



Accademia Altoatesina di Medicina Generale (AcAMG)

Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

**L'UTILIZZO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA NELLA
POPOLAZIONE ANZIANA NELLA REALTA' DELLA MEDICINA
GENERALE ALTOATESINA**

Medico in formazione:

Dr.ssa Barbara Pecoraro

Tutor:

Dr. Simon Kostner

Triennio 2015-2018

INDICE

Abstract (italiano)	pag. 1
Abstract (tedesco)	pag. 3
Introduzione	pag. 5
- Dati epidemiologici	pag. 5
- Effetti avversi	pag. 9
- Indicazioni terapeutiche	pag. 14
Obiettivi	pag. 20
Materiali e metodi	pag. 21
Risultati	pag. 24
Discussione	pag. 28
Conclusioni	pag. 31
Bibliografia	pag. 32

ABSTRACT

Scenario. Gli IPP (inibitori di pompa protonica) sono una classe di farmaci ampiamente utilizzata nella gestione e nel trattamento delle patologie acido-correlate, sia nell'ambito delle cure primarie che nell'ambito delle cure specialistiche.

Tale categoria di farmaci rappresenta un importante capitolo della spesa farmaceutica in tutto il territorio nazionale così come all'estero, e sempre più frequente è il loro impiego a lungo termine, anche in assenza di una stretta indicazione terapeutica.

Nonostante il loro elevato profilo di sicurezza sempre più studi dimostrano che questa classe di farmaci non è scevra da potenziali effetti avversi e da possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci, soprattutto in relazione ad un loro utilizzo prolungato nel tempo.

Tali rischi, seppur rari, possono risultare significativi soprattutto nei pazienti anziani, pazienti più suscettibili di eventuali effetti avversi in quanto spesso affetti da comorbidità multiple e soggetti a politerapia farmacologica.

Obiettivi. Obiettivo dello studio è quello di acquisire una panoramica della situazione presente in Alto Adige relativamente alla prescrizione e all'utilizzo degli IPP in Medicina Generale, in particolare nella popolazione anziana. A tale scopo sono stati raccolti ed analizzati i seguenti dati relativi a: prevalenza di una terapia cronica con IPP nella popolazione anziana e confronto con i dati di prevalenza relativi alla popolazione generale di riferimento, molecole di IPP più prescritte nei pazienti anziani e indicazioni terapeutiche per le quali vengono prescritte, presenza di un'eventuale somministrazione contemporanea di altri farmaci che possono essere soggetti ad interazioni farmacologiche con gli IPP.

Materiali e metodi. I dati sono stati raccolti attraverso la consultazione e l'analisi dei database informatici di 7 Medici di Medicina Generale operanti nel territorio della Provincia Autonoma di Bolzano. All'interno della popolazione di pazienti di riferimento (17.402 pazienti) sono stati selezionati i pazienti anziani con età ≥ 65 anni e in terapia da almeno 6 mesi con un IPP (405 pazienti). È stata quindi calcolata la prevalenza di una terapia cronica con IPP nella popolazione anziana e tale dato è stato confrontato con la prevalenza riscontrata nella popolazione generale di riferimento. Facendo quindi riferimento ai soli pazienti anziani in terapia con un IPP, per ognuno dei pazienti selezionati sono stati raccolti i dati relativi al tipo di molecola prescritta e all'indicazione terapeutica per la quale veniva prescritta la molecola, ed è stata valutata l'eventuale presenza nel piano terapeutico di altri farmaci che potevano essere soggetti ad interazioni farmacologiche con gli IPP (in particolare clopidogrel, antagonisti della vitamina K e digossina).

Risultati. La prevalenza di una terapia cronica con un IPP nella popolazione anziana studiata è risultata essere pari al 7,9%, mentre la prevalenza nella popolazione generale di riferimento era del 2,9%.

La molecola di IPP più prescritta in assoluto è risultata essere il pantoprazolo (52,8%), al secondo posto si è collocato l'esomeprazolo (25,2%), seguito dall'omeprazolo (12,8%) e dal lansoprazolo (7,9%), infine la molecola meno utilizzata è risultata essere il rabeprazolo (1,2%).

Nel 73,8% della popolazione anziana studiata è stato possibile identificare una o più indicazioni terapeutiche che potevano essere correlate all'uso dell'IPP, nel restante 26,2% non è invece stato possibile identificare un razionale che giustificasse tale terapia. Secondo i dati emersi dallo studio la concomitante terapia con farmaci antiaggreganti e con FANS e le patologie a carico dell'esofago rappresentano un'indicazione frequente che porta alla prescrizione degli IPP nei pazienti anziani.

Dei 405 pazienti anziani selezionati, 18 risultavano contemporaneamente in terapia con il clopidogrel, 55 con un antagonista della vitamina K e 13 con la digossina.

Conclusioni. La prevalenza riscontrata nella popolazione anziana di una terapia a lungo termine con un IPP è risultata significativamente superiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale di riferimento. Tuttavia, confrontando tra loro i dati epidemiologici nazionali, emerge che la prescrizione di tale categoria di farmaci in Alto Adige è di gran lunga inferiore rispetto alla media nazionale italiana, ponendosi la Provincia Autonoma di Bolzano all'ultimo posto per quanto riguarda la prescrizione e il consumo di questi farmaci.

Il pantoprazolo, la molecola dotata del miglior profilo di sicurezza all'interno della categoria, è risultato essere la molecola più prescritta all'interno della popolazione anziana esaminata. Al secondo posto si è collocato l'esomeprazolo, che nonostante presenti un potenziale di interazione farmacologica più problematico, ha dimostrato di possedere un'efficacia terapeutica superiore rispetto alle altre molecole del gruppo, soprattutto in relazione a determinate condizioni cliniche.

La concomitante terapia con farmaci antiaggreganti e con FANS e le malattie a carico dell'esofago sono le condizioni risultate più frequentemente associate all'uso degli IPP.

La maggior parte dei pazienti in terapia concomitante con farmaci che potenzialmente potevano essere responsabili di interazioni farmacologiche con gli IPP, ovvero con clopidogrel, antagonisti della vitamina K e digossina, stavano assumendo una molecola di IPP non soggetta ad interazioni farmacologiche con tali farmaci.

ABSTRACT

Hintergrund. Die PPH (Protonenpumpenhemmer) sind eine Arzneimittelgruppe, die zur Behandlung von säurebedingten gastro-ösophagealen Erkrankungen eingesetzt werden. Sie werden sowohl im Rahmen der ärztlichen Grundversorgung, als auch in der fachärztlichen Versorgung sehr häufig verschrieben.

Die Ausgaben für diese Gruppe von Medikamenten sind auf nationaler Ebene, als auch im Ausland hoch. Die Langzeitanwendung wird zunehmend häufiger, auch ohne strikte Indikationen.

Trotz hohen Sicherheitsprofils zeigen immer mehr Studien, insbesondere im Hinblick auf Langzeitverabreichung, dass diese Medikamentengruppe nicht frei von möglichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind.

Diese Risiken, obwohl selten, können insbesondere bei älteren Patienten von Bedeutung sein, da sie häufig von mehreren Komorbiditäten betroffen sind und viele Medikamente nehmen.

Ziele. Die Studie will einen Überblick über die Verschreibungen und die Verwendung der PPH in der Allgemeinmedizin in Südtirol gewinnen, mit besonderer Berücksichtigung in Bezug auf älteren Menschen.

Zu diesem Zweck wurden folgende Daten gesammelt und analysiert: die Prävalenz von einer chronischen PPH-Therapie bei älteren Menschen und deren Vergleich mit Prävalenzdaten der allgemeinen Referenzpopulation; die am häufigsten älteren Patienten verschriebenen PPH und deren Indikationen, die Komedikation anderer potentiell wechselwirksamen Medikamente.

Methoden. Die Daten wurden mit Hilfe der Computerdatenbanken von 7 Hausärzten, die in der autonomen Provinz Bozen tätig sind, erhoben.

Die zu untersuchende Population wurde aus der Referenzpopulation (17.402 Patienten) ausgewählt. Einschlusskriterien waren Alter ≥ 65 Jahren und Therapie mit einem PPH über 6 Monate (405 Patienten). Die Prävalenz einer chronischen PPH-Therapie bei der älteren Bevölkerung wurde berechnet und mit der Prävalenz in der Referenzpopulation verglichen. Wahl des einzelnen PPH aus der Gruppe der PPH und Indikation wurden bei älteren Patienten analysiert, die Komedikation anderer potentiell wechselwirksamen Medikamente (insbesondere Clopidogrel, Vitamin-K-Antagonisten und Digoxin) beurteilt.

Ergebnisse. Die Prävalenz einer Langzeittherapie mit einem PPH in der untersuchten älteren Bevölkerung beträgt 7,9%, die der allgemeinen Referenzbevölkerung 2,9%.

Aus der Gruppe der PPH wurden am häufigsten Pantoprazol (52,8%), gefolgt von Esomeprazol (25,2%), Omeprazol (12,8%) und Lansoprazol (7,9%) verschrieben, am wenigsten Rabeprazol (1,2%).

Bei 73,8% der untersuchten älteren Bevölkerung konnten eine oder mehrere Indikationen für eine Verschreibung der PPH ausgemacht werden. Bei 26,2% hingegen fehlte eine klare Indikation. Aus den erhobenen Daten ging hervor, dass die gleichzeitige Verabreichung von

Thrombozytenaggregationshemmern und NSAIDs und die Erkrankungen der Speiseröhre, die häufigsten Indikationen für die Verschreibung der PPH waren.

Von den 405 untersuchten Patienten bekamen 18 zusätzlich zum PPH Clopidogrel, 55 einen Vitamin-K-Antagonisten und 13 Digoxin.

Schlussfolgerungen. Die Prävalenz einer Langzeittherapie mit PPH in der älteren Bevölkerung war signifikant höher als in der allgemeinen Referenzpopulation. Beim Vergleich nationaler epidemiologischer Daten zeigt sich jedoch, dass die Verschreibung dieser Arzneimittel in Südtirol wesentlich niedriger ist als der nationale Durchschnitt. Die autonome Provinz Bozen steht an letzter Stelle hinsichtlich der Verschreibung und der Einnahme dieser Medikamente.

Pantoprazol, das Medikament mit dem besten Sicherheitsprofil innerhalb der Gruppe der PPH, erwies sich als das am häufigsten verschriebene Medikament in der untersuchten Altersgruppe. An zweiter Stelle steht Esomeprazol, das trotz eines größeren pharmakologischen Interaktionspotentials, eine überlegene therapeutische Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen Medikamenten der Gruppe aufweist, dies insbesondere unter bestimmten klinischen Bedingungen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern und NSAIDs und die Erkrankungen der Speiseröhre sind die häufigsten Indikationen für die Verschreibung der PPH.

Die meisten Patienten, die gleichzeitig mit Medikamenten behandelt wurden, die potenziell Wechselwirkungen mit PPH eingehen könnten, das heißt mit Clopidogrel, Vitamin-K-Antagonisten oder Digoxin, erhielten ein PPH, das nicht für Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln verantwortlich war.

INTRODUZIONE

DATI EPIDEMIOLOGICI

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) rappresentano una classe di farmaci ampiamente utilizzata nella gestione e nel trattamento delle patologie acido-correlate, sia nell'ambito delle cure primarie che nell'ambito delle cure specialistiche.

Tale categoria di farmaci rappresenta un importante capitolo della spesa farmaceutica in tutto il territorio nazionale così come all'estero, con un mercato in continua crescita.

Per quanto riguarda la situazione in Italia, secondo il rapporto OsMed 2017 (rapporto nazionale pubblicato ogni anno sull'uso dei farmaci in Italia) (1), nelle graduatorie relative ai principi attivi maggiormente incisivi in termini di spesa in regime di assistenza convenzionata e in termini di consumo si confermano nelle prime trenta posizioni 4 inibitori di pompa protonica (pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo). Il pantoprazolo, che rappresenta l'IPP maggiormente responsabile di spesa e consumi, si conferma al primo posto per quanto riguarda la spesa convenzionata, rimanendo invece stabile al settimo posto per quanto riguarda i consumi.

Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite
pantoprazolo	277,9	2,7	4,59
rosuvastatina	244,8	2,3	4,04
atorvastatina	234,5	2,3	3,87
colecalfifero	233,9	2,2	3,86
ezetimibe/simvastatina	186,8	1,8	3,08
lansoprazolo	180,4	1,7	2,98
amoxicillina/acido clavulanico	173,7	1,7	2,87
omeprazolo	163,5	1,6	2,70
salmeterolo/fluticasone	161,3	1,5	2,66
esomeprazolo	149,2	1,4	2,46
bisoprololo	130,3	1,3	2,15
beclometasone/formoterolo	124,0	1,2	2,05
enoxaparina sodica	124,0	1,2	2,05
dutasteride	123,1	1,2	2,03
ramipril	122,4	1,2	2,02
ezetimibe	113,8	1,1	1,88
omega 3	112,3	1,1	1,85
mesalazina	104,3	1,0	1,72
insulina lispro	103,9	1,0	1,71
simvastatina	103,8	1,0	1,71
pregabalin	101,5	1,0	1,67
fluticasone/vilanterolo	96,6	0,9	1,59
tiotropio	96,4	0,9	1,59
amlodipina	93,7	0,9	1,55
olmesartan/amlodipina	92,6	0,9	1,53
insulina aspart	89,6	0,9	1,48
metformina	87,8	0,8	1,45
levetiracetam	85,9	0,8	1,42
rifaximina	84,2	0,8	1,39
nebulololo	83,0	0,8	1,37
Totale	4079,0	39,1	
Totale spesa classe A-SSN	10.418,9		

Tabella I. Primi 30 principi attivi per spesa convenz. di classe A-SSN (confronto 2017-2016) (rapporto OsMed 2017)

Tabella II. Primi 30 principi attivi per consumo in regime di assistenza convenz. di classe A-SSN (confronto 2017-2016)

Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*
ramipril	61,4	6,3
acido acetilsalicilico	43,3	4,4
atorvastatina	41,1	4,2
amlodipina	26,4	2,7
furosemide	24,5	2,5
metformina	21,1	2,2
pantoprazolo	20,4	2,1
levotiroxina	19,9	2,0
omeprazolo	17,0	1,7
lansoprazolo	15,4	1,6
nebulololo	14,6	1,5
valsartan	14,6	1,5
simvastatina	14,3	1,5
esomeprazolo	12,6	1,3
rosuvastatina	12,0	1,2
colecalfifero	10,5	1,1
valsartan/idroclorotiazide	10,1	1,0
bisoprololo	9,9	1,0
enalapril	9,8	1,0
tamsulosina	9,6	1,0
lercanidipina	9,2	0,9
atenololo	8,8	0,9
telmisartan	8,7	0,9
amoxicillina/acido clavulanico	8,6	0,9
olmesartan	8,6	0,9
irbesartan	8,2	0,8
candesartan	8,1	0,8
alfuzosina	8,0	0,8
paroxetina	7,7	0,8
losartan	7,5	0,8
Totale	491,7	50,6
Totale DDD classe A-SSN	972,7	

Relativamente alla prevalenza d'uso dei farmaci in età geriatrica, sempre secondo il rapporto OsMed 2017, i medicinali antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (di cui gli IPP rappresentano il capitolo più sostanzioso) si collocano al primo posto con una prevalenza d'uso del 48,3%, 47,0% nei maschi e 49,2% nelle femmine (considerando i consumi negli anziani che nel 2017 hanno avuto almeno una prescrizione di questi farmaci).

ATC III livello	Categoria	Prevalenza d'uso (%)		
		Uomini	Donne	Totale
A02B	Antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesof. (gord)	47,0	49,2	48,3
B01A	Antitrombotici	45,2	38,6	41,5
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate	36,9	32,6	34,4
M01A	Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici non steroidei	28,6	35,9	32,8
C07A	Betabloccanti	29,3	29,7	29,5
A11C	Vitamine A e D, comprese le loro associazioni	10,7	37,4	25,9
J01C	Antibatterici beta-lattamici, penicilline	23,9	23,2	23,5
J01M	Antibatterici chinolonici	22,8	20,4	21,4
C09A	Ace inibitori non associati	21,8	16,8	18,9
C08C	Calcio-antagonisti selettivi con preval. effetto vascolare	19,3	17,3	18,2
C09D	Antagonisti dell'angiotensina II, associazioni	15,1	17,8	16,6
H02A	Corticosteroidi sistemici, non associati	15,5	17,3	16,5
C03C	Diuretici ad azione diuretica maggiore	15,5	17,1	16,4
A10B	Ippoglicemizzanti, escluse le insuline	17,8	13,5	15,4
C09C	Antagonisti dell'angiotensina II, non associati	15,0	15,1	15,1
N06A	Antidepressivi	9,7	17,8	14,3
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	14,2	14,0	14,1
R03B	Altri farm. per disturbi ostruttivi vie respiratorie per aerosol	14,9	13,2	13,9
C09B	Ace inibitori, associazioni	13,9	13,8	13,8
G04C	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna	29,9	0,2	13,0
N02A	Oppioidi	9,0	14,5	12,2
J01F	Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	11,7	12,3	12,1
R03A	Adrenergici per aerosol	12,0	10,4	11,1
A07A	Antiinfettivi intestinali	7,9	10,3	9,3
M04A	Antigottosi	11,8	7,3	9,2
H03A	Preparati tiroidei	3,4	11,4	7,9
J01X	Altri antibatterici	3,3	9,9	7,1
N03A	Antiepilettici	6,1	7,3	6,8
S01E	Preparati antiglaucoma e miotici	6,7	6,7	6,7
B03B	Vitamina B12 ed acido folico	6,1	6,5	6,3

Tabella III. Esposizione a farmaci nella popolazione di età ≥65 anni per ATC al III livello (2017) (rapporto OsMed 2017)

Confrontando invece i dati relativi all'andamento regionale, la prescrizione dei farmaci antiacidi e antiulcera in Alto Adige risulta significativamente inferiore rispetto alle altre regioni italiane (45,2 DDD/1000 abitanti die rispetto alla media nazionale di 79,8 DDD/1000 abitanti die nel 2017), ponendosi la Provincia Autonoma di Bolzano all'ultimo posto per quanto riguarda la prescrizione e il consumo di questi farmaci.

Regione	2013	2014	2015	2016	2017	Δ % 17-16
Piemonte	80,7	83,2	79,3	70,8	68,7	-2,9
Valle d'Aosta	75,4	78,4	74,9	65,5	64,3	-1,9
Lombardia	66,9	70,8	73,8	74,3	74,7	0,6
PA Bolzano	40,6	43,2	44,1	44,5	45,2	1,5
PA Trento	70,8	71,2	74,3	78,0	82,8	6,3
Veneto	80,3	80,8	76,3	68,9	64,8	-6,0
Friuli VG	73,3	74,7	73,3	73,1	72,7	-0,6
Liguria	94,7	95,7	94,5	90,2	89,9	-0,4
Emilia R.	75,6	77,4	76,6	68,1	65,4	-3,9
Toscana	68,2	71,0	70,0	68,0	67,3	-1,0
Umbria	85,6	87,9	89,1	85,7	86,6	1,0
Marche	77,2	81,9	82,6	81,1	79,0	-2,5
Lazio	104,7	103,2	96,0	84,4	84,6	0,2
Abruzzo	78,6	83,2	85,0	75,8	76,4	0,7
Molise	84,4	90,6	88,8	65,5	69,8	6,6
Campania	90,7	99,7	105,1	104,1	106,2	2,1
Puglia	103,1	109,8	95,0	90,0	87,4	-2,8
Basilicata	77,0	83,4	84,8	77,6	79,6	2,6
Calabria	113,3	117,8	103,4	89,9	90,4	0,6
Sicilia	123,5	110,5	105,6	100,2	94,7	-5,5
Sardegna	103,6	108,5	110,3	94,4	87,2	-7,6
Italia	86,6	88,6	86,4	81,0	79,8	-1,5

Tabella IV. Antiacidi e antiulcera, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate per i farmaci: confronto 2013-2017 (rapporto OsMed 2017)

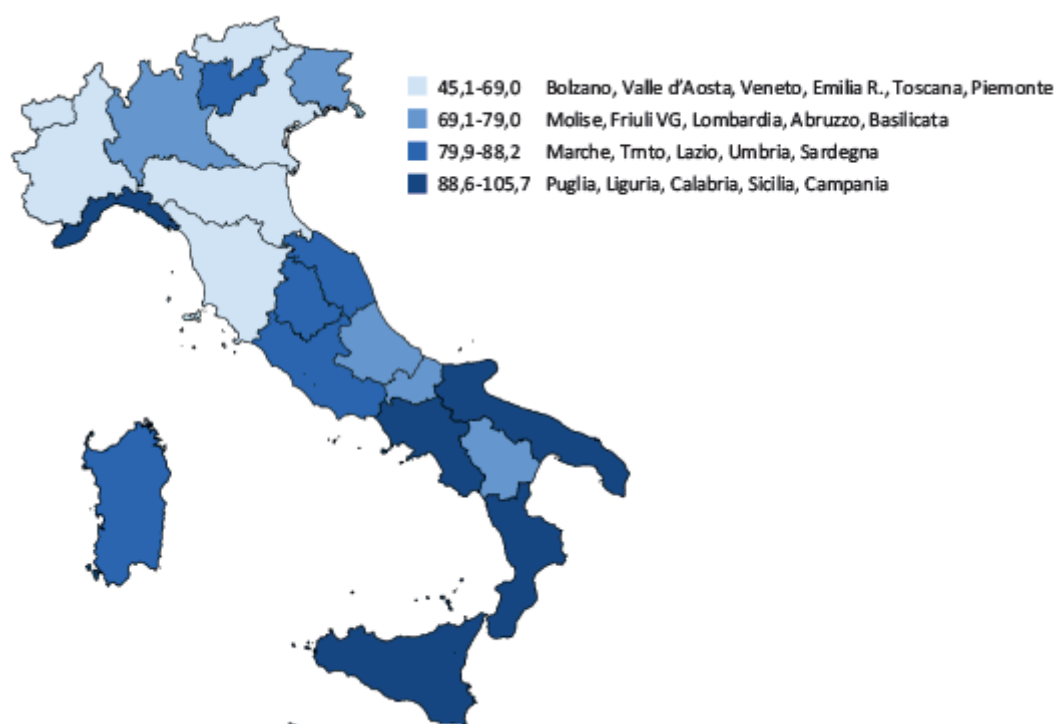


Figura 1. Antiacidi e antiulcera, distribuzione in quartili del 2017 (DDD/1000 ab die pesate) (rapporto OsMed 2017)

Il rapporto di Federfarma 2017 (2) conferma i dati relativi al consumo dei farmaci presentati nel rapporto OsMed 2017. Tra le 10 categorie di farmaci più prescritte al primo posto si trovano gli IPP, che tuttavia fanno registrare un calo dei consumi rispetto al 2016 (-3,2%).

	Categoria terapeutica	Variazione confezioni 2017/2016
1	inibitori della pompa acida	-3,2%
2	inibitori della hmg coa reduttasi	+2,0%
3	ace inibitori non associati	-1,8%
4	betabloccanti, selettivi, non associati	+5,3%
5	antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	-2,1%
6	derivati diidropiridinici	-2,7%
7	vitamina d ed analoghi	+6,5%
8	antagonisti dell'angiotensina ii, non associati	+0,3%
9	biguanidi	+0,7%
10	antagonisti dell'angiotensina ii e diuretici	-3,4%

Tabella V. Le 10 categorie terapeutiche più prescritte nel 2017 (rapporto Federfarma 2017)

Tra i primi 10 principi attivi più prescritti e a maggior spesa sul territorio nazionale ci sono pantoprazolo, lansoprazolo e omeprazolo.

I 10 principi attivi a maggior spesa SSN a livello nazionale			I 10 principi attivi più prescritti a livello nazionale		
Principio attivo	incidenza su spesa 2017	diff. rispetto spesa 2016	Principio attivo	incidenza sul n. confezioni 2017	diff. rispetto confezioni 2016
pantoprazolo sodico sesquidrato	2,66%	+0,33%	pantoprazolo sodico sesquidrato	4,26%	1,11%
rosuvastatina sale di calcio	2,35%	-3,54%	colecalfiferolo	2,94%	6,85%
colecalfiferolo	2,24%	+25,29%	ramipril	2,92%	0,73%
atorvastatina calcio triidrato	1,80%	+9,54%	acido acetilsalicilico	2,88%	0,06%
ezetimibe/simvastatina	1,79%	+6,23%	lansoprazolo	2,80%	-7,98%
lansoprazolo	1,73%	-7,83%	metformina cloridrato	2,62%	0,74%
amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	1,66%	-1,26%	omeprazolo	2,55%	-4,85%
omeprazolo	1,55%	-4,97%	furosemide	1,94%	-0,52%
salmeterolo xinaroato/muticasone propionato	1,55%	-14,69%	amlodipina besilato	1,87%	-1,48%
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato	1,19%	+6,52%	atorvastatina calcio triidrato	1,85%	10,52%

Tabella VI. I 10 principi attivi a maggior spesa SSN / più prescritti a livello nazionale (rapporto Federfarma 2017)

Relativamente alla situazione in Provincia di Bolzano solo il pantoprazolo rientra tra le prime 10 molecole più prescritte e a maggior spesa sanitaria, occupando il primo posto nella graduatoria.

I 10 principi attivi a maggior spesa SSN a Bolzano			I 10 principi attivi più prescritti a Bolzano		
Principio attivo	incidenza su spesa 2017	diff.rispetto spesa 2016	Principio attivo	incidenza sul n. confezioni 2017	diff.rispetto confezioni 2016
pantoprazolo sodico sesquidrato	3,47%	+3,28%	pantoprazolo sodico sesquidrato	5,39%	+3,10%
rosuvastatina sale di calcio	3,08%	+1,48%	colecalfiferolo	3,71%	+1,63%
colecalfiferolo	3,02%	+20,14%	ramipril	3,39%	+1,12%
enoxaparina sodica	2,39%	-8,28%	acido acetilsalicilico	3,25%	-0,44%
atorvastatina calcio triidrato	1,86%	+8,59%	metformina cloridrato	2,36%	-1,81%
salmeterolo xinafoato/fluticasone propionato	1,71%	-13,73%	levotiroxina sodica	2,20%	+2,16%
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato	1,68%	+2,58%	atorvastatina calcio triidrato	1,93%	+8,21%
levetiracetam	1,53%	+1,43%	bisoprololo fumarato	1,76%	+9,94%
ezetimibe/simvastatina	1,51%	+11,54%	furosemide	1,75%	+0,27%
amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	1,31%	+2,20%	amlodipina besilato	1,74%	-2,30%

Tabella VII. I 10 principi attivi a maggior spesa SSN / più prescritti in Provincia Autonoma di Bolzano (rapporto Federfarma 2017)

EFFETTI AVVERSI

Non è tuttavia solo il capitolo relativo all'ingente spesa sanitaria attribuibile a questa categoria di farmaci a risultare problematico: significativa è infatti anche la questione relativa al profilo di sicurezza di queste molecole.

Nonostante siano farmaci di norma ben tollerati e dotati di un elevato profilo di sicurezza, sempre più studi dimostrano che questa classe di farmaci non è scevra da potenziali effetti avversi e da possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci, soprattutto in relazione ad un loro utilizzo prolungato nel tempo.

Tali rischi risultano significativi soprattutto nei pazienti anziani che sono spesso affetti da comorbidità multiple e sono spesso soggetti a politerapia farmacologica, e rappresentano quindi i pazienti a maggior rischio di andare incontro ad effetti avversi e a interazioni farmacologiche legati ad una terapia a lungo termine con gli IPP.

I più frequenti effetti avversi a breve termine sono rappresentati dalla comparsa di diarrea, dolore addominale, nausea e cefalea. Di seguito invece i potenziali effetti avversi più significativi che si è visto essere associati soprattutto ad una terapia a lungo termine con IPP.

Ridotto assorbimento di nutrienti: una terapia a lungo termine con IPP può compromettere il corretto assorbimento di molte sostanze nutritive a livello del tratto gastrointestinale (3).

La **vitamina B12** ad esempio necessita di un ambiente acido gastrico che consenta il suo rilascio dalle proteine alimentari, il suo legame al fattore intrinseco prodotto dalle cellule parietali gastriche e quindi il suo assorbimento a livello ileale. Numerosi studi hanno riscontrato un'associazione tra uso a lungo termine di IPP e ridotti livelli plasmatici di vitamina B12 (4,5), i quali sarebbero causati dall'aumento del pH gastrico che non consentirebbe una corretta digestione delle proteine introdotte con la dieta e quindi l'isolamento e il successivo assorbimento della vitamina B12. Specifici fattori di rischio possono rendere alcuni individui in terapia cronica con IPP più suscettibili a sviluppare una carenza di vitamina B12: il fumo, la presenza di una

contemporanea infezione da parte dell'*H. pylori* (il quale aumenta l'effetto determinato dagli IPP sull'aumento del pH e il rischio di gastrite atrofica), l'età avanzata (essendo i pazienti anziani già di per sé più suscettibili a sviluppare stati carenziali di vitamina B12), la presenza di determinati polimorfismi genetici del citocromo P450 che possono influenzare il metabolismo di tali farmaci, e infine alcuni fattori dietetici che possono influenzare l'assorbimento di questa vitamina (3).

Anche l'assorbimento del **ferro** può venir compromesso in pazienti in terapia a lungo termine con IPP, necessitando anche questo nutriente del succo acido gastrico per un corretto assorbimento a livello duodenale. Alcuni studi hanno evidenziato la presenza di una carenza di ferro in pazienti in terapia cronica con IPP (6,7), tuttavia l'evidenza clinica in merito risulta ancora limitata. Va detto comunque che la mucosa duodenale possiede un efficace meccanismo di regolazione che consente di aumentare, entro certi limiti, l'assorbimento del ferro anche in presenza di alterazioni del pH gastrico nel caso in cui le riserve di ferro nell'organismo risultino ridotte.

L'assorbimento del **calcio** a livello intestinale è anch'esso influenzato dal pH gastrico. Numerosi studi hanno rilevato un'associazione tra uso a lungo termine di IPP e deficit di calcio, con conseguente sviluppo di **osteoporosi** e aumentato rischio di andare incontro a **fratture ossee** osteoporotiche, soprattutto per quanto riguarda i soggetti anziani, che presentano già di per sé un rischio aumentato di fratture ossee (8,9); tuttavia non è stata riscontrata una correlazione tra durata e dosaggio della terapia ed effetti a livello osseo. Altri possibili meccanismi responsabili delle alterazioni del metabolismo osseo, oltre all'alterato assorbimento intestinale di calcio, sarebbero rappresentati dall'attivazione osteoclastica a livello osseo conseguente ai bassi livelli ematici di calcio che porterebbe ad un aumento del riassorbimento osseo, dall'iperplasia paratiroidea indotta dalla gastrina e da una possibile azione diretta degli IPP sull'attività degli osteoclasti (3).

Un'ulteriore associazione è stata riscontrata tra utilizzo cronico di IPP e ipomagnesemia; il meccanismo alla base di tale alterazione non è tuttavia chiaro, probabilmente viene influenzata negativamente l'attività dei trasportatori adibiti al trasporto di **magnesio** a livello intestinale compromettendone quindi l'assorbimento (3).

Nonostante le evidenze più o meno significative relative ai deficit nutrizionali indotti dalla terapia a lungo termine con IPP, le recenti linee guida emanate dalla Società Americana di Gastroenterologia (AGA) non raccomandano al momento screening o monitoraggi di routine dei livelli dei nutrienti nel sangue o della densità minerale ossea nei pazienti in terapia cronica con IPP, così come non raccomandano regolari supplementazioni di tali nutrienti oltre le dosi giornaliere raccomandate (10).

Infezioni gastrointestinali: la soppressione acida gastrica e le alterazioni della flora batterica intestinale causate dalla somministrazione degli IPP possono favorire la sopravvivenza, la proliferazione e quindi lo sviluppo di infezioni all'interno del tratto gastrointestinale da parte di batteri acido-labili quali *Salmonella*, *Campylobacter* e la forma vegetativa del *Clostridium difficile* (11). Altri fattori quali la precedente esposizione ad antibiotici, l'età avanzata e precedenti ospedalizzazioni contribuiscono a loro volta ad aumentare il rischio di sviluppo di tali infezioni nei pazienti in terapia con IPP. Pertanto in pazienti anziani con multipli fattori di rischio per sviluppo di

infezioni gastrointestinali è necessaria un'attenta valutazione dei rischi-benefici di una terapia a lungo termine con IPP.

Colite collagenosica: l'utilizzo degli IPP è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare una colite collagenosica, la quale si caratterizza oltre che per diarrea per la presenza, a livello istopatologico, di strisce di collagene nel contesto dell'epitelio della mucosa intestinale. La molecola che si è riscontrata essere più frequentemente associata allo sviluppo di questa forma di colite è rappresentata dal lansoprazolo (11). Questo quadro clinico in genere si risolve spontaneamente in seguito alla sospensione della terapia con gli IPP.

Alterazioni della flora batterica intestinale: gli IPP determinano alterazioni della flora batterica intestinale, aumentano la prevalenza di batteri streptococchi e aumentano la densità batterica determinando una sovracrescita batterica a livello intestinale (12). La rilevanza clinica di queste alterazioni indotte dagli IPP non è al momento ancora chiara.

Sviluppo di tumori del tratto gastrointestinale: la somministrazione di IPP, aumentando il pH gastrico, determina un aumento dei livelli plasmatici di gastrina, la quale a sua volta stimola la proliferazione delle cellule enterocromaffini gastriche. Studi eseguiti su animali hanno rilevato che una somministrazione a lungo termine di IPP correla con lo sviluppo di tumori neuroendocrini gastrici associati a ipergastrinemia. Quest'associazione non è però stata confermata nella specie umana, di conseguenza il ruolo degli IPP nello sviluppo di tumori neuroendocrini gastrici nell'uomo deve ancora essere chiarito.

In pazienti affetti da *H. pylori* la somministrazione di IPP è stata correlata ad un aumento dell'infiammazione della mucosa gastrica e ad una accelerazione del processo di atrofia della mucosa, che potrebbe aumentare il rischio di cancro gastrico (13,14). Altri studi però hanno trovato risultati contrastanti (15,16), di conseguenza non è al momento possibile definire una sicura correlazione tra uso di IPP e sviluppo di cancro gastrico.

Infine l'utilizzo a lungo termine degli IPP non sembra influenzare il rischio di sviluppo di neoplasie intestinali (11).

Polmonite: alcuni studi hanno riscontrato un'aumentata incidenza di polmonite acquisita in comunità (CAP) nei pazienti che facevano uso di IPP (17,18); questo rischio sarebbe maggiore in caso di inizio recente della terapia, piuttosto che correlato ad un uso a lungo termine di tali farmaci. Il meccanismo responsabile di tale aumentata suscettibilità a sviluppare polmoniti sarebbe rappresentato dalla riduzione dell'azione battericida del succo gastrico determinato dall'aumento del pH gastrico conseguente alla somministrazione degli IPP, situazione questa che favorirebbe la sopravvivenza e la proliferazione dei batteri (11). Una recente metanalisi ha tuttavia smentito l'esistenza di un aumentato rischio di infezioni polmonari correlato all'utilizzo di IPP (19). Di conseguenza la relazione tra uso di IPP e sviluppo di polmonite necessita di essere indagata in maniera più approfondita attraverso ulteriori studi.

Nefrite interstiziale acuta e malattia renale cronica: alcune evidenze suggeriscono la presenza di un'associazione tra la somministrazione di IPP e lo sviluppo di nefrite interstiziale acuta; il meccanismo che sta alla base di tale processo non è ancora chiaro, probabilmente si tratta di una

reazione immunologica scatenata dal farmaco a livello della membrana basale tubulare che porta ad un danno acuto a carico delle cellule tubulari renali (20). Una terapia a lungo termine con IPP è stata inoltre associata ad un aumentato rischio di sviluppare una malattia renale cronica, la cui prevalenza sembra correlare con la dose e la durata della terapia; tale associazione non è stata esaurientemente chiarita, verosimilmente sarebbe da ricondurre all'aumentato rischio di danno renale acuto dovuto all'utilizzo di IPP, il quale, decorrendo spesso in maniera subclinica, può non essere prontamente riconosciuto e diagnosticato evolvendo ad una forma di nefrite interstiziale cronica che può quindi portare a malattia renale cronica di diversa entità (21).

Demenza: alcuni studi hanno suggerito un rischio aumentato di sviluppo di demenza in pazienti anziani in terapia con IPP (22,23), dimostrando una possibile interferenza da parte degli IPP, attraverso diversi meccanismi, col metabolismo della proteina β amiloide e della proteina tau, che porterebbe ad un aumento della loro neurotossicità e favorirebbe così un declino cognitivo e lo sviluppo di disturbi cognitivi. Studi successivi non hanno tuttavia confermato questi risultati (24,25), pertanto allo stato attuale non è possibile definire con certezza se esista o meno una correlazione tra assunzione di IPP e sviluppo di demenza. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire la sussistenza di tale correlazione.

Reazioni allergiche: raramente gli IPP, così come altri farmaci, possono associarsi all'insorgenza di manifestazioni allergiche quali anafilassi, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, danno epatico acuto, sindrome di Stevens-Johnson, nefrite interstiziale e rhabdomiolisi (11). Queste reazioni non sono prevedibili, è necessario pertanto valutare ogni volta l'effettiva correttezza dell'indicazione terapeutica prima di prescrivere un IPP.

Peritonite batterica spontanea ed encefalopatia epatica: l'uso di IPP in pazienti affetti da cirrosi epatica è stato ripetutamente associato ad un aumentato rischio di sviluppare una peritonite batterica spontanea, come conseguenza della sovracrescita batterica intestinale e del passaggio di tali batteri attraverso la parete dell'intestino nel liquido ascitico, dove andrebbero incontro ad ulteriore proliferazione. Si è visto inoltre di recente che la somministrazione di IPP nei pazienti cirrotici risulterebbe correlata anche con il possibile sviluppo di encefalopatia epatica (11). Il meccanismo alla base di questa correlazione non è del tutto chiaro, ma un ruolo potrebbe essere ricoperto dalle alterazioni della flora batterica intestinale e dalla condizione di ipomagnesemia e di carenza di vitamina B12 associate ad un uso a lungo termine di IPP. Pertanto la prescrizione di IPP in pazienti cirrotici deve avvenire con estrema cautela, bilanciando sempre rischi e benefici di questa terapia.

Interazioni farmacologiche: i profili di interazione farmacologica delle molecole omeprazolo e pantoprazolo sono stati studiati in maniera approfondita ed esaustiva. L'omeprazolo presenta un potenziale di interazione considerevole a causa della sua elevata affinità per il CYP2C19 e moderata affinità per il CYP3A4; il pantoprazolo invece si è rivelato essere un farmaco più sicuro dal punto di vista delle interazioni farmacologiche in quanto presenta minore affinità per questi enzimi. Anche il lansoprazolo e il rabeprazolo sembrerebbero avere un più basso potenziale di interazione con gli altri farmaci, mentre l'esomeprazolo sembrerebbe avere un profilo di

interazione simile a quello dell'omeprazolo. Tuttavia i profili di interazione di queste ultime molecole non sono stati altrettanto esaurientemente indagati (26).

L'interazione con le altre molecole farmacologiche può verificarsi attraverso diversi meccanismi: attraverso un'alterazione dell'assorbimento dei farmaci a livello gastrico dovuto all'aumento del pH gastrico determinato dagli IPP, oppure influenzando il metabolismo dei farmaci attraverso l'interazione con il sistema dei citocromi P450 o con il sistema della glicoproteina P.

Anche se solo un piccolo numero di interazioni farmacologiche di cui sono responsabili gli IPP presentano una rilevanza clinica, il loro potenziale di interazione va tenuto in considerazione, in particolar modo nei pazienti anziani in politerapia farmacologica. Nella tabella sottostante sono riportate le principali interazioni farmacologiche degli IPP.

	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	ESOMEPRAZOLO
Warfarin	↑	no	no	no	↑
Diazepam	↑	no	no	no	↑
Fenitoina	↑	no	no	no	↑
Teofillina	no	?	no	no	?
Digossina	↑	?	no	↑	?
Carbamazepina	↑	?	no	?	?
Clopidogrel	↓	no	no	?	↓

Tabella VIII. Principali interazioni farmacologiche degli IPP

Recenti studi di farmacocinetica hanno evidenziato la possibilità di un'interazione tra IPP e **clopidogrel**. Si è visto in particolare che gli IPP riducono l'efficacia del clopidogrel interferendo con la sua attivazione attuata da parte del citocromo epatico CYP2C19 (27). La rilevanza clinica di questa interazione non è tuttavia stata chiarita. La Società Europea di Cardiologia ha suggerito che non sussiste una forte evidenza clinica tale da scoraggiare l'utilizzo degli IPP in associazione con il clopidogrel per via di un presunto aumentato rischio di eventi ischemici (28). Si rende necessario comunque per ogni singolo paziente valutare il rapporto rischio-beneficio, considerando i rischi a livello cardiovascolare e il pericolo di sanguinamenti gastrointestinali. L'uso di IPP in associazione al clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio, con precedente emorragia gastrointestinale o con fattori di rischio multipli, quali l'età avanzata, l'uso concomitante di altri farmaci (anticoagulanti, steroidi e FANS), e la presenza di un'infezione da parte dell'*H. pylori*, alla più bassa dose di farmaco e limitatamente al periodo in cui il paziente assume il clopidogrel.

Le evidenze più forti di tipo farmacocinetico e farmacodinamico su una possibile interazione con il clopidogrel riguardano l'omeprazolo e l'esomeprazolo. Una possibilità potrebbe essere quindi quella di preferire, nei pazienti in terapia con clopidogrel, quegli IPP che provocano un'inibizione minore del citocromo CYP2C19, ovvero pantoprazolo o rabeprazolo (29).

Gli IPP possono inoltre potenziare l'effetto anticoagulante degli **antagonisti della vitamina K**, probabilmente favorendo l'assorbimento a livello intestinale di tali farmaci (28). La rilevanza clinica di tale interazione non è tuttavia chiara; nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K potrebbe essere quindi utile un più stretto monitoraggio dell'INR, soprattutto in

corrispondenza dell'inizio e della sospensione della terapia con IPP. Non sono state rilevate invece interazioni clinicamente significative tra IPP e nuovi anticoagulanti orali.

La possibile interazione farmacologica tra IPP e **digossina** sarebbe invece da correlare ad una inibizione dell'efflusso della digossina mediato dalla glicoproteina P, di cui gli IPP sono substrato, e in misura minore ad interazioni con il sistema del citocromo P450 e ad alterazioni dell'assorbimento del farmaco (26).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Gli IPP vengono ampiamente utilizzati in tutte le fasce d'età, in particolar modo nella popolazione anziana, e sempre più frequente è il loro impiego a lungo termine, anche in assenza di una stretta indicazione terapeutica.

Visti i costi ingenti e i potenziali effetti avversi legati a questa classe di farmaci, anche se nella maggior parte dei pazienti i benefici apportati dalla terapia superano di gran lunga i potenziali rischi associati, il loro utilizzo va preso in considerazione solo in presenza di un'indicazione clinica appropriata, in modo tale da evitare di esporre inutilmente i pazienti a rischi evitabili, in particolare quando si tratta di pazienti anziani pluripatologici e politrattati.

In Italia l'utilizzo degli IPP è stato approvato per il trattamento di numerose condizioni acido-correlate e la loro prescrizione a carico del SSN è regolamentata dalle note AIFA 1 e 48.

NOTA 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
 - 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

NOTA 48

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)**
 - ulcera duodenale o gastrica positive per 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 prolungata, da rivalutare dopo un anno**
 - sindrome di Zollinger-Ellison
 - ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (recidivante)
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): gli IPP rappresentano il cardine della terapia farmacologica della MRGE, sia nelle forme associate a presenza di lesioni erosive della mucosa esofagea (GERD = Gastro-Esophageal Reflux Disease), che nelle forme in cui non vi è danno mucoso esofageo macroscopicamente visibile all'esame endoscopico (NERD = Non Erosive Reflux Disease, 2/3 di tutti i casi di MRGE).

L'esomeprazolo si è dimostrato essere la molecola più efficace che ha portato al più alto tasso di remissione dei sintomi nel trattamento a breve termine della MRGE; tale maggiore efficacia, seppur trascurabile nell'esofagite di grado lieve-moderato (classi A e B secondo la classificazione endoscopica di Los Angeles dell'esofagite da reflusso), può tuttavia risultare significativa nelle forme più severe di esofagite (classi C e D della medesima classificazione) (30).

Secondo le più recenti linee guida per le diverse forme di MRGE è indicata una terapia con IPP alla seguente posologia (27):

Forme NERD: dose standard*/die di IPP per 4-8 settimane

Forme GERD (classi A e B): dose standard/die di IPP per 8-12 settimane

Forme GERD (classi C e D): dose doppia/die di IPP per 8-12 settimane

*Dose standard: omeprazolo 20mg / pantoprazolo 40mg / lansoprazolo 30mg / rabeprazolo 20mg / esomeprazolo 40mg in un'unica somministrazione giornaliera

Nonostante l'impostazione di un corretto schema terapeutico l'esofagite da reflusso può frequentemente andare incontro a recidive e a riacutizzazione dei sintomi in seguito a sospensione della terapia. In questo caso può essere indicato instaurare una terapia di mantenimento con un IPP a dose standard o a dose dimezzata (omeprazolo 10mg / pantoprazolo 20mg / lansoprazolo 15mg / rabeprazolo 10mg / esomeprazolo 20mg), con una maggiore efficacia dimostrata dal dosaggio pieno di IPP. Rispetto alle altre molecole a dosaggio ridotto l'esomeprazolo somministrato a dosaggio dimezzato (20mg) e' stato associato ad un più alto tasso di mantenimento della remissione dei sintomi. La terapia di mantenimento può essere attuata con diverse strategie: in maniera continuativa (con somministrazione giornaliera del farmaco a dosaggio pieno o dimezzato), intermittente (con cicli di somministrazione giornaliera del farmaco intervallati da periodi di sospensione della terapia), oppure on-demand (somministrazione guidata dalla comparsa dei sintomi), e dovrebbe essere personalizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del singolo paziente (31).

Prima di iniziare una terapia a lungo termine va comunque sempre considerata la possibilità di mettere in atto altre misure preventive allo scopo di limitare la possibilità di ricomparsa dei sintomi, quali modifiche dello stile di vita, educazione del paziente ecc.. Una valida strategia può essere anche quella di sospendere gradualmente la terapia attraverso una riduzione progressiva del dosaggio, in modo tale da non determinare un'interruzione improvvisa della soppressione acida, che potrebbe portare con un effetto rebound ad un' ipersecrezione acida e ad una riacutizzazione dei sintomi (31).

Secondo le recenti indicazioni della Società Americana di Gastroenterologia (AGA) (10) e secondo le linee guida canadesi circa le modalità di deprescrizione degli IPP (31), il tentativo di sospensione della terapia va effettuato in quei pazienti che hanno completato il ciclo di trattamento con IPP per il controllo dei sintomi nelle forme NERD o per il trattamento dell'esofagite erosiva da lieve a moderata, i cui sintomi si siano risolti. Queste raccomandazioni non si applicano invece a coloro

che presentano un'esofagite grave di grado C o D o un esofago di Barrett (associato o meno a sintomi): in tutti questi casi è indicata la prosecuzione della terapia secondo le modalità sopra descritte. Nell'esofago di Barrett in particolare la terapia a lungo termine con IPP, oltre ad apportare un beneficio per quanto riguarda il controllo dei sintomi, presenterebbe un effetto chemopreventivo e contribuirebbe a ridurre il rischio di progressione della malattia; essa va individualizzata in base al massimo dosaggio tollerato dal paziente (10).

Infezione da H. pylori e ulcera peptica: gli IPP rappresentano una componente fondamentale della terapia eradicante dell'H. pylori, la cui infezione rappresenta la causa principale dello sviluppo di ulcera peptica gastrica e duodenale. Essi contrastano l'azione di questo microrganismo attraverso diversi meccanismi: aumentano la stabilità e l'efficacia degli antibiotici, e determinando un aumento del pH gastrico rendono questo microrganismo più sensibile all'azione degli agenti antimicrobici; inoltre presentano un'azione antibatterica diretta nei confronti dell' H. pylori, e inibendo l'attività dell'enzima ureasi prodotto dal batterio ne riducono la capacità di sopravvivenza e di sviluppare uno stimolo infiammatorio a livello della mucosa gastrica, che se protratto nel tempo potrebbe portare allo sviluppo di lesioni ulcerose.

Nella terapia eradicante dell'H. pylori gli IPP devono essere somministrati a dosaggio giornaliero doppio per 7-14 giorni in associazione con i farmaci antibiotici; successivamente si può proseguire la terapia con i soli IPP in unica somministrazione giornaliera per 4-8 settimane, mentre non risulta necessario instaurare una terapia di mantenimento a lungo termine (27).

Essendo il tasso di eradicazione dell'infezione dipendente dai polimorfismi genetici relativi al genotipo del citocromo CYP2C19, anche se qualsiasi molecola può essere utilizzata, l'esomeprazolo e il rabeprazolo potrebbero presentare un'efficacia superiore, in quanto il loro metabolismo non viene influenzato negativamente dall'attività di questo citocromo (32).

Per quanto riguarda il trattamento dell'ulcera peptica associata all'utilizzo di FANS e antiaggreganti, che rappresentano la seconda causa più frequentemente associata allo sviluppo di lesioni ulcerose, gli IPP devono essere somministrati a dosaggio standard per una durata della terapia di 4-8 settimane.

Le ulcere idiopatiche (non associate né ad infezione da H. pylori né all'utilizzo di FANS o di farmaci antiaggreganti) necessitano invece spesso di una terapia soppressiva acida a lungo termine con IPP, mancano però ancora indicazioni chiare circa la durata della terapia (27).

Profilassi dell'ulcera da stress: pazienti con malattie acute severe presentano un rischio aumentato di sviluppare ulcere da stress e quindi di andare incontro a sanguinamenti gastrointestinali importanti. In questi casi la profilassi con IPP è indicata in quei pazienti che presentano un rischio significativo di sviluppare ulcera da stress, ovvero pazienti con insufficienza respiratoria, insufficienza renale o epatica, sepsi, ipotensione, ustioni estese, coagulopatia, storia di sanguinamenti gastrointestinali o pazienti che hanno subito interventi di chirurgia maggiore. La profilassi si attua con dose standard di IPP somministrati per via endovenosa per la durata della permanenza del paziente presso l'unità di terapia intensiva (27).

Sanguinamento da ulcera peptica: la terapia emostatica endoscopica rappresenta il gold standard per il trattamento dell'ulcera peptica sanguinante; una somministrazione adiuvante di IPP dopo trattamento endoscopico contribuisce a ridurre il rischio di risanguinamento e la necessità di ricorrere quindi alla chirurgia.

Le attuali linee guida raccomandano una somministrazione endovenosa in bolo seguita da infusione continua di un IPP, da preferire l'esomeprazolo per la sua rapidità d'azione e la sua maggiore efficacia nel determinare e mantenere un incremento del pH gastrico rispetto alle altre molecole (33). Un trattamento preventivo con IPP prima dell'endoscopia potrebbe invece aumentare l'efficacia della terapia emostatica endoscopica o ridurre anche la necessità di ricorrere ad essa.

Sindrome di Zollinger Ellison: la sindrome di Zollinger Ellison è una malattia rara caratterizzata da un'aumentata secrezione di gastrina da parte di un tumore gastrino-secernente (gastrinoma), che determina a sua volta ipersecrezione acida gastrica e un conseguente aumentato rischio di sviluppare ulcere peptiche. In circa il 20% dei casi questa condizione clinica si associa alla sindrome MEN-1.

Il trattamento iniziale della Sindrome di Zollinger Ellison ha lo scopo di controllare questa ipersecrezione acida gastrica e prevede la somministrazione di un IPP ad elevato dosaggio una o due volte al giorno, in modo tale da attenuare i sintomi associati e poter poi procedere con l'escissione chirurgica del tumore. Inizialmente può rendersi necessaria anche una somministrazione endovenosa dell'IPP.

Nel caso in cui l'escissione chirurgica non sia possibile è necessario proseguire con la terapia soppressiva acida per un periodo di tempo indefinito; tuttavia anche in pazienti in cui l'intervento chirurgico sia stato eseguito con successo, si può rendere necessario proseguire la terapia con il più basso dosaggio possibile, per via dello stato di ipersecrezione acida che può persistere anche dopo l'intervento (27).

Esofagite eosinofila: gli IPP possono avere un ruolo anche nel trattamento dell'esofagite eosinofila, malattia infiammatoria cronica immuno-mediata caratterizzata dalla presenza di sintomi esofagei associati ad un reperto istologico di infiltrato eosinofilo della mucosa esofagea.

Ci sono ancora poche indicazioni circa il dosaggio e la durata del trattamento con IPP, nella pratica clinica si utilizza una dose standard o doppia di IPP per un totale di 8-12 settimane di terapia (27).

Dispepsia: con il termine dispepsia si intende una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di un insieme di sintomi riferibili al tratto digestivo superiore, principalmente dolore o fastidio persistente o ricorrente localizzato a livello epigastrico, bruciore, pienezza postprandiale e sazietà precoce, senso di gonfiore, nausea e vomito.

Nel caso in cui l'esame endoscopico rilevi una patologia organica che possa spiegare tale sintomatologia, la terapia sarà finalizzata al trattamento della malattia di base; nel caso in cui invece l'endoscopia risulti negativa, si può parlare di dispepsia funzionale.

Il trattamento di tale condizione prevede un ciclo di terapia con IPP somministrati a dose standard o dimezzata per 4-8 settimane; una terapia a lungo termine non è invece indicata in quanto, anche

se la sintomatologia è destinata a ripresentarsi in una percentuale significativa di pazienti, risulta comunque preferibile trattare nuovamente solo quei pazienti che presentano una ricorrenza dei sintomi (27). E' inoltre consigliabile eseguire una sospensione graduale della terapia, per evitare un effetto rebound con ipersecrezione acida gastrica.

Terapia con farmaci antiaggreganti: una gastroprotezione con IPP a dosaggio standard è indicata in quei pazienti in terapia con farmaci antiaggreganti che presentano un elevato rischio di complicanze gastrointestinali, ovvero pazienti di età avanzata (≥ 65 anni), che fanno concomitante uso di farmaci steroidei o anticoagulanti, che presentano anamnesi positiva per precedenti lesioni ulcerose o comorbidità rilevanti. E' a maggior ragione indicata in caso di doppia terapia antiaggregante, in quanto quest'ultima si associa ad un rischio significativo di emorragie digestive superiori (27).

Gli IPP non risultano invece efficaci nel prevenire eventuali sanguinamenti del tratto gastrointestinale inferiore.

Terapia con FANS: la somministrazione di IPP in pazienti in terapia con FANS è indicata in quei casi in cui vi sia un rischio elevato di emorragie digestive superiori, ovvero storia anamnestica positiva per ulcera complicata, età avanzata (≥ 65 anni), somministrazione contemporanea di altri farmaci quali corticosteroidi, antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti e SSRI (34).

I disturbi correlati all'assunzione di FANS possono svilupparsi anche durante i primi giorni dall'inizio del trattamento; nei pazienti considerati ad elevato rischio di eventi gastrointestinali si rende quindi necessario instaurare una profilassi antiacida con dosaggio standard o dimezzato di IPP sia nel trattamento a breve termine che nel trattamento a lungo termine con FANS.

Per quanto riguarda i farmaci inibitori selettivi delle COX-2, sebbene questi farmaci siano associati ad un profilo di sicurezza gastrointestinale superiore, il trattamento con antiacidi viene comunque consigliato in caso di storia di precedente sanguinamento da ulcera, per via dell'elevato rischio di recidiva (27).

Da ricordare inoltre che l'azione protettiva degli IPP si esplica solo a livello del tratto gastrointestinale superiore, e che quindi gli IPP non prevengono il danno indotto dall'uso di FANS a livello intestinale, ma potrebbero addirittura peggiorarne gli effetti, probabilmente per via dell'alterazione della flora batterica intestinale associata al loro utilizzo.

Altre terapie concomitanti: i **farmaci corticosteroidi** non determinano effetti dannosi a livello gastrointestinale; essi possono tuttavia aumentare il rischio di complicanze gastrointestinali se associati alla terapia con FANS, e possono inoltre ostacolare una corretta guarigione di eventuali ulcere peptiche preesistenti. Di conseguenza la profilassi antiacida con IPP in concomitanza con una terapia steroidea non è di norma indicata, a meno che il paziente non stia assumendo contemporaneamente FANS o non presenti lesioni ulcerose peptiche (35).

Per quanto riguarda i **farmaci anticoagulanti**, né i farmaci antagonisti della vitamina K né i nuovi anticoagulanti orali sono responsabili di danni a carico della mucosa gastrointestinale; questi farmaci possono tuttavia facilitare il sanguinamento di lesioni ulcerose preesistenti. In linea di massima non si rende necessario instaurare una terapia gastroprotettiva in concomitanza con

l'assunzione di questi farmaci, a meno che non vi sia una terapia concomitante con farmaci antiaggreganti o FANS (27).

Altre possibili indicazioni: l'uso degli IPP nel paziente con **cirrosi epatica** deve avvenire con estrema cautela, in quanto correlato ad un aumentato rischio di sviluppare peritonite batterica spontanea. Inoltre risulta possibile anche una correlazione con lo sviluppo di encefalopatia epatica (11). L'unica indicazione alla somministrazione di IPP nel paziente cirrotico, anche se debolmente supportata dall'evidenza clinica, è rappresentata dal trattamento coadiuvante delle ulcere esofagee in seguito a scleroterapia o delle varici esofagee in seguito a legatura, e prevede un utilizzo a breve termine degli IPP a dosaggio standard (27).

Gli IPP non sono inoltre indicati nei pazienti affetti da **pancreatite acuta**, in quanto non in grado di influire positivamente sul decorso clinico della malattia (27). Il loro uso è invece raccomandato nei casi di **pancreatite cronica** e insufficienza pancreatica esocrina in cui sia necessario somministrare una terapia enzimatica sostitutiva per via della steatorrea, della maldigestione, della perdita di peso e dello stato di malnutrizione che si viene a creare, in modo tale da ostacolare l'inattivazione degli enzimi da parte del pH acido gastrico, e permettere così che gli enzimi somministrati possano giungere e svolgere a pieno la loro funzione a livello intestinale (36).

Nei **pazienti neoplastici** infine, gli IPP potrebbero avere un ruolo nella prevenzione e nel trattamento degli effetti avversi indotti dalla chemioterapia a livello gastrointestinale (mucosite gastrointestinale, MRGE, lesioni ulcerose della mucosa...); tuttavia le evidenze a supporto di queste indicazioni sono scarse (27).

OBIETTIVI

Lo scopo dello studio è quello di acquisire una panoramica della situazione presente in Alto Adige relativamente alla prescrizione e all'utilizzo degli IPP in Medicina Generale, in particolare nella popolazione anziana. Nel dettaglio i singoli obiettivi dello studio sono i seguenti:

- Raccogliere i dati relativi alla prevalenza di una terapia cronica con IPP nella popolazione anziana considerata, e confrontare tale dato con i dati di prevalenza relativi alla popolazione generale di riferimento
- Rilevare quali sono, all'interno della categoria farmacologica degli IPP, le molecole più prescritte nei pazienti anziani tra tutte le molecole commercializzate in Italia (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo)
- Mettere in evidenza, per quanto possibile, le indicazioni terapeutiche per le quali vengono prescritte tali molecole nei pazienti anziani
- Rilevare, all'interno del piano terapeutico di ciascun paziente anziano in terapia cronica con un IPP, la presenza di altri farmaci assunti contemporaneamente e in maniera continuativa che potenzialmente potrebbero essere soggetti ad interazioni farmacologiche con gli IPP, concentrandosi in particolare su 3 farmaci che trovano un ampio utilizzo nella popolazione anziana: il clopidogrel, gli antagonisti della vitamina K (warfarin e acenocumarolo) e la digossina

MATERIALI E METODI

I dati relativi alla tesi sono stati raccolti attraverso la consultazione e l'analisi delle informazioni contenute nei database informatici di 7 Medici di Medicina Generale operanti nel territorio della Provincia Autonoma di Bolzano, sia in città che in periferia. La raccolta dei dati ha avuto luogo nei mesi di giugno e luglio 2018.

Attraverso il programma Millewin / Mille Utilità sono stati selezionati, all'interno della popolazione di pazienti di ogni singolo Medico di Medicina Generale che ha aderito allo studio, quei pazienti che soddisfacevano entrambi i seguenti criteri:

- pazienti anziani con un'età ≥ 65 anni
- pazienti che al momento della consultazione delle cartelle cliniche risultavano in terapia da almeno 6 mesi con un farmaco IPP (codice ATC A02BC)

Si è proceduto quindi ad analizzare i dati relativi ad ogni singolo paziente che soddisfaceva questi criteri di selezione. In particolare, per ogni paziente:

- E' stato rilevato, all'interno della categoria farmacologica degli IPP, il tipo di molecola prescritta tra le molecole commercializzate in Italia, ovvero omeprazolo (codice ATC A02BC01), pantoprazolo (codice ATC A02BC02), lansoprazolo (codice ATC A02BC03), rabeprazolo (codice ATC A02BC04) e esomeprazolo (codice ATC A02BC05).
Nel caso in cui nella lista di farmaci relativa alla terapia continuativa di un paziente fossero presenti diverse molecole di IPP (prescrizione di diverse molecole in maniera alternata o sostituzione di una molecola prescritta per un certo periodo con un'altra), è stata presa in considerazione la molecola maggiormente prescritta nell'ultimo periodo di tempo.
- Si è proceduto quindi a mettere in evidenza l'indicazione terapeutica per la quale veniva prescritto il farmaco IPP.
Nelle cartelle cliniche tuttavia non era presente un'esplicita correlazione tra molecola farmacologica prescritta e diagnosi clinica. E' stato quindi necessario consultare, per ogni singolo paziente, il database contenente la lista di tutte le diagnosi (registrate sottoforma di problemi codificati o problemi non codificati); tra queste sono state selezionate tutte le problematiche acido-correlate che potevano essere collegate alla prescrizione di un gastroprotettore. Allo stesso modo è stato analizzato l'elenco delle molecole farmacologiche, assunte in forma di terapia continuativa, di ogni singolo paziente e sono state selezionate quelle molecole che potevano giustificare la prescrizione di un IPP secondo l'indicazione di una gastroprotezione, ovvero farmaci antiaggreganti e FANS. L'identificazione delle indicazioni terapeutiche rappresenta pertanto il risultato di un processo deduttivo.

Data l'estrema eterogeneità nell'organizzazione e gestione delle cartelle cliniche da parte dei Medici di Medicina Generale e le difficoltà talvolta riscontrate nel reperire le informazioni necessarie, non è stato possibile mettere in evidenza e classificare le diagnosi secondo categorie di problematiche specifiche e ben definite; è stato deciso piuttosto di raggruppare tali diagnosi all'interno di alcune macroaree, in modo tale da rendere più omogenei e fruibili i dati raccolti. Tali categorie sono riportate nella tabella sottostante.

In molti casi sono state riscontrate, all'interno della lista delle diagnosi e delle terapie, più di una condizione clinica e/o molecola farmacologica che potevano essere correlate alla prescrizione dell'IPP; in questi casi ogni singola indicazione terapeutica è stata registrata e inserita nella categoria corrispondente, oltre a registrare il dato all'interno della categoria "presenza di indicazioni multiple".

In alcuni casi non è invece stato possibile identificare la condizione clinica e/o molecola farmacologica che potesse motivare la prescrizione di un gastroprotettore. Questi pazienti sono stati inseriti nella categoria "indicazione terapeutica non nota". La valutazione dell'appropriatezza della prescrizione di questi farmaci esula invece dallo scopo dello studio.

Malattie a carico dell'esofago	MRGE con/senza ernia iatale, esofagite di I, II, III e IV grado, esofago di Barrett
Malattia ulcerosa peptica + altre malattie a carico di stomaco e intestino	Ulcera peptica gastrica e duodenale H. pylori positiva/negativa, ulcera cronica/recidivante, ulcere multiple, sanguinamento da ulcera acuto/pregresso, gastrite/gastroduodenite correlata o meno ad infezione da H. pylori o da altre cause
Terapia continuativa con antiaggreganti	
Terapia continuativa con FANS	
Dispepsia funzionale	Dolore e/o fastidio epigastrico, pirosi non correlati ad una patologia organica
Presenza di indicazioni multiple (≥ 2 indicazioni)	
Indicazione terapeutica non nota	

Tabella IX. Categorie di suddivisione delle principali indicazioni terapeutiche per la prescrizione degli IPP

- Si è proceduto poi ad analizzare l'elenco delle molecole farmacologiche che ogni singolo paziente assumeva in forma di terapia continuativa, andando ad identificare quelle molecole che potevano essere soggette a possibili interazioni farmacologiche se assunte contemporaneamente agli IPP. In particolare, data l'elevata numerosità delle molecole che possono essere responsabili di interazioni farmacologiche con gli IPP, è stato deciso di concentrarsi su quei farmaci che trovano un più ampio utilizzo nella popolazione generale ma soprattutto nella popolazione anziana e le cui caratteristiche di interazione sono state maggiormente studiate: clopidogrel, antagonisti della vitamina K e digossina. I pazienti in

terapia concomitante con uno di questi farmaci sono stati selezionati, e di ognuno di essi sono stati registrati il tipo di molecola di IPP assunta e il farmaco che risultava contemporaneamente prescritto.

- Infine è stato calcolato, considerando sempre l'intera popolazione di pazienti afferenti ai Medici di Medicina Generale che hanno aderito allo studio, il numero di quei pazienti di qualsiasi età (quindi anche con età < 65 anni) che al momento della consultazione delle cartelle cliniche risultavano in terapia da almeno 6 mesi con un farmaco IPP, in modo tale da avere un parametro di confronto dell'utilizzo degli IPP nella popolazione anziana rispetto alla popolazione generale di riferimento.

RISULTATI

All'interno della popolazione di pazienti afferente ai 7 Medici di Medicina Generale che hanno partecipato allo studio (17.402 pazienti), 5.124 pazienti risultavano avere un'età ≥ 65 anni. Di questi, 405 risultavano in terapia da almeno 6 mesi con una molecola di IPP al momento della consultazione delle cartelle cliniche. La prevalenza di una terapia cronica con un IPP nella popolazione anziana studiata è risultata pertanto essere pari al 7,9% (con una variabilità compresa tra il 4,4% e il 12,6%).

Considerando invece l'intera popolazione di pazienti sottoposta ad analisi senza limitazioni di età, su un totale di 17.402 pazienti, 519 erano in terapia da almeno 6 mesi con un IPP. Nella popolazione generale presa in esame la prevalenza di una terapia cronica con un IPP è risultata quindi del 2,9% (con una variabilità compresa tra l'1,9% e il 4,2%).

Le popolazioni di pazienti relative ai singoli Medici di Medicina Generale sono risultate molto eterogenee in termini di numerosità sia per quanto riguarda la popolazione generale che la popolazione anziana.

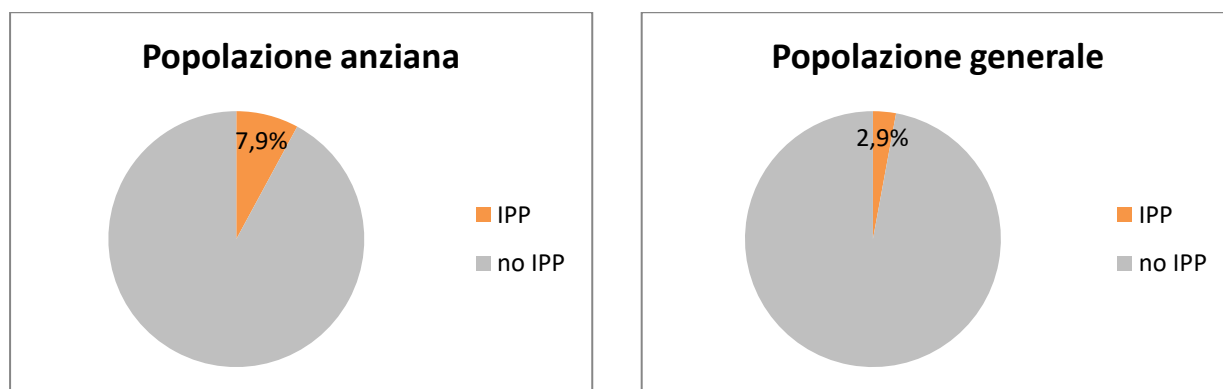


Figura 2. Prevalenza di una terapia cronica con IPP nella popolazione anziana e nella popolazione generale di riferimento

Per quanto riguarda invece il tipo di molecola prescritta, dei 405 pazienti anziani in terapia cronica con un IPP:

- 214 erano in terapia con il pantoprazolo, che risulta essere la molecola in assoluto più prescritta da tutti i Medici di Medicina Generale (52,8%, con una variabilità compresa tra il 45,9% e il 67,6%)
- Il secondo posto è occupato dall'esomeprazolo, con 102 pazienti risultati in terapia con tale molecola (25,2%, con una variabilità compresa tra l'11,8% e il 40,7%); questa è risultata essere la seconda molecola più prescritta per 5 dei 7 Medici di Medicina Generale considerati
- 52 pazienti erano in terapia con l'omeprazolo (12,8%, con una variabilità molto ampia compresa tra lo 0% e il 23,6%)

- 32 pazienti assumevano invece il lansoprazolo (7,9%, con una variabilità compresa tra l'1,5% e il 20,6%)
- Infine solo 5 dei 405 pazienti erano in terapia con il rabeprazolo (1,2%, con una variabilità compresa tra lo 0% e il 3,5%); questa molecola è risultata essere utilizzata (seppur in maniera molto limitata) solo da 2 Medici di Medicina Generale.

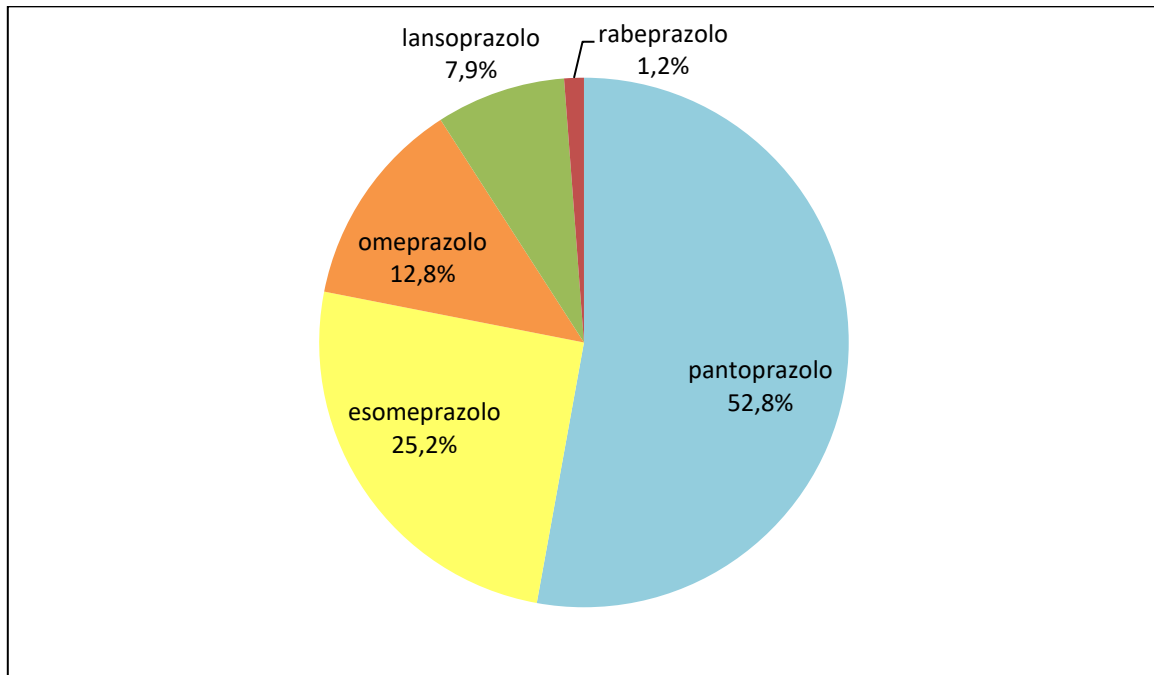


Figura 3. Percentuali relative alla prescrizione delle diverse molecole di IPP nella popolazione anziana esaminata

Le possibili indicazioni terapeutiche alla base della prescrizione degli IPP nella popolazione anziana in oggetto sono risultate molteplici e non sempre chiaramente identificabili per via delle problematiche già menzionate:

- Per 299 dei 405 pazienti in terapia a lungo termine con un IPP (pari al 73,8% della popolazione anziana studiata) è stato possibile identificare una o più patologie acido-correlate sottostanti e/o una concomitante terapia con farmaci che potessero motivare l'uso dell'IPP (farmaci antiaggreganti e FANS). In particolare, di questi, 107 (quindi il 26,4% del totale dei pazienti esaminati), presentavano nella loro cartella clinica più di una condizione che poteva essere correlata ad una terapia con un IPP, mentre per 192 (47,4% del totale dei pazienti) è stata rilevata un'unica possibile indicazione terapeutica
- Per i rimanenti 106 pazienti in terapia cronica con un IPP (26,2%) non è invece stato possibile identificare nella lista delle problematiche cliniche e nella lista delle molecole farmacologiche un razionale che giustificasse tale terapia.

Le indicazioni terapeutiche sono state raggruppate all'interno delle seguenti categorie:

- Malattie a carico dell'esofago (MRGE con/senza ernia iatale, esofagite di I, II, III e IV grado, esofago di Barrett): una diagnosi rientrante all'interno di questa categoria era presente in 89 pazienti dei 405 esaminati, pari quindi al 22% dei pazienti considerati
- Malattia ulcerosa peptica e altre malattie a carico dello stomaco e dell'intestino (ulcera peptica gastrica e duodenale H. pylori positiva/negativa, ulcera cronica/recidivante, ulcere multiple, sanguinamento da ulcera acuto/pregresso, gastrite/gastroduodenite correlata o meno ad infezione da H. pylori o da altre cause): una di queste diagnosi è stata rilevata in 59 dei 405 pazienti, corrispondente al 14,6% dei pazienti anziani considerati
- Terapia con farmaci antiaggreganti: la concomitante terapia con farmaci antiaggreganti è risultata essere presente in 158 pazienti dei 405 esaminati; tale dato corrisponde al 39% della popolazione anziana considerata
- Terapia continuativa con FANS: una concomitante terapia a lungo termine con FANS è stata riscontrata in 64 dei 405 pazienti, pari al 15,8% della popolazione in oggetto
- Dispepsia funzionale: solo in 1 paziente dei 405 esaminati è stata riscontrata una diagnosi di dispepsia funzionale, con presenza di sintomi dispeptici in assenza di correlati patologici organici che potessero spiegare tale sintomatologia; tale dato corrisponde allo 0,2% della popolazione considerata.

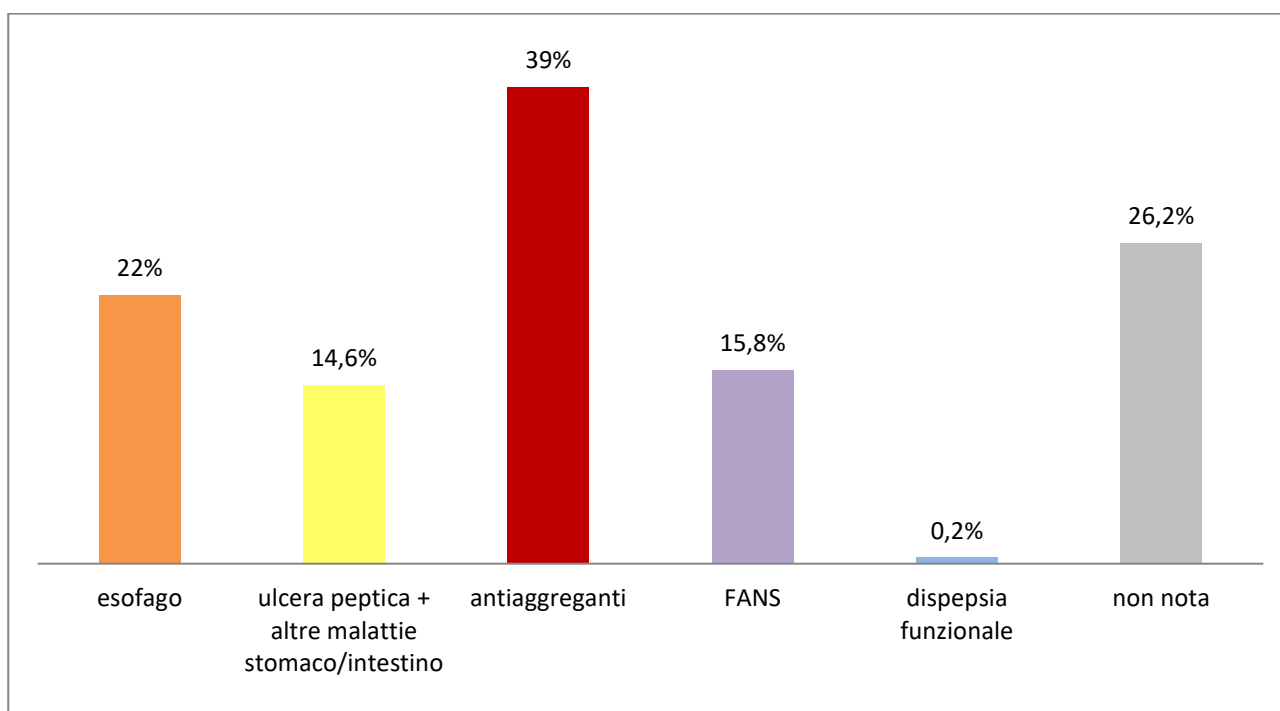


Figura 4. Indicazioni terapeutiche alla base della prescrizione degli IPP nella popolazione anziana e relative percentuali

Quasi la totalità dei 405 pazienti esaminati assumeva in terapia continuativa, contemporaneamente alla molecola di IPP, anche altre molecole farmacologiche. Sono stati selezionati quei pazienti che insieme all'IPP risultavano in terapia con clopidogrel, antagonisti della vitamina K (warfarin e acenocumarolo) e digossina, ovvero farmaci che possono essere responsabili di interazioni farmacologiche con gli IPP:

- Su 405 pazienti anziani in terapia con un IPP, 18 risultavano contemporaneamente assumere il farmaco clopidogrel. Di questi 18 pazienti, 16 erano in terapia con il pantoprazolo, 2 con l'esomeprazolo
- 55 dei 405 pazienti anziani in terapia con un IPP stavano assumendo un antagonista della vitamina K. In particolare 40 erano in terapia con il warfarin, 15 con l'acenocumarolo:
 - Dei 40 pazienti in terapia con il warfarin 22 stavano assumendo il pantoprazolo, 10 l'esomeprazolo, 4 l'omeprazolo, 3 il lansoprazolo, e solo 1 paziente stava assumendo il rabeprazolo
 - Tra i 15 pazienti in terapia con l'acenocumarolo invece, 9 erano in terapia con il pantoprazolo, 2 con l'esomeprazolo, 2 con l'omeprazolo e 2 con il lansoprazolo
- Infine 13 dei 405 pazienti esaminati risultavano assumere contemporaneamente ad una molecola di IPP la digossina. Di questi 6 erano in terapia con il pantoprazolo, 6 con l'esomeprazolo e 1 paziente era in terapia con l'omeprazolo.

DISCUSSIONE

La prevalenza riscontrata nello studio di una terapia a lungo termine con un IPP nella popolazione anziana considerata, pari al 7,9%, risulta significativamente superiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale di riferimento (2,9%); ne deriva che la maggior parte delle prescrizioni a lungo termine di IPP è a carico delle fasce di popolazione di età più avanzata.

Risulta difficile confrontare i dati emersi dallo studio con i dati di altri studi, sia per la mancanza di omogeneità nei parametri presi in considerazione nei diversi studi (caratteristiche della popolazione selezionata, definizioni utilizzate e modalità della raccolta dati), sia per l'esiguità del campione di pazienti oggetto dello studio, che non può pertanto essere adeguatamente rappresentativo della situazione prescrittiva degli IPP in Alto Adige. In uno studio svedese condotto da Wallerstedt nel 2017 (37), seppur con i dovuti limiti di confronto, era risultato che i pazienti anziani con età ≥ 65 anni in terapia cronica con un IPP erano l'11,7% del totale dei pazienti anziani considerati.

Gli IPP sono tra i farmaci maggiormente incisivi in termini di spesa in regime di assistenza convenzionata e in termini di consumo su tutto il territorio nazionale (1). Confrontando tra loro i dati epidemiologici nazionali relativi alla spesa e al consumo derivati dai farmaci antiacidi e antiulcera, di cui gli IPP rappresentano il capitolo più sostanzioso, risulta che la prescrizione di tale categoria di farmaci in Alto Adige è di gran lunga inferiore rispetto alla media italiana (nel 2017 i valori erano di 45,2 DDD/1000 abitanti die in Alto Adige rispetto al valore della media nazionale di 79,8 DDD/1000 abitanti die), ponendosi la Provincia Autonoma di Bolzano all'ultimo posto per quanto riguarda la prescrizione e il consumo di questi farmaci, pur restando gli IPP tra le molecole farmacologiche più prescritte anche nel territorio altoatesino; di conseguenza ci si aspetta di trovare nel panorama nazionale dei valori di spesa e di consumo di tali farmaci notevolmente superiori, in particolare in alcune regioni italiane.

Dallo studio emerge inoltre che all'interno della categoria degli IPP il pantoprazolo è la molecola più prescritta in assoluto (52,8% dei pazienti presi in esame); questo dato è confermato dai dati epidemiologici nazionali, dove il pantoprazolo è al primo posto non solo tra gli IPP ma anche tra gli altri principi attivi più prescritti e a maggior spesa sul territorio nazionale (1,2). In effetti questa è la molecola che presenta il migliore profilo di sicurezza all'interno della categoria, in quanto soggetta in misura significativamente minore rispetto alle altre molecole ad interazioni farmacologiche con altri farmaci, e pertanto la sua prescrizione risulta più sicura, in particolar modo nei soggetti anziani che spesso presentano comorbidità multiple e sono sottoposti a terapia farmacologica con più farmaci.

Al secondo posto tra le molecole più prescritte tra gli IPP si colloca invece l'esomeprazolo (25,2% dei pazienti anziani considerati). Tale dato risulta in disaccordo rispetto ai dati nazionali, che vedono maggiormente prescritte molecole quali il lansoprazolo e l'omeprazolo rispetto all'esomeprazolo (1,2). L'esomeprazolo, così come l'omeprazolo, presenta un potenziale di interazione farmacologica sicuramente più problematico rispetto al pantoprazolo, anche se il suo profilo di interazione non è stato ancora altrettanto esaurientemente indagato ed è quindi meno

conosciuto rispetto a quello del pantoprazolo e dell'omeprazolo. Tuttavia in alcune circostanze l'esomeprazolo ha dimostrato di possedere una maggiore efficacia terapeutica rispetto alle altre molecole del gruppo, presentando una maggior rapidità d'azione e una maggiore efficacia nel determinare e mantenere un incremento del pH gastrico (33): esso è stato infatti associato al più alto tasso di remissione dei sintomi nel trattamento a breve termine della MRGE, è risultato più efficace anche nel mantenimento della remissione dei sintomi quando somministrato come terapia a lungo termine, ha presentato un'efficacia superiore rispetto alle altre molecole nel trattamento delle forme più severe di esofagite (classi C e D secondo la classificazione di Los Angeles) (30) e nell'eradicazione dell'infezione da H. pylori (32), e infine rappresenta il farmaco di scelta somministrato per via endovenosa come terapia adiuvante del trattamento endoscopico in seguito a sanguinamento da ulcera peptica (33).

Le altre molecole, ovvero omeprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo, sono invece risultate prescritte in misura decisamente minore (rispettivamente il 12,8%, il 7,9% e l'1,2% dei pazienti esaminati erano in terapia con tali molecole).

Relativamente alle indicazioni terapeutiche alla base della prescrizione degli IPP, i dati emersi dallo studio risultano difficilmente valutabili e commentabili, da un lato per la mancanza di una correlazione univoca e chiara tra problematiche cliniche e molecole farmacologiche assunte dal paziente, che ha reso necessaria l'identificazione delle indicazioni terapeutiche tramite un processo di tipo deduttivo, in secondo luogo per la mancanza di informazioni esaurienti e dettagliate inerenti alle singole condizioni cliniche necessarie per capire se la prescrizione della molecola poteva essere correlata effettivamente a quella determinata problematica.

Ci si limita a mettere in evidenza che nel 73,8% della popolazione anziana studiata è stato possibile, all'interno della lista delle problematiche cliniche e delle molecole farmacologiche assunte dal paziente, identificare una o più condizioni che potevano essere correlate all'uso dell'IPP; nel restante 26,2% della popolazione considerata non è invece stato possibile identificare un rationale che giustificasse tale terapia.

Secondo i dati emersi dallo studio la concomitante terapia con farmaci antiaggreganti e con FANS rappresenta un'indicazione frequente che porta alla prescrizione degli IPP in pazienti anziani. Per quanto riguarda le patologie organiche, le malattie a carico dell'esofago sono risultate più frequentemente associate all'utilizzo a lungo termine degli IPP rispetto alle altre patologie.

Dallo studio risulta inoltre che la maggior parte dei pazienti anziani in terapia con un IPP stava assumendo contemporaneamente anche altre molecole, di cui alcune con potenzialità di interazione farmacologica con gli IPP.

Anche se solo un piccolo numero di interazioni farmacologiche di cui sono responsabili gli IPP presentano una rilevanza clinica, il loro potenziale di interazione va tenuto in considerazione, in particolar modo nei pazienti anziani in politerapia farmacologica e soprattutto se l'assunzione dell'IPP è prolungata nel tempo.

Dei pazienti anziani in terapia cronica con un IPP che sono stati esaminati, 18 risultavano in concomitante terapia antiaggregante con il clopidogrel, farmaco che secondo recenti studi di farmacocinetica potrebbe andare incontro a una riduzione della sua efficacia se assunto in concomitanza con un IPP (27). La rilevanza nella pratica clinica di tale interazione non è tuttavia ancora stata chiarita, e al momento non sembrano sussistere forti evidenze cliniche tali da

scoraggiare l'utilizzo degli IPP in associazione con questo farmaco (28), anche se potrebbe essere preferibile in questi casi la scelta di una molecola con un profilo di interazione più favorevole (29). In effetti dai dati dello studio emerge che la maggior parte di questi pazienti in terapia con il clopidogrel stava assumendo come gastroprotettore il pantoprazolo, il quale non risulta soggetto a tale tipo di interferenza e pertanto si rivela essere una scelta appropriata in questo tipo di pazienti. Solo 2 pazienti erano in terapia con l'esomeprazolo, che potrebbe risultare invece più problematico per via del suo elevato potenziale di interazione, anche se, come già detto, la rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica non è nota.

Altri farmaci potenzialmente soggetti ad interazioni con gli IPP sono gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K, quali warfarin e acenocumarolo i quali, se assunti in concomitanza con un IPP, potrebbero andare incontro ad un potenziamento del loro effetto anticoagulante (28). In particolare l'interazione più problematica sarebbe quella con l'omeprazolo e l'esomeprazolo, le due molecole tra tutti gli IPP con il profilo di interazioni farmacologiche più ampio.

Anche per quanto riguarda warfarin e acenocumarolo la significatività clinica di questa interazione risulta poco chiara. Tale interazione farmacologica non rappresenta di per sé una controindicazione alla somministrazione contemporanea di questi farmaci, tuttavia potrebbe essere consigliato eseguire un più stretto monitoraggio dell'INR soprattutto in corrispondenza dell'inizio della terapia con un IPP, in modo tale da evidenziare tempestivamente eventuali alterazioni dell'INR ed aggiustare così il dosaggio degli anticoagulanti.

Dallo studio emerge che 55 dei pazienti esaminati risultavano in terapia concomitante con un antagonista della vitamina K, di cui 40 con il warfarin e 15 con l'acenocumarolo; anche in questo caso la maggior parte dei pazienti in terapia anticoagulante stava assumendo come molecola gastroprotettrice il pantoprazolo, che non presenta particolari problematiche di interazione con questi farmaci.

Infine un numero limitato di pazienti in terapia con un IPP è risultato contemporaneamente in terapia con la digossina. Anche la digossina può essere oggetto di interazioni con gli IPP, principalmente dovute ad una inibizione del suo efflusso mediato dalla glicoproteina P, di cui gli IPP sono substrato (26). In particolare le molecole interessate da questa interazione sarebbero soprattutto l'omeprazolo e il rabeprazolo. Dallo studio risulta che nella quasi totalità dei casi i pazienti in terapia con la digossina stavano assumendo il pantoprazolo, che non dà problemi di interazione con la digossina, e l'esomeprazolo, il cui profilo di interazione con tale farmaco non è ancora noto.

CONCLUSIONI

La prevalenza riscontrata nella popolazione anziana di una terapia a lungo termine con un IPP è risultata significativamente superiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale di riferimento; tuttavia, confrontando tra loro i dati epidemiologici nazionali, emerge che la prescrizione di tale categoria di farmaci in Alto Adige è di gran lunga inferiore rispetto alla media nazionale italiana, ponendosi la Provincia Autonoma di Bolzano all'ultimo posto per quanto riguarda la prescrizione e il consumo di questi farmaci.

Il pantoprazolo, la molecola dotata del miglior profilo di sicurezza all'interno della categoria, è risultato essere la molecola più prescritta all'interno della popolazione anziana esaminata. Al secondo posto si è collocato l'esomeprazolo, che nonostante presenti un potenziale di interazione farmacologica più problematico, ha dimostrato di possedere un'efficacia terapeutica superiore rispetto alle altre molecole del gruppo, soprattutto in relazione a determinate condizioni cliniche.

La concomitante terapia con farmaci antiaggreganti e con FANS e le malattie a carico dell'esofago sono le condizioni risultate più frequentemente associate all'uso degli IPP.

La maggior parte dei pazienti in terapia concomitante con farmaci che potenzialmente potevano essere responsabili di interazioni farmacologiche con gli IPP, ovvero con clopidogrel, antagonisti della vitamina K e digossina, stavano assumendo una molecola di IPP non soggetta ad interazioni farmacologiche con tali farmaci.

Visti gli effetti avversi e le possibili interazioni farmacologiche che si possono associare ad una terapia a lungo termine con gli IPP, ed essendo i pazienti anziani soggetti particolarmente suscettibili ad andare incontro a tali rischi, si rende necessario prestare particolare attenzione nella prescrizione di tali farmaci a questa fascia di popolazione. In particolare è consigliabile valutare con attenzione per ogni singolo paziente l'effettiva appropriatezza prescrittiva di questi farmaci. Nell'eventualità in cui sia necessario intraprendere una terapia a lungo termine con un IPP, sarebbe bene preferire quelle molecole che presentano un profilo di interazione farmacologico più favorevole, e che sono quindi meno soggette ad interazioni farmacologiche con gli altri farmaci contemporaneamente assunti dal paziente. Infine si rende necessario rivalutare periodicamente la necessità di proseguire o meno con tale terapia, anche sulla base di eventuali cambiamenti delle condizioni cliniche nel frattempo intercorsi, e prendere in considerazione l'eventuale possibilità di una sospensione della terapia qualora le attuali condizioni cliniche non giustifichino più l'uso di un IPP.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rapporto OsMed 2017. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali: l'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, Luglio 2018.
- (2) Rapporto Federfarma 2017. La spesa farmaceutica nel 2017. Analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale, Maggio 2018.
- (3) Emily S. Mohn, Hua J. Kern, Edward Saltzman, Susan H. Mitmesser and Diane L. McKay. Evidence of Drug–Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. Mdpi, Journal Pharmaceutics 2018.
- (4) Valuck, R.J.; Ruscin, J.M. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2004, 57, 422–428.
- (5) Dharmarajan T.S.; Kanagala M.R.; Murakonda P.; Lebelt A.S.; Norkus E.P. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2008, 9, 162–167.
- (6) Sarzynski E.; Puttarajappa C.; Xie Y.; Grover M.; Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: A retrospective cohort study. *Dig.Dis.Sci.* 2011, 56,2349–2353.
- (7) Lam J.R.;Schneider J.L.;Quesenberry C.P.;Corley, D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology* 2017, 152,821–829.e1.
- (8) 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;106:1209- 1218.
- (9) Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-259.
- (10) Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017; 152(4):706-715.
- (11) Yoshikazu Kinoshita, Norihisa Ishimura, and Shunji Ishihara. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018.
- (12) Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-490.
- (13) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018- 1022.
- (14) Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:37-47.
- (15) Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017;7:e017739.
- (16) Wennerström ECM, Simonsen J, Camargo MC, Rabkin CS. Acid-suppressing therapies and subsite-specific risk of stomach cancer. *Br J Cancer* 2017;116:1234-1238.
- (17) Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-955.
- (18) Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-398.

- (19) Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63(4):552–8. doi:10.1136/gutjnl-2013-304738.
- (20) Li-Yuan Yu. Lu-Ning Sun. Xue-Hui Zhang. Yue-Qi Li. Lei Yu. Zi-Qing-Yun Yuan. Ling Meng. Hong-Wen Zhang. Yong-Qing Wang. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther* (2017) 34:1070–1086.
- (21) M. L. Maes, D. R. Fixen and S. A. Linnebur. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2017, Vol. 8(9) 273–297.
- (22) Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-428.
- (23) Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410-416.
- (24) Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1969-1974.
- (25) Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer’s disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1802-1808.
- (26) Ralph-Steven Wedemeyer, Henning Blume. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf* (2014) 37:201–211.
- (27) Carmelo Scarpignato, Luigi Gatta, Angelo Zullo, Corrado Blandizzi. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine* (2016) 14:179.
- (28) Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708–13.
- (29) M. Casula, A. Cantoni, E. Tragni. Interazione tra clopidogrel e inibitori di pompa protonica. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2013; 5 (4): 18-30.
- (30) Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1452–8.
- (31) B. Farrell, K. Pottie, W. T. T. Boghossian, L. Pizzola, F. J. Rashid, C. Rojas-Fernandez, K. W. V. Welch, P. Moayyedi. Deprescribing proton pump inhibitors, Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.
- (32) McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:414–25.
- (33) Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, Riemann JF, Schilling D. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in healthy adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:133–7.
- (34) Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:433–64.
- (35) Guslandi M. Steroid ulcers: any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013;4:39–40.
- (36) Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381–406.
- (37) S.M. Wallerstedt, J. Fastbom, J. Linke and S. Vitols. Long-term use of proton pump inhibitors and prevalence of disease and drug-related reasons for gastroprotection—a cross-sectional population-based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017; 26: 9–16.