICINA AUMENTA I LIVELLI PLASMATICI DI OMEPRAZOLO</li> <li>• AUMENTA I LIVELLI PLASMATICI DI CLARITROMICINA, METOTREXATO</li> <li>• AUMENTA IL TEMPO DI ELIMINAZIONE DI DIAZEPAM, WARFARIN, FENITOINA</li> <li>• NO INTERAZIONI CON METRONIDAZOLO E AMOXICILLINA</li> </ul>
PANTOPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIMINUIZIONE ASSORBIMENTO KETOCONAZOLO, ITRACONAZOLO</li> <li>• RACCOMANDATO MONITORAGGIO WARFARIN</li> </ul>
RABEPRAZOLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIMINUIZIONE ASSORBIMENTO KETOCONAZOLO, ITRACONAZOLO</li> </ul>

NOTA:

IPP e CLOPIDROGREL	<p>Studi in merito hanno dimostrato che la somministrazione di omeprazolo (80 mg/die) e di clopidogrel sia contemporanea che a distanza di 12 ore, ha diminuito l'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel del 45% se dose di carico e del 40% se dose di mantenimento. Si suppone che l'esomeprazolo dia una simile interazione.</p> <p>Riduzioni meno marcate dell'esposizione al metabolita sono state osservate con pantoprazolo e lansoprazolo. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo erano ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante il trattamento contemporaneo con pantoprazolo 80 mg/die<sup>36,37</sup>.</p>
--------------------	---

## 8. Strategie per arginare il fenomeno della prescrizione inappropriata di IPP

- ✓ Non mantenere la terapia a lungo termine con PPI per sintomi gastrointestinali senza tentare di interromperla o ridurne la dose almeno una volta all'anno;
- ✓ Tutti i pazienti che assumono IPP dovrebbero essere sottoposti a controlli regolari per la rivalutazione della terapia;
- ✓ In tutti i pazienti che assumono IPP in maniera cronica senza un'indicazione chiara e definita si deve interrompere la terapia;

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e  
UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

- ✓ Per i pazienti che assumono dosaggi di IPP (condizioni cliniche croniche) **2 die** si dovrebbe prendere in considerazione la mono-somministrazione giornaliera;
- ✓ Non continuare a prescrivere un PPI alla dimissione ospedaliera a meno che non vi sia un'indicazione terapeutica chiara per proseguire la terapia;
- ✓ I pazienti con sintomi simili al reflusso dovrebbero ricevere materiale educativo sulle possibili cause, compresa la relazione tra stile di vita e intestino, la gestione del peso, l'alimentazione<sup>33, 38</sup>.

#### NOTA:

La sospensione improvvisa di una terapia a base di IPP può causare un marcato aumento della produzione di acido gastrico, un fenomeno noto come **ipersecrezione acida gastrica di rimbalzo** (che è di natura transitoria).

*Reimer et al.* hanno dimostrato che il 40% degli individui sani che aveva interrotto la terapia con IPP dopo 8 settimane di trattamento ha segnalato dispepsia nelle 4 settimane successive alla sospensione.

*Niklasson et al.* hanno mostrato che i sintomi alla sospensione dei PPI erano significativamente correlati al grado di ipergastrinemia indotta dai PPI.

Pertanto, è importante evitare la sospensione immediata della terapia farmacologica, soprattutto nei pazienti cronici; è invece opportuno e adottare una strategia mirata atta a:

1. Ridurre la dose (passare da due volte al giorno a una volta al giorno, dimezzare la dose)
2. Passare ad un regime *on-demand*
3. *Sostituire gli IPP con inibitori acidi con altri meccanismi d'azione (ex. alginati)*<sup>33</sup>.

#### *Bibliografia*

1. Pottegård, A. et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 9, 671–678 (2016).

2. Daniels, B., Pearson, S.-A., Buckley, N. A., Bruno, C. & Zoega, H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013-2016. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 13, 1756284820913743 (2020).

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e

UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

3. Lassalle, M. et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 76, 449–457 (2020).

4. AIFA. *L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2023.*

5. Savarino, V., Dulbecco, P., de Bortoli, N., Ottonello, A. & Savarino, E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 37, 19–24 (2017).

6. Franco, J. V. A., Terrasa, S. A. & Kopitowski, K. S. Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care. *J. Fam. Med. Prim. Care* 6, 78–82 (2017).

7. Freedberg, D. E., Kim, L. S. & Yang, Y.-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 152, 706–715 (2017).

8. Nota Aifa 01 <https://www.aifa.gov.it/note-aifa>.

9. Nota Aifa 048 <https://www.aifa.gov.it/note-aifa>.

10. Young Kwang Shim, Nayoung Kim. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease. PMID: 27312830 DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.

11. RCP Cardioaspirin. Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023.

12. Sachar, H., Vaidya, K. & Laine, L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 174, 1755–1762 (2014).

13. Zagari, R. M., Rabitti, S., Eusebi, L. H. & Bazzoli, F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur. J. Clin. Invest.* 48, (2018).

14. Sugano, K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 64, 1353–1367 (2015).

15. Moayyedi, P. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 112, 988–1013 (2017).

16. Malfertheiner, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745) (2022) doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.

17. Sostres, C. et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 684–689 (2015).

18. Chey, W. D., Leontiadis, G. I., Howden, C. W. & Moss, S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 112, 212–239 (2017).

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e

UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

19. Malfertheiner, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 66, 6–30 (2017).

20. Romano, M. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 54, 1153–1161 (2022).

21. Salas, M., Ward, A. & Caro, J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol.* 2, 17 (2002).

21. Gralnek, I. M. et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 53, 300–332 (2021).

22. Laine, L. & Jensen, D. M. Management of patients with ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 345–360; quiz 361 (2012).

23. Sachar, H., Vaidya, K. & Laine, L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 174, 1755–1762 (2014).

24. Savarino, E. et al. A SIGE-SINGEM-AIGO technical review on the clinical use of esophageal reflux monitoring. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 52, 966–980 (2020).

25. Mittal, R. K. Montreal, Rome, and Lyon Consensus: Will They Resolve the Conundrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 161, 1776–1779 (2021).

26. Chiba, N., De Gara, C. J., Wilkinson, J. M. & Hunt, R. H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 112, 1798–1810 (1997).

27. El-Serag, H. B. et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 1877–1883 (2004).

28. Hillman, L. C., Chiragakis, L., Shadbolt, B., Kaye, G. L. & Clarke, A. C. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med. J. Aust.* 180, 387–391 (2004).

29. <https://www.orpha.net/it/disease/detail/913>.

30. Savarino, E., Zentilin, P. & Savarino, V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 371–380 (2013).

31. Roman, S. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol. Motil.* 29, 1–15 (2017).

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio e

UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia d'Urgenza OSE

32. Scarpignato, C. *Pharmacological bases of the medical treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig. Dis. Basel Switz.* 6, 117–148 (1988).

33. V. Savarino, E. Marabotto, P. Zentilin, M. Furnari, G. Bodini, C. De Maria, G. Pellegatta, C. Coppo, E. Savarino. *Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Nov;11(11):1123-1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703. Epub 2018 Oct 10.

34. C. Tosetti, E. Ubaldi, I. Grattagliano, R. Scoglio, T. Mastronuzzi, A. Belvedere, L. Bertolusso, A. Bozzani, G. Discafani, L. Napoli - Gruppo di studio SIMG-CP delle malattie digestive. *La prescrizione degli inibitori di pompa protonica: un decalogo per la Medicina Generale.*

35. P. Kahrilas, F. Anastasiou, A. J. Bredenoord, H. B El Serag, J. Labenz, J. Mendive, E. V. Savarino, Daniel Sifrim h, Mihaela Udrescu i, Rena Yadlapati j, A Pali Hungin k. *Proton Pump Inhibitors: Rational Use and Use-Reduction – The Windsor Workshop. Dig Dis.* 2024 Mar 21;42(3):211–220. doi: 10.1159/000538399.

36. RCP Plavix. Documento reso disponibile da AIFA il 31/12/2022.

37. Ronald E Aubert, Robert S Epstein, J R Teagarden, Fang Xia, Jianying Yao, Zeruesenay Desta, Todd Skaar, and David A Flockhart. *Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. Volume 118, Number suppl\_18. https://doi.org/10.1161/circ.118.suppl\_18.S\_815.*

38. Laura E Targownik, Deborah A Fisher, Sameer D Saini. *AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review 2022. Gastroenterology.* 2022 Apr;162(4):1334-1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247. Epub 2022 Feb 17.