claudiana
Polo Universitario delle Professioni Sanitarie

INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN
ISTITUTO DI MEDICINA GENERALE
ISTITUT DE MEDEJINA GENERELA

Corso di formazione specifica in medicina generale

Uso degli inibitori di pompa protonica in medicina generale: appropriatezza prescrittiva secondo le note AIFA 1 e 48

Tutor:
Dott. Pietro Murrali

Medico in formazione:
Giulia Danti

Trienno 2019-2022

Indice

Abstract **i**

Abstract **iii**

1 Introduzione **1**
1.1 Dati epidemiologici 1
1.2 Effetti avversi 5
1.2.1 Problemi renali 6
1.2.2 Demenza 7
1.2.3 Fratture e osteoporosi 7
1.2.4 Infezioni 7
1.2.5 Sovracrescita batterica intestinale (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 8
1.2.6 Infezioni da Salmonella, Campylobacter e Clostridium difficile . 8
1.2.7 Polmonite 8
1.2.8 Ridotto assorbimento di nutrienti 8
1.2.9 Rischio di neoplasie del tratto gastrointestinale 9
1.2.10 Problemi epatici 9
1.2.11 Interazioni 9
1.3 Indicazioni 11

2 Analisi dati **16**
2.1 Obiettivi 16
2.2 Metodi 16
2.3 Risultati 17
2.4 Discussione 23
2.5 Conclusioni 24

Bibliografia e sitografia **26**

Abstract

Introduzione

Gli inibitori di pompa protonica (PPIs, Proton pump inhibitors) sono tra i farmaci più prescritti a livello nazionale e internazionale. Si è visto infatti nel rapporto sulla spesa farmaceutica dell' Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) del 2020 che, in regime di assistenza convenzionata, i PPIs si trovano tra i primi 30 principi attivi per spesa e consumo. Sempre secondo i dati OsMed i gastroprotettori hanno una prevalenza d' uso nella popolazione generale del 19% [1]. Vari studi condotti in diversi Paesi hanno dimostrato una prescrizione inappropriata dei PPIs che varia dal 25% al 70% , sia nel setting ospedaliero che in quello ambulatoriale [2, 3, 4]. Uno studio italiano nel setting della medicina generale ha riportato una prescrizione inappropriata nel 30% dei casi [5] Nonostante le recenti evidenze supportino la possibilità di deprescrivere questi farmaci circa nel 30% degli utilizzatori, [6] dal momento che sono generalmente ben tollerati, risulta difficile sospenderli. [7] I PPIs non sono esenti da interazioni e da effetti collaterali soprattutto se utilizzati a lungo termine. Tra i potenziali effetti avversi emersi negli ultimi anni si annoverano infezioni respiratorie ed intestinali, alterato assorbimento delle sostanze nutritive (vit. B12, ferro, magnesio), demenza, aumentato rischio di fratture e malattie renali [8, 9] Oltre ai possibili effetti sulla salute dei pazienti non bisogna dimenticare l'impatto sulla spesa sostenuta dal Sistema Sanitario Nazionale. Il pantoprazolo, al secondo posto tra i principi attivi per spesa convenzionata, ha pesato sulla spesa farmaceutica nazionale per 253,8 milioni di euro [1]. Nella provincia autonoma di Bolzano il pantoprazolo é il primo principio attivo per spesa convenzionata, con un'incidenza del 3.74% sulla spesa del 2021 [10]. In Italia, a differenza di altri paesi come Gran Bretagna e Stati Uniti che utilizzano principalmente linee guida, vengono impiegate le note AIFA come strumento per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando le scelte terapeutiche a favore di molecole efficaci e sperimentate.

Obiettivi

Obiettivo principale: studio statistico sull'appropriatezza prescrittiva dei PPIs alla luce dei criteri di rimborsabilità dell'AIFA (Agenzia Italiana del farmaco), definiti dalle note 1 e 48 e corretta applicazione delle note AIFA sulle prescrizioni. Obiettivo secondario: studio statistico sull'uso dei PPIs in medicina generale nella P.A. di Bolzano. Nello specifico sulle indicazioni per la prescrizione dei PPIs, su quali siano i preparati prescritti più frequentemente (sia generici che di marca) e la loro posologia e sull' uso dei PPIs nella popolazione.

Metodi

Si tratta di uno studio descrittivo trasversale con setting negli ambulatori di medicina generale. La popolazione dello studio è un campione selezionato casualmente di pazienti che hanno effettuato un accesso nello studio dei medici di medicina generale durante il periodo di frequenza del tirocinio del CFSMG (corso di formazione in medicina generale). Sono state considerate tutte le prescrizioni di PPIs attive al momento dell' accesso (terapia cronica e prime prescrizioni). I dati sono stati raccolti tramite schede di documentazione e consultazione delle cartelle cliniche elettroniche dei medici di medicina generale. Sono stati raccolti dati anagrafici, PPI in terapia con posologia, indicazione terapeutica e sua correttezza, nota utilizzata per la prescrizione e correttezza della ricetta.

Risultati

In concordanza con simili studi disponibili sull'argomento [2, 3, 4, 5], pur con le limitazioni di questo studio, che ha preso in considerazione un campione di popolazione esiguo, il $30,3\%$ delle prescrizioni analizzate è risultata inappropriata. Inoltre anche in presenza di un'indicazione adeguata, le note sono state applicate in maniera non corretta nel 36% delle ricette, ad esempio la nota 1 è stata usata per disturbi legati alla GERD invece che la nota 48. La nota più utilizzata è stata la nota 48 ($48,6\%$ delle prescrizioni), il 9% delle prescrizioni è risultata a carico del cittadino. Le indicazioni alla terapia con gastroprotettore sono risultate la malattia da reflusso gastroesofageo ($36,6\%$), seguita dall'uso concomitante di FANS ($17,7\%$), la terapia cronica con cardio ASA ($17,1\%$), la gastrite e/o ulcera duodenale/peptica ($8,0\%$) e la terapia anticoagulante ($8,0\%$), la terapia cortisonica ($2,9\%$) e la terapia eradicante di H.pylori ($1,1\%$). Il 30% dei pazienti presentava più di una indicazione per l'utilizzo di un gastroprotettore. Nel $6,9\%$ dei casi non è stato possibile identificare un motivo di assunzione del PPI. Nel $75,4\%$ dei casi è stato prescritto un generico, nel 24.6% un preparato di marca. Tra i principi attivi il più prescritto è stato il pantoprazolo ($61,1\%$) seguito da esomeprazolo ($24,6\%$), omeprazolo ($9,7\%$), lansoprazolo ($2,9\%$) e rabeprazolo ($1,7\%$). La posologia dei farmaci è risultata eterogenea, in media circa la metà delle prescrizioni è stata per il dosaggio standard e la restante per il dosaggio ridotto.

Conclusioni

I PPIs sono indubbiamente una classe farmaceutica importante che ha significativamente migliorato la terapia delle patologie acido correlate e la prevenzione di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore. Sono farmaci generalmente ben tollerati ma non esenti da interazioni farmacologiche e potenziali effetti avversi a lungo termine. L'appropriatezza prescrittiva in questo studio, valutata utilizzando le note AIFA, ha dimostrato, in linea con i dati di altri studi, che il $30,3\%$ delle prescrizioni di PPIs è inappropriata. Recenti studi hanno dimostrato che per molti pazienti in terapia continuativa con PPIs (fino all'80%) sia possibile ridurre la dose di mantenimento e per alcuni (circa il 30%) sia possibile interromperla [6] Alla luce di queste evidenze e degli elevati costi che i PPIs rappresentano per il servizio sanitario nazionale, si rende necessario valutare criticamente l'indicazione alla terapia con i gastroprotettori e la possibilità di sospendere o ridurre il dosaggio di questi farmaci.

Abstract

Hintergrund

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) gehören auf nationaler und internationaler Ebene zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Aus dem Bericht der Nationalen Beobachtungsstelle für die Verwendung von Arzneimitteln (OsMed) über die Arzneimittelausgaben 2020 geht hervor, dass sich PPIs unter den 30 wichtigsten Wirkstoffen in Bezug auf Ausgaben und Verbrauch befinden. Die OsMed Daten zeigen eine Prävalenz der Anwendung von Magenschutzmittel in der Allgemeinbevölkerung von 19%. [1] Verschiedene Studien, die in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass sowohl im stationären, als auch im ambulanten Bereich zwischen 25% und 70% der PPIs unangemessen verschrieben werden [2, 3, 4] Eine italienische Studie im Bereich der Allgemeinmedizin berichtet von einer unangemessenen Verschreibung in 30% der Fälle [5]. Obwohl es nach neueren Erkenntnissen möglich ist, diese Medikamente bei etwa 30% der Konsumenten abzusetzen [6], da sie im Allgemeinen gut vertragen werden, ist es schwierig, sie abzusetzen [7]. Die PPIs sind nicht frei von Wechselwirkungen und Nebenwirkungen, vor allem bei Langzeitanwendung. Zu den möglichen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in den letzten Jahren festgestellt wurden, gehören Infektionen der Atemwege und des Darms, eine beeinträchtigte Aufnahme von Nährstoffen (Vitamin B12, Eisen, Magnesium), Demenz, ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche und Nierenerkrankungen [8, 9]. Außer den möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten sollten auch die Auswirkungen auf die Ausgaben des nationalen Gesundheitssystems nicht vergessen werden. Pantoprazol, der sich an zweiter Stelle der am häufigsten verschriebene Medikamente befindet, hat in einem Jahr dem Gesundheitswesen 253,8 Millionen Euro gekostet [1]. In der autonomen Provinz Bozen ist Pantoprazol mit einem Anteil von $3,74\%$ an den Ausgaben im Jahr 2021 der führende Wirkstoff bei den Arnzneimittelausgaben [10]. Im Gegensatz zu anderen Ländern wie Großbritannien und den Vereinigten Staaten, die hauptsächlich Leitlinien verwenden, werden in Italien die AIFA-Noten als Instrument eingesetzt, um die Angemessenheit der Verwendung von Arzneimitteln zu gewährleisten und die therapeutischen Entscheidungen zugunsten wirksamer und geprüfter Moleküle zu lenken. Zielsetzungen: Hauptziel: Statistische Studie über die Angemessenheit der Verschreibung von PPI unter Berücksichtigung der Erstattungskriterien der AIFA (Italienische Arzneimittelagentur), die in den Noten 1 und 48 definiert sind, und über die korrekte Anwendung der AIFA-Noten auf den Verschreibungen. Sekundäres Ziel: Statistische Studie über die Verwendung von PPIs in der Allgemeinmedizin in der Provinz Bozen. Insbesondere über die Indikationen für die Verschreibung von PPIs, die am häufigsten verschriebenen Präparate (sowohl Generika als auch Markenpräparate) und deren Dosierung sowie die Verwendung von PPIs in der Bevölkerung.

Methoden

Es handelt sich um eine deskriptive Querschnittsstudie, die in Praxen für Allgemeinmedizin durchgeführt wurde. Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine zufällig ausgewählte Stichprobe von Patienten, die sich während der Praktika der Ausbildung für Allgemeinmedizin in die Praxis eines Allgemeinmediziners begeben haben. Es wurden alle zum Zeitpunkt des Zugangs aktiven PPI-Verschreibungen berücksichtigt (Langzeittherapie und Erstverschreibungen). Die Daten wurden anhand von Dokumentationsbögen und durch Einsichtnahme in die elektronischen Patientenakten der Allgemeinmediziner erhoben. Erfasst wurden Stammdaten, PPIs in Therapie mit Posologie, therapeutische Indikation und deren Korrektheit, für die Verschreibung verwendeter Noten und Korrektheit der Verschreibung.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit ähnlichen Studien, die zu diesem Thema vorliegen, [2, 3, 4, 5] trotz den Einschränkungen dieser Studie, die eine kleine Bevölkerungsstichprobe berücksichtigte, waren $30,3\%$der analysierten Verschreibungen unangemessen. Darüber hinaus wurden die AIFA-Noten, auch bei Vorliegen einer entsprechenden Indikation, in 36% der Verschreibungen falsch angewandt, z.B. wurde die Note 1 für GERD-bedingte Störungen anstelle von der Note 48 verwendet. Die am häufigsten verwendete Note war die Note 48 ($48,6\%$ der Verschreibungen), 9% der Verschreibungen wurden auf Privatrezepte verschrieben. Die Indikationen für eine Therapie mit PPIs waren die gastroösophageale Refluxkrankheit ($36,6\%$), die gleichzeitige Einnahme von NSAR ($17,7\%$), die chronische Therapie mit Kardio-ASS ($17,1\%$), die Gastritis und/oder das Duodenal-/Magengeschwür ($8,0\%$) sowie die Therapie mit Antikoagulanzien ($8,0\%$), die Kortisontherapie ($2,7\%$) und die Therapie zur Eradikation von H. pylori ($1,1\%$). 30% der Patienten hatten mehr als eine Indikation für die Verwendung eines PPIs. In $6,9\%$ der Fälle war es nicht möglich, einen Grund für die Einnahme zu ermitteln. In $75,4\%$ der Fälle wurde ein Generikum verschrieben, in $24,6\%$ ein Markenpräparat. Unter den Wirkstoffen wurde Pantoprazol ($61,1\%$) am häufigsten verschrieben, gefolgt von Esomeprazol ($24,6\%$), Omeprazol ($9,7\%$), Lansoprazol ($2,9\%$) und Rabeprazol ($1,7\%$). Die Dosierung der Medikamente war uneinheitlich, im Durchschnitt war etwa die Hälfte der Verschreibungen für die Standarddosierung und der Rest für die reduzierte Dosierung.

Schlussfolgerungen

Die PPIs sind zweifellos eine wichtige Arzneimittelklasse, die die Therapie säurebedingter Erkrankungen und die Vorbeugung von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt erheblich verbessert hat. Sie sind im Allgemeinen gut verträglich, aber nicht ohne Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und potenzielle langfristige unerwünschte Wirkungen. Die Angemessenheit der Verschreibung in dieser Studie, die anhand von AIFA-Noten bewertet wurde, zeigte in Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien, dass $30,3\%$ der PPI-Verschreibungen unangemessen waren. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass es bei vielen Patienten, die eine Dauertherapie mit PPIs erhalten (bis zu 80%), möglich ist, die Erhaltungsdosis zu reduzieren, und bei einigen (etwa 30%) ist es möglich, die Therapie abzusetzen [6]. Angesichts dieser Erkenntnisse und der hohen Kosten, die PPIs für das Gesudheitswesen verursachen, ist es wichtig, die Indikation für

eine Therapie mit Protonenpumpenhemmer und die Möglichkeit des Absetzens oder der Reduzierung der Dosierung dieser Medikamente kritisch zu bewerten.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Dati epidemiologici

Da quando l'omeprazolo, il primo inibitore di pompa protonica (PPI, proton pump inhibitor), ha fatto la sua comparsa sul mercato alla fine degli anni '80, i PPIs si sono dimostrati un'opzione terapeutica efficace in una serie di disturbi legati all'acidità, tra cui la malattia da reflusso gastroesofageo, l'ulcera peptica, la terapia di eradicazione dell'Helicobacter pylori, la dispepsia e la profilassi dell'ulcera da stress e da assunzione di FANS. Tali farmaci rappresentano inoltre un importante capitolo della spesa farmaceutica a livello sia italiano che globale, con un mercato in continua crescita [11]. In Italia il monitoraggio dei consumi e della spesa dei medicinali erogati avviene da parte dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). Secondo il rapporto OsMed 2020 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 rappresenta il PPI maggiormente responsabile di spesa e consumi, attestandosi al secondo posto per quanto riguarda la spesa convenzionata e al quinto posto per quanto riguarda i consumi. Tutti gli inibitori di pompa protonica, ad eccezione di lansoprazolo e rabeprazolo, sono in crescita nei consumi, mentre il costo medio per giornata di terapia è in diminuzione per tutte le molecole appartenenti a questa categoria ($-7,1\%$ rispetto al 2019). Il pantoprazolo, nonostante l'aumento dei consumi, ha registrato una contrazione della spesa dovuta ad una riduzione del costo medio per giornata di terapia [1].

ATC	Principio attivo	Spesa *(milioni)*	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2020	Rango 2019	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C	atorvastatina	268,1	2,8	4,50	1	3	0,25	-0,6
A	pantoprazolo	253,8	2,6	4,26	2	2	0,46	-12,4
A	colecalciferolo	201,4	2,1	3,38	3	1	0,95	-2,7
C	bisoprololo	155,2	1,6	2,60	4	6	0,60	0,2
R	beclometasone/ formoterolo	150,3	1,5	2,52	5	8	1,73	-3,2
A	lansoprazolo	143,0	1,5	2,40	6	5	0,47	-5,4
R	fluticasone furoato/ vilanterolo	141,1	1,5	2,37	7	10	1,74	0,0
A	omeprazolo	135,0	1,4	2,26	8	7	0,36	-8,7
A	esomeprazolo	130,8	1,3	2,19	9	9	0,42	-8,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	127,9	1,3	2,15	10	4	1,35	-0,8
C	ramipril	120,4	1,2	2,02	11	11	0,09	-1,4
A	mesalazina	118,7	1,2	1,99	12	13	1,08	-0,5
C	omega 3	115,2	1,2	1,93	13	12	1,18	-1,1
B	enoxaparina	113,6	1,2	1,90	14	15	2,26	-5,4
R	salmeterolo/fluticasone	103,4	1,1	1,73	15	14	1,74	-1,8
C	olmesartan	98,5	1,0	1,65	16	21	0,31	-0,9

Figura 1.1: Estratto dei primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2020-2019 [1].

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2020	Rango 2019	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C	ramipril	62,9	6,3	1	1	0,09	-1,4
C	atorvastatina	48,8	4,9	2	2	0,25	-0,6
B	acido acetilsalicilico	44,3	4,5	3	3	0,07	0,4
C	amlodipina	28,0	2,8	4	4	0,16	-0,4
A	pantoprazolo	25,3	2,6	5	6	0,46	-12,4
C	furosemide	24,8	2,5	6	5	0,08	0,3
A	metformina	22,4	2,3	7	7	0,19	1,1
H	levotiroxina	21,3	2,1	8	8	0,14	6,1
A	omeprazolo	17,2	1,7	9	9	0,36	-8,7
C	nebivololo	16,1	1,6	10	10	0,25	-0,5
C	olmesartan	14,4	1,4	11	15	0,31	-0,9
A	esomeprazolo	14,2	1,4	12	12	0,42	-8,2
A	lansoprazolo	14,1	1,4	13	11	0,47	-5,4
C	rosuvastatina	14,0	1,4	14	16	0,26	-1,1
C	simvastatina	12,8	1,3	15	13	0,33	0
C	bisoprololo	11,8	1,2	16	17	0,6	0,2
G	tamsulosina	10,6	1,1	17	18	0,28	-1
C	valsartan	10,0	1,0	18	19	0,19	-1,4
A	colecalciferolo	9,7	1,0	19	14	0,95	-2,7

Figura 1.2: Estratto dei primi trenta principi attivi per consumo in regime di spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2020-2019 [1].

A livello della PA di Bolzano, come si evince dal "Rapporto Federfarma 2021", il pantoprazolo è il primo principio attivo sia per spesa che per prescrizione (n. di confezioni) [10].

I 10 principi attivi a maggior spesa SSN a Bolzano

Principio attivo	incidenza su spesa 2021	diff.rispetto spesa 2020
pantoprazolo sodico sesquidrato	3,74%	+0,89%
enoxaparina sodica	2,64%	+2,07%
atorvastatina calcio triidrato	2,47%	+5,24%
colecalciferolo	2,29%	+15,20%
beclometasone dipropriona-to/formoterolo fumarato diidrato	2,15%	-3,77%
levetiracetam	1,82%	+2,34%
bisoprololo fumarato	1,73%	+2,55%
ramipril	1,41%	+1,93%
budesonide/formoterolo fumarato	1,24%	-3,13%
letrozolo	1,23%	-1,13%

I 10 principi attivi più prescritti a Bolzano

Principio attivo	incidenza sul n. confezioni 2021	diff.rispetto confezioni 2020
pantoprazolo sodico sesquidrato	4,90%	-3,13%
bisoprololo fumarato	4,27%	+3,14%
ramipril	3,67%	+0,63%
acido acetilsalicilico	3,38%	-1,32%
colecalciferolo	2,55%	+15,60%
levotiroxina sodica	2,51%	-0,83%
atorvastatina calcio triidrato	2,45%	+4,63%
metformina cloridrato	2,39%	-0,46%
amlodipina besilato	1,94%	-0,44%
furosemide	1,91%	-3,08%

Figura 1.3: Situazione nella P.A. di Bolzano secondo il "Rapporto Federfarma 2021"

In termini di consumi e spesa pro capite lorda per i PPIs si evidenzia una grande variabilità a livello regionale. Le Regioni del Sud consumano dosi maggiori di questi farmaci, rispetto a quelle del Centro e del Nord (rispettivamente 99,8 DDD/1000 abitanti die, 76,8 DDD e 73,4 DDD). Al primo posto per utilizzo di PPIs si trova la Campania che con 121,9 DDD/1000 abitanti die ha un consumo di PPIs più che doppio rispetto alla PA di Bolzano (46,4 DDD) [1].

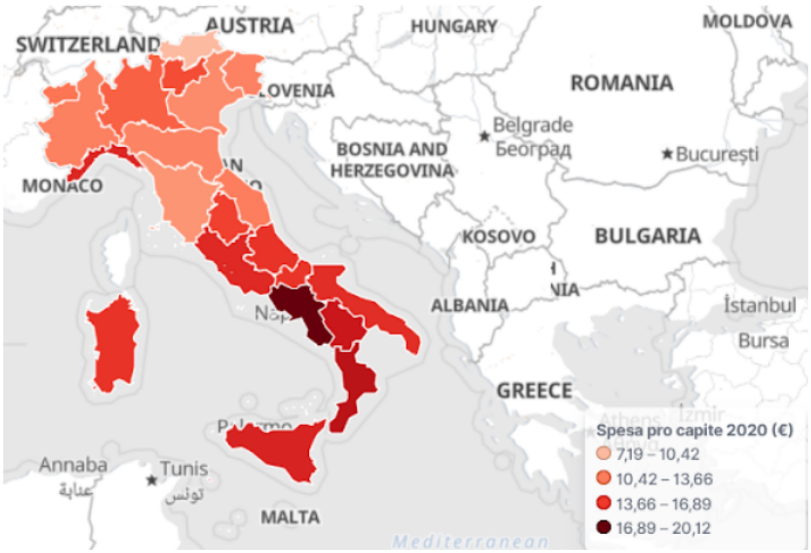

Figura 1.4: Variabilità regionale della spesa pro capite [1].

Per quanto riguarda la prescrizione nelle varie fasce di età si riscontra un incremento della prevalenza d'uso con l' età che giunge oltre il 50% negli over 75, senza sostanziali differenze tra uomini e donne. La prevalenza d' uso nella popolazione generale è del 19% con un gradiente Nord-Sud con una prevalenza minima del $9,3\%$ nella PA di Bolzano e massima in Campania (26.6%) [1].

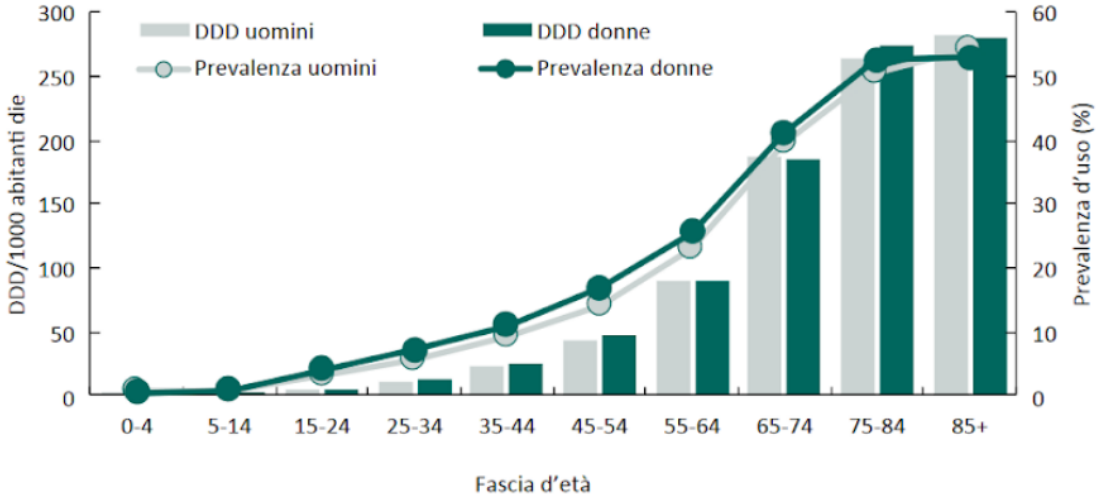

Figura 1.5: Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto [1].

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	17,0	0,81	69	4,7	138,8	112,0	26,8
Valle d'Aosta	16,1	0,82	69	4,8	152,0	112,0	29,1
Lombardia	16,3	0,82	68	4,9	171,3	136,0	26,4
PA Bolzano	9,3	0,85	70	5,1	142,2	98,0	29,5
PA Trento	16,0	0,83	67	5,3	172,5	130,0	26,6
Veneto	13,2	0,83	69	5,0	165,3	112,0	27,3
Friuli VG	16,1	0,81	69	5,4	154,6	112,0	25,3
Liguria	21,5	0,80	71	5,6	167,9	140,0	23,3
Emilia R.	15,5	0,80	68	4,9	137,5	84,0	28,7
Toscana	15,9	0,82	71	5,0	135,5	86,0	28,7
Umbria	20,9	0,82	69	6,2	143,0	106,0	24,6
Marche	16,5	0,87	71	5,0	127,5	98,0	26,7
Lazio	21,2	0,80	67	5,3	148,8	108,0	27,3
Abruzzo	21,7	0,82	67	5,6	138,9	98,0	26,4
Molise	20,8	0,83	69	5,5	147,2	112,0	25,0
Campania	26,6	0,83	63	5,8	151,0	112,0	25,4
Puglia	21,1	0,86	67	5,3	138,9	98,0	26,8
Basilicata	23,8	0,83	66	6,3	135,8	98,0	25,3
Calabria	23,3	0,85	68	6,2	143,1	112,0	23,2
Sicilia	22,3	0,80	68	6,0	148,0	104,0	24,4
Sardegna	21,2	0,78	66	5,5	153,4	112,0	26,3
Italia	**19,0**	**0,82**	**68**	**5,4**	**150,2**	**112,0**	**26,3**
Nord	15,9	0,82	69	5,0	158,3	112,0	26,7
Centro	18,9	0,82	68	5,2	142,5	98,0	27,4
Sud e Isole	23,2	0,83	66	5,8	146,4	109,0	25,4

Figura 1.6: Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020) [1].

Dall' analisi delle prescrizioni di tutti i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori e delle indicazioni riportate dai MMG si rileva che circa il 40% delle prescrizioni sono riconducibili alla diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). Circa un 30% di questi farmaci viene prescritto per gastroprotezione in pazienti che assumono terapie gastrolesive come antiaggreganti e FANS [1].

	Distribuzione (%)				
	Farmaci antiacidi/ antisecretori/ gastroprotettori	**IPP**	**Antiacidi**	**Anti H2**	**Altri**
Indicazione riportata*					
MRGE	39,7	37,7	44,9	52,7	54,0
Gastrite	12,0	11,3	19,8	16,0	14,6
Ulcera peptica gastro-duodenale	3,6	3,7	3,0	8,3	2,5
Eradicazione HP	1,4	1,3	1,5	1,5	1,7
Altri disturbi gastrointestinali	11,5	11,3	13,8	12,3	12,4
Terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per					
Disturbi cardiometabolici	19,0	21,6	4,6	1,3	4,2
Dolore	9,5	9,8	10,2	8,8	7,2
Disturbi respiratori	2,3	2,2	2,9	2,2	3,2
Altro	14,6	14,7	15,9	15,1	12,7

*Non sono mutualmente esclusive

Indicatore utilizzato:

Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori: numero di prescrizioni di antiacidi/antisecretori/gastroprotettori per ogni indicazione riportata dal medico [**numeratori**], sul totale delle prescrizioni dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [**denominatori**]

Figura 1.7: Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori.

I PPIs sono presenti anche tra i primi 10 principi attivi di classe A acquistati privatamente dai cittadini con il pantoprazolo che si trova al secondo posto, esomeprazolo, lansoprazolo e omeprazolo rispettivamente al 5°, 6° e 7° posto. La quota di spesa privata calcolata sul totale della spesa per la molecola per questi farmaci si attesta tra il 17% e il 20% [1].

1.2 Effetti avversi

I PPIs sono farmaci generalmente ben tollerati con pochi effetti collaterali minori legati all'uso a breve termine come cefalea, eruzione cutanea, vertigini e sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, dolore addominale, flatulenza, costipazione e diarrea [12]. Nella scheda tecnica del Pantoprazolo, il PPI più utilizzato, viene riportata una incidenza di reazioni avverse da farmaco (ADR) circa nel 5% dei pazienti. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea e cefalea, entrambe verificatesi nell'1% circa dei pazienti.

Reazioni avverse da farmaco per il Pantoprazolo come da scheda tecnica AIFA [13]:
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): polipi della ghiandola fundica (benigni).
non comune ($\geq 1/100$,$< 1/100$): disturbi del sonno, cefalea, capogiri, diarrea, nausea/vomito, distensione e gonfiore addominale, costipazione, bocca secca, dolore e fastidio addominale, aumento degli enzimi epatici (transaminasi, γ- GT), eruzione cutanea/esantema/ eruzione, prurito, frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale, astenia, affaticamento e malessere.
raro($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): agranulocitosi, ipersensibilità (compresi reazioni anafilattiche e shock anafilattico), iperlipidemia e aumenti dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), alterazioni del peso, depressione (e tutte le relative aggravanti), disturbi del gusto, disturbi della vista/offuscamento della vista, aumento della bilirubina, orticaria, angioedema, artralgia, mialgia, ginecomastia, aumento della temperatura corporea, edema periferico.
molto raro ($< 1/10.000$): trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, disorientamento (e tutte le relative aggravanti)
non nota (reazioni avverse segnalate dall'esperienza post-marketing): iponatremia, ipomagnesemia, ipocalcemia in associazione con ipomagnesemia, ipopotassiemia, allucinazioni, confusione (specialmente nei pazienti predisposti, oltre a peggioramento di questi sintomi nel caso di preesistenza), parestesia, danno epatocellulare, ittero, insufficienza epatocellulare, Sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, eritema multiforme, fotosensibilità, Lupus eritematoso cutaneo subacuto, spasmo muscolare come conseguenza di disturbi elettrolitici, nefrite, interstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale).

Con il crescente impiego dei PPI negli ultimi decenni sono aumentate le segnalazioni di eventi avversi soprattutto quelli possibilmente correlati alla somministrazione a lungo termine di questi medicinali. Nonostante il lungo elenco di potenziali effetti avversi, la qualità delle evidenze che li associano alla terapia a lungo termine con PPIs è bassa [8]. La maggior parte degli effetti avversi attribuibili all' uso a lungo termine di PPIs è stata dimostrata infatti principalmente attraverso studi osservazionali i quali, pur avendo il "vantaggio" di basarsi su osservazioni del mondo reale, possono solo provare la correlazione e non la causalità tra il farmaco e il sospettato effetto avverso [8, 14]. Tra i potenziali effetti avversi a lungo termine si annoverano infezioni respiratorie ed intestinali, alterato assorbimento delle sostanze nutritive (vit. B12, ferro, magnesio), demenza, osteoporosi e fratture e malattie renali.

1.2.1 Problemi renali

Case reports e studi osservazionali hanno collegato l' uso di PPIs alla comparsa di nefrite interstiziale e insufficienza renale sin dal 1992 [8]. Una serie di biopsie di pazienti con nefrite interstiziale acuta (AIN) indotta da omeprazolo ha mostrato un danno tubulare acuto, con infiltrati interstiziali verosimilmente immunomediato [15]. Il meccanismo alla base dello sviluppo della malattia renale cronica potrebbe essere il risultato di una nefrite interstiziale acuta subclinica, che se non trattata progredisce fino al danno del nefrone [9]. Una revisione sistematica di meta-analisi di studi per valutare l'associazione tra l'uso di PPIs e il rischio di esiti renali avversi è stata effettuata nel 2017 da Nochaiwong et al. Come esiti avversi sono stati considerati la nefrite interstiziale acuta (AIN), il danno renale acuto (AKI), la malattia renale cronica (CKD) e la ma-

lattia renale allo stadio terminale (ESRD). Lo studio ha inoltre preso in considerazione inoltre anche la forza dell'evidenza (SOE) per ciascun esito. L'uso di PPIs è risultato associato a esiti renali avversi; tuttavia i risultati si basano su studi osservazionali e su prove di bassa qualità con un SOE da basso a insufficiente. Per ulteriori chiarimenti sono necessari quindi ulteriori studi più rigorosi [16]. Fino a quando l'associazione tra PPIs ed eventi avversi renali non sarà meglio chiarita, può essere ragionevole monitorare annualmente la funzionalità renale sulla base delle linee guida della CKD per il monitoraggio dei pazienti che assumono farmaci potenzialmente nefrotossici [9].

1.2.2 Demenza

L'accumulo di proteina amiloide-β (Aβ) predispone alla malattia di Alzheimer. Uno studio del 2013 ha dimostrato che il lansoprazolo e altri PPIs aumentano il livello di Aβ non solo in colture cellulari ma anche nei topi [17]. Sulla base di ciò, due studi clinici hanno verificato un'associazione tra l'esposizione ai PPIs e la demenza. Haenisch et al. e Gomm et al. hanno riscontrato un rischio di demenza superiore nei pazienti che assumono regolarmente PPIs [8]. Ulteriori studi hanno invece escluso una associazione tra uso di gastroprotettori e demenza [18, 19]. Nel complesso, i dati relativi all'associazione tra uso di PPI e rischio di demenza sono contrastanti. Gli studi hanno coinvolto popolazioni eterogenee e presentano importanti limitazioni metodologiche. Pertanto, le prove disponibili non dimostrano in modo convincente che sussista un' associazione tra l' uso di inibitori della pompa protonica e la demenza [14].

1.2.3 Fratture e osteoporosi

Le fratture legate all'osteoporosi sono un problema sanitario importante, associato a una morbilità e a una mortalità significative: il rischio di frattura nell'arco della vita è di circa il $40 - 50\%$ per le donne e il $13 - 22\%$ per gli uomini [20]. Il legame tra i PPIs e l'aumento del rischio di fratture si basa su diversi meccanismi potenziali, tra cui il malassorbimento di calcio e vitamina B12 associato all' ipocloridria, l'iperplasia paratiroidea indotta dalla gastrina e l' effetto di questi farmaci sull' attività osteoclastica [8]. Una recente meta-analisi di studi osservazionali ha rivelato che l'uso di PPIs è associato a un moderato aumento del rischio di frattura dell'anca, sia per la terapia a breve termine ($<$1 anno) che a lungo termine [21]. Nonostante l' aumentato rischio di frattura vari studi non sono riusciti a dimostrare una correlazione tra l' assunzione di PPIs e la riduzione della densità ossea (DXA) [22]. Altri studi che hanno utilizzato la tomografia computerizzata quantitativa (QCT) per misurare la densità ossea hanno ottenuto risultati non conclusivi. Uno studio italiano ha mostrato una associazione negativa tra uso di PPIs e densità ossea trabecolare (vBMDt), ma nessuna associazione con altri parametri presi in considerazione [23]. Un secondo studio invece non ha mostrato differenze tra utilizzatori di PPIs e non utilizzatori [24]. Attualmente non esistono dati sufficienti a sostegno del monitoraggio di routine della densità minerale ossea nei pazienti in terapia con PPIs [8].

1.2.4 Infezioni

Si ipotizza che l'ipocloridria indotta dai PPI comprometta uno dei meccanismi naturali di difesa contro i batteri ingeriti, portando alla colonizzazione batterica, all'alterazione della flora intestinale e a una maggiore suscettibilità alle infezioni [14].

1.2.5 Sovracrescita batterica intestinale (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)

Una meta-analisi di undici studi ha evidenziato un aumento del rischio di sviluppo di SIBO (Small intestine bacterial overgrowth) tra i pazienti trattati con PPIs. Questo rischio è 7,5 volte maggiore negli studi che hanno utilizzato l'aspirato duodenale, più sensibile e specifico, per la diagnosi di SIBO. Gli studi che hanno utilizzato il breath test, non hanno trovato invece correlazione. Si sospetta che questa correlazione sia probabilmente causale, anche se l'importanza clinica della SIBO rimane controversa [9, 25].

1.2.6 Infezioni da Salmonella, Campylobacter e Clostridium difficile

Per i ceppi di Salmonella e C. jejuni, esistono pochi studi pubblicati che riportano un'associazione significativa tra infezione enterica e uso di PPIs. Questa associazione è stata studiata meglio per le infezioni da C. difficile a causa della rilevanza di questo tipo di infezione per le persone ricoverate in ospedale e in RSA. Non tutti gli studi hanno dimostrato un'associazione tra uso di PPIs e maggiore suscettibilità all'infezione. Soprattutto nei pazienti di età superiore ai 65 anni gli studi non hanno dimostrato una chiara associazione tra uso di PPIs e infezione da C.difficile. Verosimilmente nei pazienti anziani con comorbidità, l'aggiunta di un PPI alla terapia non rappresenta un rischio aggiuntivo importante [26].

1.2.7 Polmonite

È stato ipotizzato che i PPIs possano avere un effetto sul microbioma orofaringeo e che ciò aumenti il rischio di polmonite. In alcuni studi osservazionali, i PPIs sono stati associati a un aumento del rischio di polmonite acquisita in comunità (CAP) soprattutto nel primo mese di terapia [27]. Altri studi non hanno invece mostrato un'associazione tra assunzione di PPIs e rischio di CAP [28] o rischio di ospedalizzazione legato a CAP [29]. In considerazione dei risultati conflittuali degli studi, la relazione tra uso di PPIs e rischio di CAP necessita di ulteriori indagini.

1.2.8 Ridotto assorbimento di nutrienti

L'acidità gastrica è importante per l'assorbimento di sostanze minerali come calcio, ferro e magnesio ingeriti come sali e della vitamina B12. Diversi studi hanno esaminato se l'ipocloridria indotta dai PPIs possa provocare carenze di micronutrienti clinicamente rilevanti.

Calcio l'inibizione acida profonda può interferire con l'assorbimento del calcio. Tuttavia, l' uso di PPIs a lungo termine non sembra ridurre l'assorbimento dei sali di calcio idrosolubili e l'assorbimento del calcio dalla dieta [30].

Ferro L'assorbimento del ferro può essere ridotto nei pazienti con ipoacidità gastrica. Inoltre nei pazienti affetti da emocromatosi ereditaria l'uso di PPIs porta ad un ridotto assorbimento di ferro non eme con la dieta. Un ampio studio caso-controllo ha

riscontrato che l'uso di PPIs è associato a un aumento del rischio di carenza di ferro, ma l'entità della riduzione dell'assorbimento di ferro è molto probabilmente modesta nella maggior parte degli individui [30].

Vitamina B12 Per il rilascio della vitamina B12 dalle proteine alimentari e il suo legame con il fattore intrinseco e conseguente assorbimento a livello dell' ileo terminale è necessario un ambiente acido. Pertanto, è stato ipotizzato che l'ipocloridria indotta dai PPIs possa causare un ridotto assorbimento della vitamina B12 [14]. È stato dimostrato da uno studio che l'uso di IPP per più di due anni è significativamente associato a un aumento del rischio di carenza di vitamina B12 [31]. Tuttavia altri studi non hanno riportato gli stessi risultati [32, 33]. Allo stato attuale non sembrano esserci evidenze sufficienti per consigliare una misurazione di routine della concentrazione di Vit. B12 nel sangue nei pazienti che assumono PPIs a lungo termine [14].

Magnesio Casi di ipomagnesiemia in pazienti in trattamento con PPIs sono stati documentati già dal 2006. Il meccanismo dell' ipomagnesiemia negli utilizzatori di PPIs non è chiaro; verosimilmente si basa su un ridotto assorbimento intestinale [34]. Alcuni studi hanno riportato un aumento del rischio di ipomagnesemia legato all' assunzione di PPIs, [35, 36] soprattutto nei pazienti che hanno un diuretico in terapia [37]. Dato che sembra esserci un nesso tra uso di PPIs e ipomagnesemia, alcune linee guida suggeriscono di monitorare i pazienti, in particolare quelli che fanno uso concomitante di diuretici o che presentano disturbi da malassorbimento.

1.2.9 Rischio di neoplasie del tratto gastrointestinale

In uno studio condotto sui roditori è stata riscontrata un'associazione tra la terapia a lungo termine con PPIs e lo sviluppo di tumori neuroendocrini (NET) gastrici con concomitante ipergastrinemia [34]. Viene dunque attribuito ai PPIs il potenziale di aumentare il rischio di tumori maligni gastrointestinali facilitando la colonizzazione da parte dell'Helicobacter pylori e causando ipergastrinemia. Gli studi sull'uomo non hanno confermato un'associazione tra l' uso di PPIs e i tumori dello stomaco o i NET gastrici [8].

1.2.10 Problemi epatici

Due meta-analisi hanno riscontrato una correlazione tra l' uso di PPIs e il rischio di sviluppare l'encefalopatia epatica e la peritonite batterica spontanea nei pazienti affetti da cirrosi, influenzando inoltre la gravità dell'encefalopatia. La sovracrescita batterica intestinale (SIBO) viene proposta come fattore di rischio significativo nella patogenesi di questi disturbi. L'aumento della permeabilità intestinale nei pazienti cirrotici predispone al passaggio dei batteri nel liquido ascitico con conseguente aumentato rischio di peritonite [30, 38].

1.2.11 Interazioni

Tra i PPIs omeprazolo e pantoprazolo sodico sono i farmaci con i profili di interazione più studiati. Diversi studi hanno dimostrato un notevole potenziale di interazioni

farmacologiche dell'omeprazolo, a causa della sua elevata affinità per il CYP2C19 e moderata affinità per il CYP3A4. Il pantoprazolo invece sembra avere un numero minore di interazioni con altri farmaci come anche il lansoprazolo e il rabeprazolo, sebbene i loro profili di interazione siano stati studiati meno approfonditamente. La possibilità di interazioni farmacologiche deve essere presa in considerazione in particolar modo nei pazienti anziani con polifarmacoterapia e nei pazienti che assumono farmaci con range terapeutico ristretto (es. Digossina) [39]. I meccanismi di interazione principali sono dovuti all'aumento del pH gastrico che influisce su medicinali con farmacocinetica di assorbimento pH dipendente (es. Ketoconazolo, Atazanavir) oppure attraverso interazioni con il sistema dei citocromi P450 che influenzano il metabolismo dei farmaci (es. Warfarin, Diazepam). Una delle possibili interazioni più discussa è quella tra PPIs e Clopidogrel. Questa interazione sembra essere mediata dal CYP2C19. Recenti studi hanno suggerito una diminuzione di efficacia del Clopidogrel se somministrato in concomitanza con i PPIs [39]. Secondo alcuni studi tale effetto sarebbe presente nei pazienti in terapia con omeprazolo ma non con pantoprazolo [40]. Poiché la riduzione del rischio di sanguinamento indotta dai PPIs è chiaramente superiore al possibile rischio cardiovascolare avverso nei pazienti con un elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale, la combinazione di clopidogrel e PPIs è raccomandata nel documento di consenso degli esperti ACC/ACG/AHA 2010 e dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia 2017. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per meglio valutare la sicurezza di questa associazione [41].

	Omeprazolo	Esomeprazolo	Pantoprazolo	Lansoprazolo	Rabeprazolo
Atazanavir/Ritonavir	↓	↓	↓	↓	↓
Carbamazepina	↑	↑	No	?	?
Clopidogrel	↓	?	No	?	?
Diazepam	↑	↑	No	?	?
Digossina	↑ 10%	↑	No	↑	?
Fenitoina	↑	↑	No	?	?
Warfarin	↑	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare	No	No
Ketoconazolo, Itraconazolo	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento
Methotrexate	↑	↑	considerare sospensione se terapia con MTX a alti dosaggi	?	considerare sospensione se terapia con MTX a alti dosaggi
Tacrolimus	↑	↑		↑	?

↓ riduzione del livello plasmatico
↑ aumento del livello plasmatico
? -> dati non riportati nelle schede tecniche AIFA

Figura 1.8: Principali interazioni farmacologiche dei PPIs come da schede tecniche AIFA [42, 43, 44, 45, 46].

1.3 Indicazioni

I PPIs sono tra i farmaci più prescritti a livello nazionale, particolarmente nella popolazione anziana. Il rischio di potenziali effetti collaterali scarsamente dimostrati riguardo l'uso di PPIs a lungo termine non deve essere un motivo per non somministrare questi farmaci a pazienti che presentano un'adeguata indicazione all'assunzione, deve però far valutare criticamente l' indicazione al momento della prescrizione [14].

Le note AIFA

Le Note AIFA rappresentano in Italia lo strumento regolatorio che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Esse vengono elaborate ed aggiornate in un'ottica di sanità pubblica, per orientare le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso sulla base delle evidenze presenti in letteratura. Attualmente le Note sono 39, rispetto alle originali 59 del 1993. Le note che regolano la prescrizione dei farmaci gastroprotettori sono la Nota 1 e la Nota 48 [47, 48, 49].

Nota 01

Farmaco in nota: pantoprazolo, omeprazolo, misoprostolo, lansoprazolo, esomeprazolo

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 cortisonic
  - età avanzata.

* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.

Nota 48

Farmaco in nota: Roxatidina, Ranitidina, Rabeprazolo, Pantoprazolo, Omeprazolo, Nizatidina, Lansoprazolo, Famotidina, Esomeprazolo, Cimetidina

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 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 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)*

Trattamento di ulcera duodenale e gastrica

L' infezione da H. pylori è la causa più comune di ulcera peptica (PU) seguita dall' uso di aspirina o FANS. Questi fattori sono responsabili di circa il 90% delle ulcere. I pazienti con ulcere H. pylori e FANS/aspirina negative (idiopatiche) possono avere un decorso più grave che può richiedere una gestione a lungo termine con farmaci acido-soppressori. (50) Sebbene alcuni studi clinici indichino una terapia di mantenimento fino a 12 mesi, la durata ideale della terapia non è nota [50].

Emorragia gastrointestinale

L'emorragia gastrointestinale superiore è un'emergenza medica che comporta elevati costi sanitari e mortalità. L' emostasi endoscopica rappresenta il trattamento di scelta. Sebbene la terapia endoscopica sia in grado di raggiungere l'emostasi nella maggior parte dei pazienti, il sanguinamento ricorrente non è raro. Diverse meta-analisi hanno dimostrato che il trattamento adiuvante con un PPI dopo la terapia emostatica endoscopica riduce il rischio di risanguinamento. L'esomeprazolo tra i PPIs è il farmaco più efficace nell'aumentare il pH intragastrico [51].

Infezione da H.pylori

I PPIs sono uno dei componenti fondamentali nella terapia di eradicazione di H.pylori. Vari studi hanno infatti dimostrato che l' aggiunta di un gastroprotettore ad uno schema terapeutico costituito da due antibiotici consente di ottenere elevati tassi di eradicazione, riduce l'impatto della resistenza primaria e può diminuire il rischio di resistenza secondaria rispetto ai regimi contenenti solo gli antibiotici [52, 53]. Inoltre il tasso

medio di guarigione è maggiore con l' assunzione di PPIs somministrati a dose piena due volte al giorno, rispetto alla dose standard [54]. La durata ottimale della terapia di eradicazione varia, a seconda delle raccomandazioni, da 7 a 14 giorni; l'aumento della durata della triplice terapia aumenta i tassi di eradicazione dell' H. pylori. La durata ottimale della terapia per la PCA (PPI + Claritromicina + Amoxicillina) e la PAN (PPI + Amoxicillina + Metronidazolo) è di almeno 14 giorni [55]. Il tasso di eradicazione può dipendere inoltre anche dal polimorfismo genetico del CYP2C19 ed il conseguente metabolismo dei singoli PPIs. La letteratura riporta in generale un maggiore successo di eradicazione con omeprazolo e lansoprazolo nei poor metabolizer (PM), non sono state rilevate invece differenze con l' uso di rabeprazolo o esomeprazolo [56]. Questo verosimilmente perché essendo l'esomeprazolo un potente inibitore del CYP2C19, inibisce il proprio metabolismo, rendendo tutti i pazienti dei metabolizzatori lenti con conseguente soppressione acida più consistente. Il rabeprazolo invece è poco dipendente dal CYP2C19, di conseguenza, il suo effetto antisecretorio è quasi completamente indipendente dal polimorfismo genetico [51].

Trattamento e prevenzione di ulcere indotte da FANS/aspirina

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono indubbiamente farmaci importanti nel trattamento dell'artrite e di altri disturbi muscoloscheletrici, nonché come analgesici. Il loro uso non è però esente da complicazioni quali problemi renali, cardiaci e un elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale. Tra i fattori di rischio per emorragie del tratto digestivo superiore troviamo: età > 65 anni, storia di pregressa emorragia gastrointestinale o ulcera complicata, uso di FANS ad alto dosaggio, concomitante assunzione di cortisonici, anticoagulanti, antiaggreganti e SSRIs. Il rischio di effetti avversi gastrointestinali è presente sin dalla prima assunzione del farmaco, va quindi presa in considerazione una terapia profilattica a prescindere dalla durata del trattamento soprattutto in pazienti con uno o più fattori di rischio [51, 57]. I farmaci inibitori selettivi delle COX-2 presentano un migliore profilo di rischio per quanto riguarda gli effetti avversi gastrointestinali con una riduzione dei sanguinamenti gastrointestinali superiori del 50% [58]. Una recente meta-analisi ha rilevato che la combinazione di inibitori selettivi della COX-2 più PPIs fornisce la migliore protezione gastrointestinale, seguita dagli inibitori selettivi della COX-2 e, al terzo posto, dai FANS non selettivi più PPIs [59]. I FANS possono causare danni anche a livello intestinale; la somministrazione di PPIs non previene questo tipo di danno, ma potrebbe anzi aggravarlo probabilmente inducendo una disbiosi a livello intestinale. Anche il sanguinamento gastrointestinale inferiore associato ai FANS non si può prevenire mediante la somministrazione di gastroprotettori [51].

Uso concomitante di steroidi

Contrariamente ai FANS i corticosteroidi non causano danni alla mucosa gastroduodenale, ma possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali se associati all'uso di FANS. Possono inoltre rallentare la guarigione delle ulcere. Pertanto, a meno che i pazienti in terapia con corticosteroidi non abbiano un'ulcera peptica/duodenale o stiano assumendo FANS, la gastroprotezione mediante PPI non è indicata di routine [51].

Uso concomitante di anticoagulanti o antiaggreganti

Sia l'uso di ASA a basso dosaggio che di clopidogrel è associato a un aumento del rischio sanguinamento gastrointestinale. L'uso concomitante di ASA a basso dosaggio con clopidogrel o altri farmaci gastrolesivi come FANS e cortisonici è associato a un aumento del rischio di sanguinamento maggiore rispetto alla monoterapia [60]. Pertanto viene consigliata una terapia gastroprotettiva con PPIs in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale in corso di terapia antiaggregante. I farmaci anticoagulanti, sia gli antagonisti della vitamina K che i nuovi anticoagulanti orali, invece non causano di per sé lesioni della mucosa gastroduodenale, possono tuttavia facilitare il sanguinamento di ulcere preesistenti. Non viene pertanto consigliata la gastroprotezione se non in caso di concomitante terapia antiaggregante piastrinica o uso di FANS [51].

Sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)

La sindrome di Zollinger-Ellison è una patologia rara caratterizzata da una grave malattia peptica da ipergastrinemia secondaria a gastrinoma. La ZES può essere sporadica (75%), o associata a neoplasia endocrina multipla 1 (MEN1) [61]. La terapia prevede la resezione chirurgica del tumore e il controllo dell' ipersecrezione acida tramite PPIs [62]. Se l'asportazione del tumore non è possibile, la terapia antisecretoria deve essere continuata a tempo indeterminato. Anche nei pazienti che hanno subito una resezione curativa del gastrinoma l' uso a lungo termine di PPIs può essere necessario poiché può persistere uno stato di ipersecrezione acida [51].

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE, GERD)

La malattia da reflusso gastroesofageo è uno dei disturbi digestivi più comunemente diagnosticati ed è caratterizzata dal rigurgito di contenuto gastrico nell'esofago. Riguardo alla patogenesi della GERD sono stati identificati diversi possibili fattori: la dismotilità esofagea, l'alterazione del tono dello sfintere esofageo inferiore (LES), il rilassamento transitorio del LES e il ritardo dello svuotamento gastrico. Pirosi e rigurgito sono i sintomi tipici di questa malattia; può anche presentarsi in modo atipico con sintomi extra-esofagei come dolore toracico, erosioni dentali, tosse cronica, laringite o asma. Sulla base dell'aspetto endoscopico e istopatologico, la GERD viene classificata in tre diversi fenotipi: malattia da reflusso non erosiva (NERD), esofagite erosiva (EE) ed esofago di Barrett (BE) [63]. La terapia farmacologica della GERD si basa su modifiche dello stile di vita e sull'uso dei PPIs, poiché attualmente non esistono farmaci in grado di controllare le anomalie motorie esofagee. Una terapia di otto settimane con un PPI a dose standard in monosomministrazione ha portato alla guarigione dell'esofagite da reflusso in oltre l'80% dei pazienti; un tasso di guarigione maggiore può essere raggiunto raddoppiando la dose del gastroprotettore. L' esomeprazolo si è dimostrato il farmaco più efficace per il raggiungimento dell' obiettivo. La malattia da reflusso gastroesofageo è spesso recidivante. Sei mesi dopo l'interruzione del trattamento, la ricaduta sintomatica è frequente. Una terapia di mantenimento è spesso necessaria e 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).

La terapia di mantenimento continua è indicata nei pazienti con esofago di Barrett per prevenire una trasformazione neoplastica [51].

Posologia dei PPIs nella GERD

NERD: dose standard per 4-8 settimane
EE (A/B): dose standard per 8-12 settimane
EE (C/D): dose doppia per 8-12 settimane
Long term management: dose standard (o metà dose) continuativa, intermittente o on demand, a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente
Esofago di Barrett: terapia a lungo termine individualizzata
Dose standard: omeprazolo 20mg / pantoprazolo 40mg / lansoprazolo 30mg / rabeprazolo 20mg/ esomeprazolo 40mg (20 mg secondo le linee guida NICE che considera il dosaggio equivalente a 20 mg di omeprazolo) in un'unica somministrazione giornaliera [51, 64].

Profilassi dell' ulcera da stress (SUP)

I PPIs sono farmaci efficaci nella prevenzione dell' ulcera da stress. Il rischio di emorragia in terapia intensiva si riduce di circa il 60% nei pazienti che ricevono un trattamento profilattico. La profilassi di routine, tuttavia, non è giustificata dalle attuali evidenze. La SUP dovrebbe essere riservata ai pazienti con fattori di rischio multipli quali insufficienza respiratoria, coagulopatia, insufficienza renale o epatica acuta, sepsi, ipotensione, gravi lesioni alla testa o al midollo spinale, ustioni estese, interventi chirurgici maggiori e anamnesi di emorragia gastrointestinale [51].

Deprescrizione

La decisione di interrompere l'uso dei PPIs è complessa in quanto le conseguenze di un'interruzione inappropriata possono essere significative. Al contrario, l'uso incontrollato di PPIs in situazioni in cui le indicazioni sono assenti o poco chiare contribuisce in modo significativo ai costi della spesa sanitaria, e espone il paziente al rischio di effetti collaterali in assenza di benefici [65]. Secondo una linea guida Canadese la deprescrizione dei PPIs è consigliata negli adulti asintomatici che abbiano completato un minimo di 4 settimane di trattamento con PPIs per NERD o esofagite da lieve a moderata; non invece nei pazienti con esofago di Barrett, esofagite grave di grado C o D o una storia documentata di ulcere gastrointestinali sanguinanti [66]. Per aiutare nella scelta e guidare i medici nel processo di sospensione o riduzione dei farmaci esistono vari strumenti come algoritmi [67], risorse online [68] e applicazioni [69].

Capitolo 2

Analisi dati

2.1 Obiettivi

Il principale scopo dello studio è valutare l' appropriatezza prescrittiva dei PPIs nella Provincia di Bolzano secondo le note AIFA 1 e 48 e valutare l' uso corretto delle note sulle prescrizioni. L'obiettivo secondario è uno studio statistico sull' uso dei PPIs:

- Osservazione statistica sulle indicazioni terapeutiche per le quali vengono prescritti i PPIs
- Osservazione statistica sui principi attivi più prescritti, sia come molecola originale che come generico e la loro posologia
- Osservazione statistica sulle prescrizioni a seconda di fascia di età e sesso

2.2 Metodi

È stato effettuato uno studio descrittivo trasversale con setting negli ambulatori di medicina generale. La popolazione dello studio è costituita da un campione di pazienti che hanno effettuato un accesso nello studio dei medici di medicina generale durante il periodo di frequenza del tirocinio del CFSMG (corso di formazione in medicina generale); sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno effettuato un accesso nello studio del MMG il lunedì e il mercoledì. Sono state considerate tutte le prescrizioni di PPIs attive al momento dell' accesso, sia quelle per terapia continuativa che le prime prescrizioni. I dati sono stati raccolti tramite schede di documentazione e consultazione delle cartelle cliniche elettroniche dei medici di medicina generale. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età e presenza di PPI in terapia. Per i pazienti in terapia con PPIs sono stati raccolti ulteriori dati: preparato in terapia (principio attivo e/o nome commerciale della molecola prescritta), posologia del gastroprotettore, indicazione terapeutica per la quale è stata effettuata la prescrizione, presenza di eventuali ulteriori condizioni cliniche che potrebbero motivare la prescrizione di un PPI, nota applicata alla ricetta (1 o 48), appropriatezza prescrittiva secondo le indicazioni AIFA, correttezza della ricetta (concordanza della nota applicata con l' indicazione terapeutica). Per l' appropriatezza prescrittiva ci si riferisce alle note AIFA 1 e 48. Come "età avanzata" è stata considerata una età > 65 anni, in quanto questo gruppo di pazienti presenta un elevato rischio di sanguinamento associato a FANS [70]. Le indicazioni per le quali é stata effettuata la prescrizione sono state raggruppate come segue:

- GERD: malattia da reflusso gastroesofageo con o senza ernia iatale e/o esofagite da reflusso e/o esofago di Barrett
- gastrite e/o ulcera duodenale/peptica: gastrite/gastroduodenite e/o ulcera duodenale/peptica Helicobacter pylori negativa confermata tramite EGDS
- eradicazione di infezione da H.pylori: gastrite/gastroduodenite o ulcera duodenale/peptica Helicobacter pylori positiva confermata tramite EGDS
- FANS: uso di farmaci antinfiammatori p.o. o i.m.
- Cardio ASA: terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- terapia anticoagulante: terapia con coumadin, sintrom, eliquis, lixiana, xarelto, pradaxa
- terapia antiaggregante: terapia con clopidogrel o brilique, NON cardio ASA
- cortisone: terapia cortisonica p.o. o i.m.
- dispepsia funzionale: diagnosi dello specialista gastroenterologo
- indicazione non nota: casi in cui non è stato possibile risalire all' indicazione

Riguardo la correttezza della ricetta sono state considerate corrette le prescrizioni in cui la nota AIFA applicata corrisponde all' indicazione terapeutica per la prescrizione. Viene considerata ad esempio non corretta una prescrizione per GERD (indicazione terapeutica corretta) che riporta la nota 1. Sono state considerate anche le prescrizioni non a carico SSN. Per queste prescrizioni la ricetta é stata considerata corretta quando, non essendo soddisfatti i requisiti delle note AIFA, i farmaci non sono stati prescritti a carico del servizio sanitario; non corretta invece quando, pur sussistendo una indicazione terapeutica riconosciuta dalle note AIFA, la prescrizione è risultata a carico del paziente.

2.3 Risultati

La popolazione dello studio comprende 636 pazienti che hanno effettuato un accesso all'ambulatorio del medico di medicina generale in giorni casuali. Come si evince dal grafico in figura 2.1 la popolazione dello studio non è del tutto sovrapponibile alla popolazione generale della provincia di Bolzano [71]. Nel campione analizzato la popolazione anziana (> 65 anni) risulta infatti sovrarappresentata e non sono presenti dati per la fascia < 14 che risulta di competenza pediatrica.

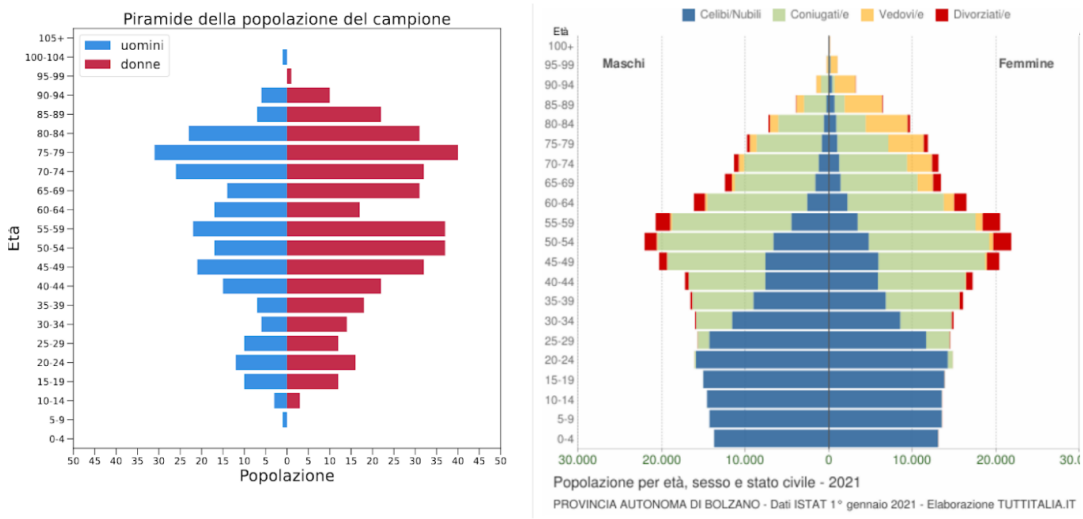

Figura 2.1: Piramide della popolazione di studio a confronto con piramide della popolazione P.A. di Bolzano [71].

La prevalenza d'uso generale dei PPIs nella popolazione di studio, mostrata in figura 2.2 per genere, è del 27, 6%, non vi sono grosse differenze tra uomini (28, 5%) e donne (27%), mentre il consumo di PPIs, in linea con i dati nazionali, aumenta con l' età. L' età media degli utilizzatori è 69,2 anni.

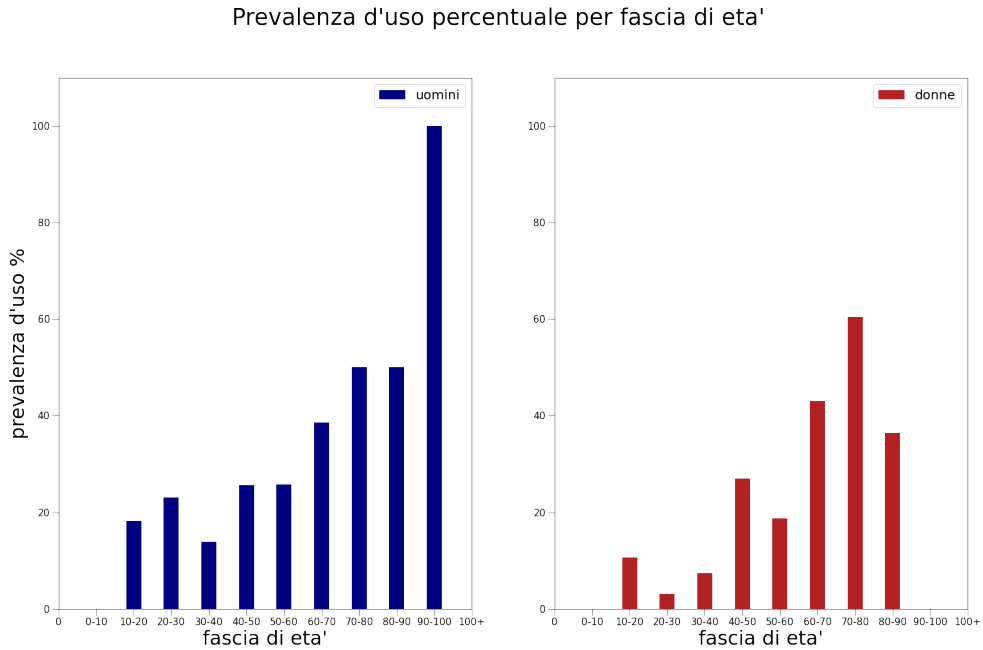

Figura 2.2: Prevalenza d'uso per fascia di età

Sono state analizzate 175 prescrizioni di PPIs. Di queste solo il 69, 7% è risultata appropriata secondo i criteri delle note AIFA. Per quanto riguarda la correttezza delle ricette, nel 64% dei casi le prescrizioni sono state compilate in maniera corretta, utilizzando la nota AIFA adeguata o non prescrivendo a carico SSN se le note AIFA non erano applicabili. La nota più utilizzata é stata la nota 48 nel 48, 6% delle prescrizioni, seguita dalla nota 1 nel 42%; il 9% delle prescrizioni invece è risultata a spese del

cittadino. La nota applicata in maniera più virtuosa è stata la nota 48 sia in termini di appropriatezza prescrittiva (78%) che di correttezza della ricetta (71%).

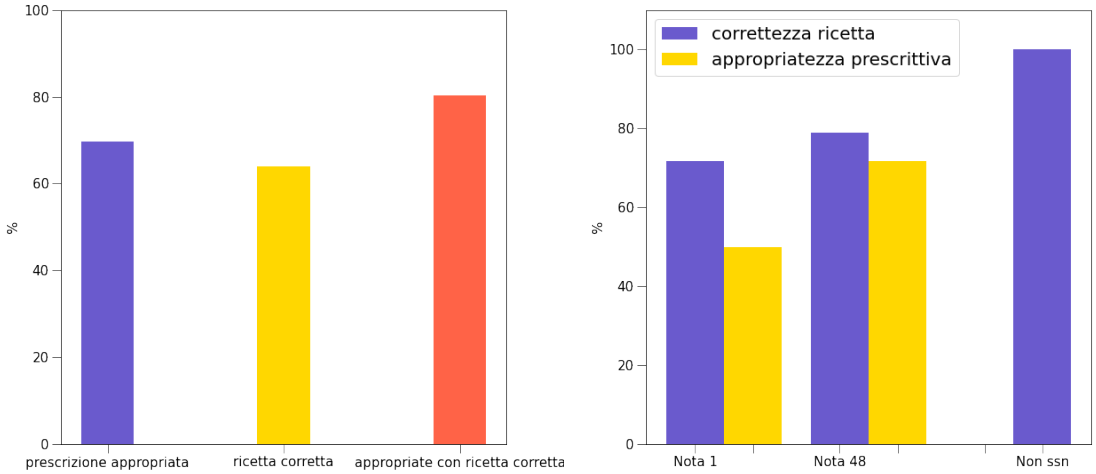

Figura 2.3: Appropriatezza prescrittiva e correttezza ricetta

Tra le indicazioni alla prescrizione di un gastroprotettore (appropriate e non), come mostrato in figura 2.4, la più frequente è risultata la malattia da reflusso gastroesofageo (36, 6%), seguita dall'uso concomitante di FANS (17, 7%), la terapia cronica con cardio ASA (17, 1%), la gastrite e/o ulcera duodenale/peptica (8, 0%), la terapia anticoagulante (8, 0%), la terapia cortisonica (2, 9%), la terapia eradicante di H.pylori (1, 1%) e la dispepsia funzionale (un paziente, 0, 6%) Il 30% dei pazienti presentava più di una indicazione per l'utilizzo di un gastroprotettore. Nel 6, 9% dei casi non è stato possibile identificare un motivo di assunzione del PPI.

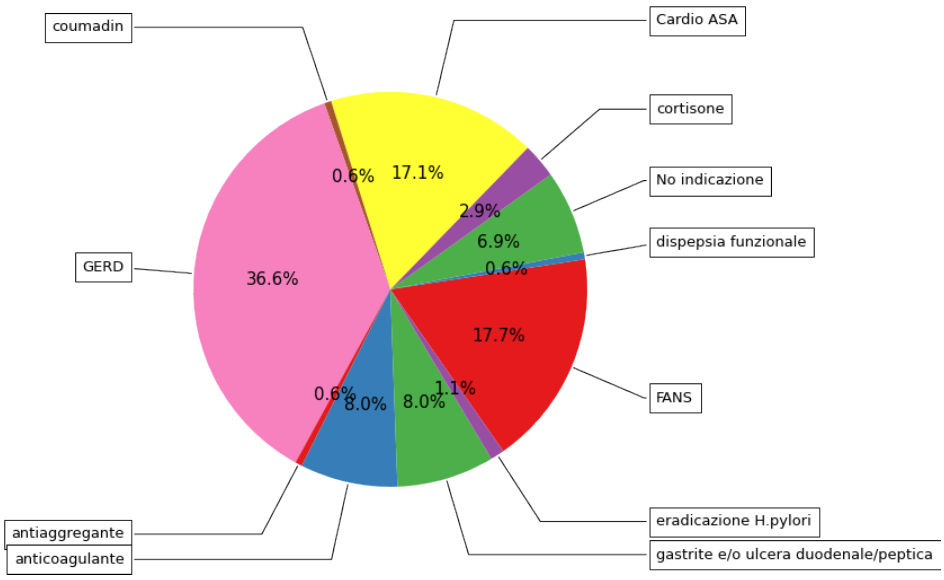

Figura 2.4: Indicazioni alla prescrizione di PPI.

Tra le indicazioni appropriate (69, 7% delle prescrizioni), come mostrato in figura 2.5, la più frequente è risultata la GERD (51, 6%), seguita dalla terapia cronica con

cardio ASA (24, 6%), terapia concomitante con FANS (11, 5%), gastrite e/o ulcera (10, 7%) e la terapia di eradicazione di H.pylori (1, 6%).

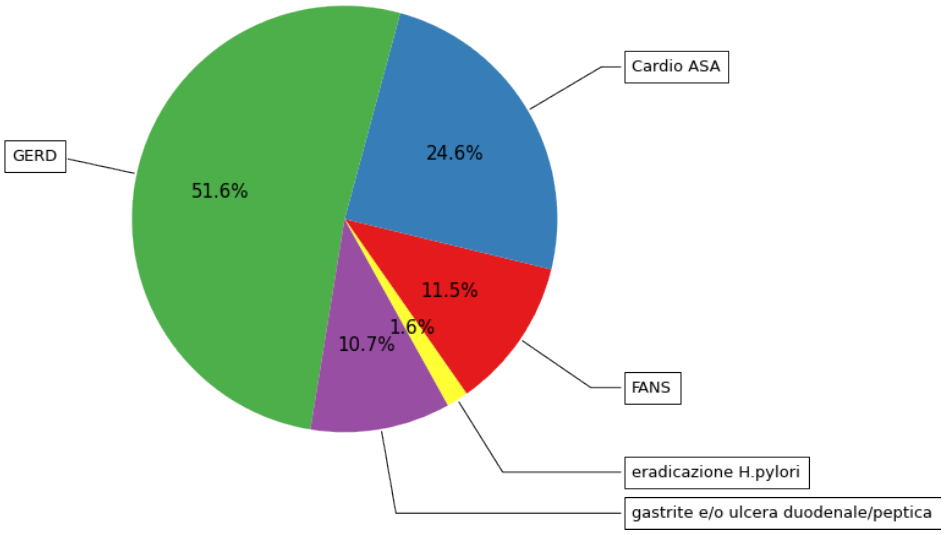

Figura 2.5: Indicazioni appropriate alla prescrizione di PPIs

Tra le indicazioni inappropriate (30, 3%), come mostrato in figura 2.6, la più frequente è stata l'uso concomitante di FANS in persone giovani e senza rischio di sanguinamento (33, 3%), seguita dalla sola terapia anticoagulante (27, 5%) e sola terapia cortisonica (9, 8%). Nel 23, 5% non è stato possibile risalire all'indicazione.

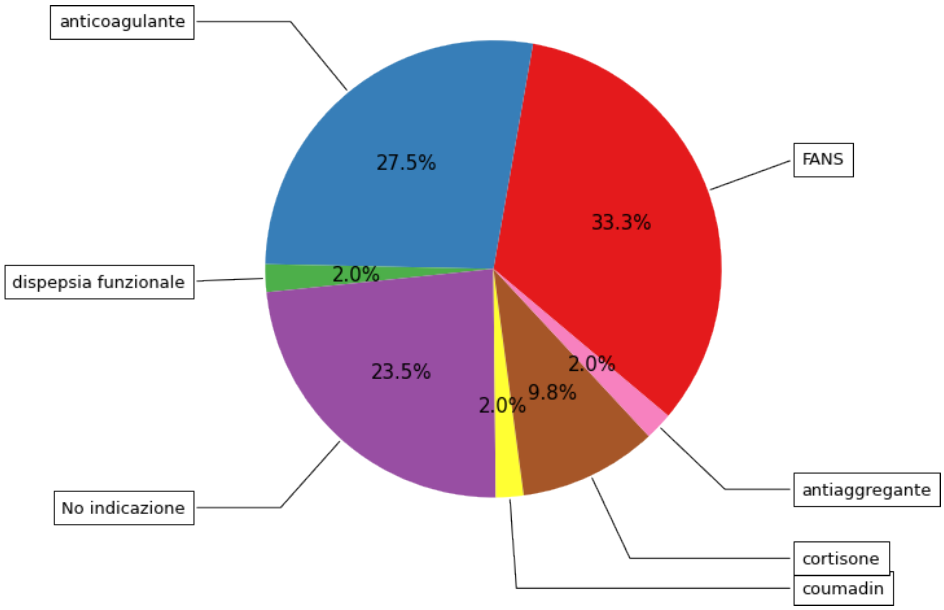

Figura 2.6: Indicazioni inappropriate alla terapia con PPIs.

Delle ricette sono state analizzate le molecole prescritte sia come generico che come preparato di marca, come mostrato in figura 2.7. Nel 75, 4% dei casi è stato prescritto un generico, nel 24.6% un preparato di marca. Tra i principi attivi (generico e originale) il più prescritto è stato il pantoprazolo (61, 1%) seguito da esomeprazolo (24, 6%), omeprazolo (9, 7%), lansoprazolo (2, 9%) e rabeprazolo (1, 7%). La distribuzione delle prescrizioni dei farmaci generici rispecchia quella generale dei principi attivi. Mentre

tra i preparati di marca il più prescritto è risultato il pantorc (33, 3%), seguito da lucen (28, 6%) e nexium (23, 8%), in percentuale molto minore si trovano peptazol, antra omeprazen e esopral.

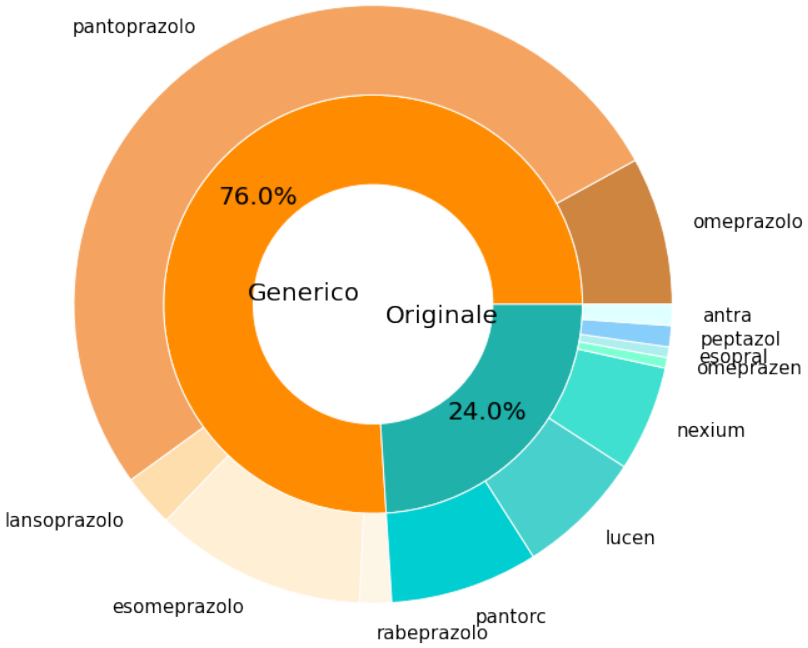

Figura 2.7: Prescrizione di preparati generici e originali

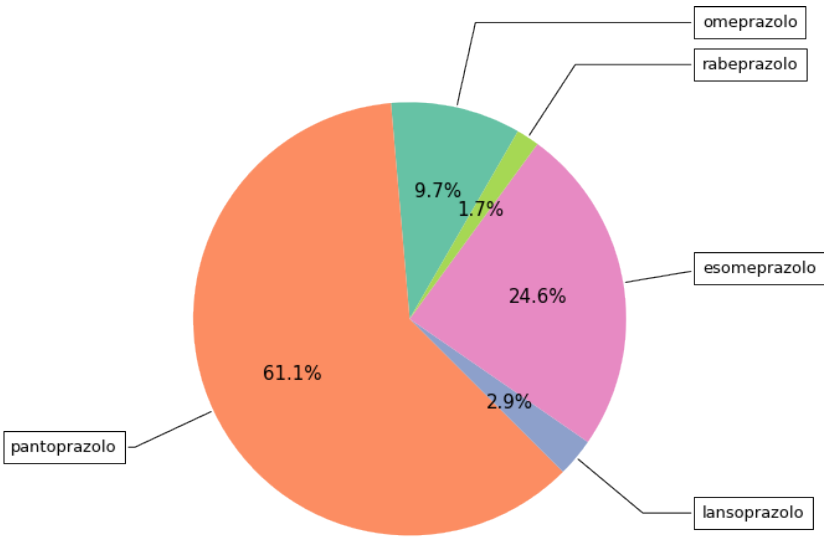

Figura 2.8: Prescrizioni totali per principio attivo.

La posologia dei farmaci è risultata eterogenea in tutti i gruppi. Circa metà dei pazienti in terapia con pantoprazolo assume il dosaggio standard (40 mg/die) e metà il dosaggio ridotto (20 mg/die). Anche per l'esomeprazolo si rileva il dosaggio da 40 mg/die e 20 mg/die in circa il 50% dei pazienti. Secondo le linee guida NICE, che si discostano in parte dalle schede tecniche, il dosaggio da 20 mg di esomeprazolo

è da considerarsi il dosaggio standard in quanto ha dimostrato una equivalenza all' omeprazolo 20 mg [65]. I restanti preparati sono stati prescritti in dosaggio standard: l'omeprazolo nel dosaggio 20 mg/die e il lansoprazolo 30 mg/die e il rabeprazolo 20 mg/die.

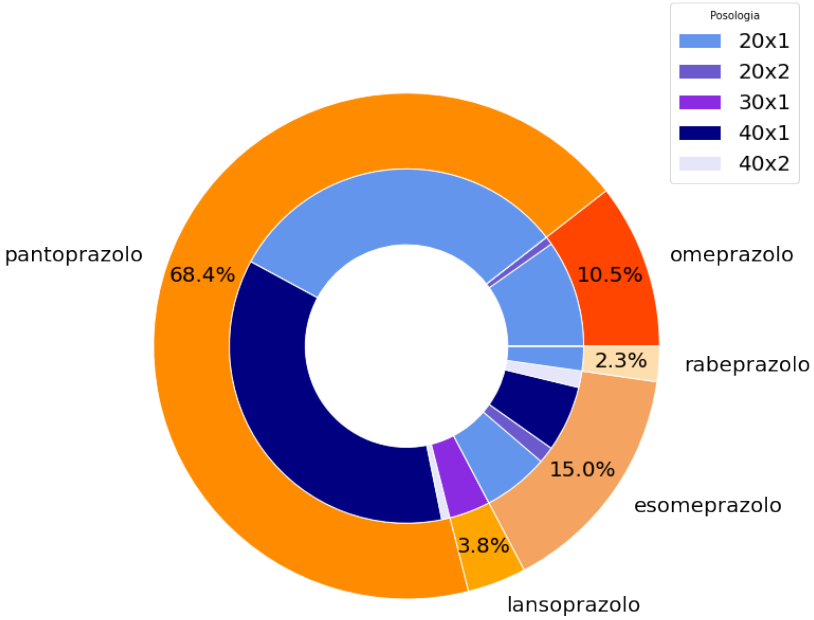

Figura 2.9: Posologia farmaci generici.

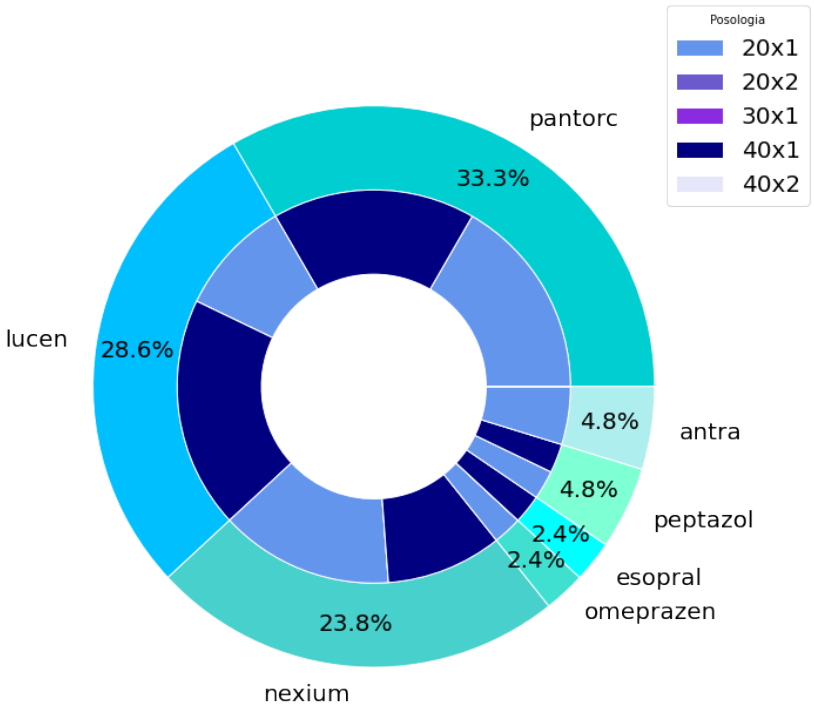

Figura 2.10: Posologia farmaci originali.

2.4 Discussione

La prevalenza d' uso dei PPIs nella popolazione di studio ($27,6\%$) differisce da quella nella popolazione generale dei dati AIFA ($9,3\%$). Ciò è verosimilmente attribuibile ad un bias di selezione dei soggetti dello studio. Come già evidenziato nella figura 2.1. la popolazione dello studio non è sovrapponibile a quella generale in quanto non comprende ad es. la fascia < 14 anni, mentre la fascia > 65 anni risulta sovrarappresentata. Inoltre i pazienti che ricercano l'attenzione del proprio medico di medicina generale hanno una probabilità più elevata di ricevere una prescrizione farmaceutica e si tratta in media di pazienti anziani con comorbidità e polifarmacoterapia.

Indicazioni

Risulta difficile confrontare le indicazioni prescrittive con altri studi per la differente selezione di pazienti e raggruppamento delle diagnosi. Se confrontati con i dati sulle prescrizioni AIFA a livello nazionale, che prendono però in considerazione antiacidi/antisecretori/gasroprotettori (vedi figura 1.7), si riscontrano delle similitudini; in entrambi gli studi circa il 40% delle prescrizioni si può ricondurre alla GERD e l' 1% all' eradicazione di H.pylori. L'uso di PPIs concomitantemente all' uso di FANS risulta apparentemente maggiore a Bolzano ($17,7\%$) rispetto al 10% a livello nazionale ("trattamenti assunti per dolore"). L'uso di "terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per disturbi cardiometabolici" risulta a livello nazionale del 21%, a livello locale risulta il $17,1\%$ di prescrizioni per uso di concomitante di cardio ASA e $8,0\%$ per terapia anticoagulante. Il 30% dei pazienti presentava più di due indicazioni per la prescrizione di un gastroprotettore, ad esempio uso di cardio ASA + età avanzata + uso di FANS o cortisonici, uso di FANS + età avanzata + terapia anticoagulante oppure uso di cardio ASA + età avanzata + GERD. Nelle prescrizioni non a carico SSN la quasi totalità delle indicazioni prescrittive è stata l'uso concomitante di FANS in pazienti < 65 anni e senza fattori di rischio per sanguinamento che risulta inappropriata.

Appropriatezza prescrittiva e correttezza delle ricette

Uno studio del 2017 [5] condotto in Italia che si avvicina al presente studio per setting (medicina generale) e design (appropriatezza prescrittiva secondo le note AIFA) ha evidenziato che la rimborsabilità dei farmaci secondo i criteri AIFA era applicabile circa al 70% delle prescrizioni. Il presente studio, pur con le limitazioni del caso dovute al campione esiguo analizzato, ha evidenziato un risultato analogo, il $30,3\%$ delle prescrizioni di PPIs prese in considerazione non rispettano i criteri delle note AIFA. La correttezza delle ricette è importante sia in ottica di salute che di spesa pubblica. Innanzitutto l'applicazione della nota corretta rappresenta uno strumento di controllo sulla correttezza dell' indicazione, in secondo luogo i PPIs incidono significativamente sulla spesa sanitaria ed è quindi importante rispettare i criteri per la rimborsabilità dei farmaci. Nel 36% dei casi la ricetta non è stata compilata in maniera corretta, con la maggiore percentuale di errore (50%) sull'uso della nota 1 utilizzata spesso per prescrizioni legate alla GERD.

Principi attivi

La distribuzione dei principi attivi secondo l'ordine di prescrizione rilevata in questo studio corrisponde, ad eccezione della posizione di omeprazolo e lansoprazolo, con i dati AIFA relativi alla P.A. di Bolzano. Si evidenzia in questo contesto una differenza rispetto alla media italiana in cui al secondo posto si trova il lansoprazolo, mentre in alto adige il secondo preparato più utilizzato è l'esomeprazolo.

La posologia dei farmaci risulta eterogenea nei vari principi attivi, in media circa la metà delle prescrizioni è per il dosaggio standard e la restante per il dosaggio ridotto se si considera 40 mg/die il dosaggio standard dell'esomeprazolo.

Rango	Studio	Dati AIFA P.A Bolzano	Dati AIFA Italia
1	*pantoprazolo*	*pantoprazolo*	*pantoprazolo*
2	*esomeprazolo*	*esomeprazolo*	*lansoprazolo*
3	*omeprazolo*	*lansoprazolo*	*omeprazolo*
4	*lansoprazolo*	*omeprazolo*	*esomeprazolo*
5	*rabeprazolo*	*rabeprazolo*	*rabeprazolo*

Tabella 2.1: Ordine di prescrizione dei principi attivi a confronto.

2.5 Conclusioni

I PPIs sono tra i farmaci più prescritti a livello nazionale e rappresentano un importante capitolo di spesa farmaceutica, con una spesa a livello nazionale per il pantoprazolo pari a 253,8 milioni di euro. Questa classe farmaceutica ha significativamente migliorato la terapia delle patologie acido correlate e la prevenzione di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore. Sono farmaci generalmente ben tollerati ma non esenti da interazioni farmacologiche e potenziali effetti avversi a lungo termine come infezioni respiratorie ed intestinali, alterato assorbimento delle sostanze nutritive, aumentato rischio di fratture e malattie renali. Il rischio di questi potenziali effetti indesiderati non deve dissuadere dalla prescrizione, ove indicata, ma portare a valutare correttamente l' indicazione all'inizio della terapia e rivalutarla periodicamente nei pazienti in terapia continuativa. Per aiutare i medici a valutare l' appropriatezza di una terapia con PPI in Italia sono state sviluppate le note 1 e 48. Vari studi a livello nazionale e internazionale in setting ospedaliero e ambulatoriale hanno messo in evidenza una percentuale di prescrizioni inappropriate tra il 25% e il 70% [2, 3, 4, 5]. Il presente studio ha valutato l' appropriatezza prescrittiva dei PPIs nel setting della medicina generale secondo i criteri delle note 1 e 48. Nonostante in P.A. di Bolzano, secondo i dati OsMed, la prevalenza d' uso dei PPIs sia tre le più basse in Italia, il $30,3\%$ delle prescrizioni analizzate è risultato inappropriato; inoltre le stesse note AIFA sono state usate in maniera non corretta nel 36% delle prescrizioni. Ulteriori dati raccolti durante lo studio hanno fornito informazioni sulle abitudini prescrittive dei MMG. I medici tendono a prescrivere più generici che molecole di marca (76% vs 24%). Il farmaco più prescritto è il pantoprazolo (61%) che è anche la molecola meno gravata da interazioni all'interno della classe terapeutica, segue l' esomeprazolo ($24,6\%$) che è il farmaco più

efficace nell'inibizione della secrezione acida. Tra le indicazioni per la prescrizione del gastroprotettore la più frequente è la GERD seguita dall' uso concomitante di FANS, terapia cronica con cardio ASA e gastrite e/o ulcera duodenale/peptica; nel $6,9\%$ dei casi non è stato possibile determinare l'indicazione prescrittiva. Nel 30% dei casi, soprattutto nei pazienti anziani, invece, è presente più di una indicazione per l'uso di un gastroprotettore. La sola terapia con FANS in pazienti giovani e senza fattori di rischio di sanguinamento $(33,3\%)$ e la sola terapia anticoagulante $(27,5\%)$ sono le principali cause di prescrizione inappropriata. Recenti studi hanno dimostrato che per circa il 30% dei pazienti in terapia a continuativa con PPIs sia possibile interrompere la terapia e che fino all'80% sia in grado di ridurre la dose di mantenimento [6] In conclusione i PPIs sono un' importante classe di farmaci gravata però in alcuni casi da sovraprescrizione e non esente da potenziali effetti collaterali. Alla luce delle recenti evidenze sul successo della deprescrizione, sui possibili effetti collaterali associati all' uso continuativo dei PPIs e degli elevati costi che questi farmaci rappresentano per il servizio sanitario nazionale, si rende necessario valutare criticamente l'indicazione alla terapia con i gastroprotettori e la possibilità di sospendere o ridurre il dosaggio di questi farmaci.

Bibliografia e sitografia

[1] Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. l'uso dei farmaci in italia. rapporto nazionale anno 2020, roma. 2021.

[2] Ian Forgacs and Aathavan Loganayagam. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336:2–3, 02 2008. doi: 10.1136/bmj.39406.449456.BE.

[3] Bleasel MD Naunton M, Peterson GM. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.*, pages 2000;25(5):333–340. doi: doi:10.1046/j.1365-2710.2000.00312.x.

[4] Susanna Wallerstedt, Johan Fastbom, Johannes Linke, and Sigurd Vitols. Long-term use of proton pump inhibitors and prevalence of disease- and drug-related reasons for gastroprotection-a cross-sectional population-based study: Use of proton pump inhibitors and underlying reasons. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26, 11 2016. doi: 10.1002/pds.4135.

[5] Cesare Tosetti and Ilaria Nanni. Use of proton pump inhibitors in general practice. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8:180, 08 2017. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.180.

[6] Holmfridur Helgadottir and Einar Bjornsson. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. *International journal of molecular sciences*, 20, 11 2019. doi: 10.3390/ijms20215469.

[7] Chang R Walker PC Heidelbaugh JJ, Kim AH. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(4):219–232, Jul 2012. doi: 10.1177/1756283X12437358.

[8] Daniel E. Freedberg, Lawrence S. Kim, and Yu-Xiao Yang. 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(4):706–715, 2017. ISSN 0016-5085. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031. URL `https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508517300914`.

[9] Loftus CG Nehra V. Nehra AK, Alexander JA. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clinic proceedings*, 93,2:240–246, Feb 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.

[10] Rapporto Federfarma 2021. La spesa farmaceutica nel 2021. analisi dell'andamento della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale. 05 2022.

[11] Hongli Luo, Qingze Fan, Shunlin Xiao, and Kun Chen. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Services Research*, 18, 07 2018. doi: 10.1186/s12913-018-3358-5.

[12] De Oliveira D. Valera R. Plitt A. E. Lutgen S. Yibirin, M. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus*, 13(1), Jan 2021. doi: 10.7759/cureus.12759.

[13] Scheda tecnica AIFA. Pantoprazolo sandoz 20 mg. 03 2018. URL `https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001392_038139_RCP.pdf&sys=m0b1l3`.

[14] Peter Fentz Haastrup, Wade Thompson, Jens Søndergaard, and Dorte Ejg Jarbøl. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 123(2):114–121, 2018. doi: https://doi.org/10.1111/bcpt.13023. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcpt.13023`.

[15] Hung N. Slatter T. Schollum J. B. Kitching A. R. Walker R. J. Berney-Meyer, L. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible th1-th17-mediated injury?. *Nephrology (Carlton)*, 19(6):359–365, Jun 2014. doi: 10.1111/nep.12226.

[16] Surapon Nochaiwong, Chidchanok Ruengorn, Ratanaporn Awiphan, Kiatkriangkrai Koyratkoson, Chayutthaphong Chaisai, Kajohnsak Noppakun, Wilaiwan Chongruksut, and Kednapa Thavorn. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(2):331–342, 02 2017. ISSN 0931-0509. doi: 10.1093/ndt/gfw470. URL `https://doi.org/10.1093/ndt/gfw470`.

[17] Nahuai Badiola, Victor Alcalde, Albert Pujol, Lisa-Marie Münter, Gerd Multhaup, Alberto Lleó, Mireia Coma, Montserrat Soler-López, and Patrick Aloy. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLOS ONE*, 8(3):1–8, 03 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0058837. URL `https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837`.

[18] Shelly L. Gray, Rod L. Walker, Sascha Dublin, Onchee Yu, Erin J. Aiello Bowles, Melissa L. Anderson, Paul K. Crane, and Eric B. Larson. Proton pump inhibitor use and dementia risk: Prospective population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(2):247–253, 2018. doi: https://doi.org/10.1111/jgs.15073. URL `https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15073`.

[19] Tiihonen M Tanskanen A Tiihonen J Hartikainen S. Taipale H, Tolppanen AM. No association between proton pump inhibitor use and risk of alzheimer's disease. *The American journal of gastroenterology*, 112(12):1802–1808, 2017. doi: 10.1038/ajg.2017.196.

[20] Kanis J. Johnell O. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*, 16 Suppl 2:S3–S7, 2005. doi: 10.1038/ajg.2017.196.

[21] B Zhou, Y Huang, H Li, W Sun, and J Liu. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(1):339—347, January 2016. ISSN 0937-941X. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x. URL `https://doi.org/10.1007/s00198-015-3365-x`.

[22] Sara Aleraij, Sultan Alhowti, Mazen Ferwana, and Imad Abdulmajeed. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bone Reports*, 13:100732, 12 2020. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100732.

[23] Marcello Maggio, Fulvio Lauretani, Gian Paolo Ceda, Francesca De Vita, Giuliana Bondi, Andrea Corsonello, Chiara Cattabiani, Fabrizia Lattanzio, Carmelinda Ruggiero, Antonio Nouvenne, Tiziana Meschi, Stefania Bandinelli, and Luigi Ferrucci. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*, 57(2):437–442, December 2013. ISSN 8756-3282. doi: 10.1016/j.bone.2013.09.014.

[24] Laura E Targownik, Andrew L Goertzen, Yunhua Luo, and William D Leslie. Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *The American journal of gastroenterology*, 112(1): 95—101, January 2017. ISSN 0002-9270. doi: 10.1038/ajg.2016.481. URL `https://doi.org/10.1038/ajg.2016.481`.

[25] Chan WW. Lo WK. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 11(5):483–490, May 2013. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011.

[26] Dupont HL Bavishi C. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.*, 34(11-12): 1269–1281, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x.

[27] Paik JJ Ugarte-Gil C Drummond MB Crowell TA Lambert AA, Lam JO. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(6):e0128004, Jun 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0128004.

[28] L. Estborn and S. Joelson. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(5):607–613, 2015. doi: https://doi.org/10.1111/apt.13304. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.13304`.

[29] Kristian Filion, Dan Château, Laura Targownik, Andrea Gershon, Madeleine Durand, Hala Tamim, Gary Teare, Pietro Ravani, Pierre Ernst, Colin Dormuth, Samy Suissa, C. Dormuth, Brenda Hemmelgarn, Gary Teare, P. Martens, Patricia Caetano, David Henry, Michael Paterson, Jacques Lelorier, and I. Sketris. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*, 63:552–558, 04 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304738.

[30] Reidar Fossmark, Tom Martinsen, and Helge Waldum. Adverse effects of proton pump inhibitors—evidence and plausibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 20:5203, 10 2019. doi: 10.3390/ijms20205203.

[31] Jameson R. Lam, Jennifer L. Schneider, Wei Zhao, and Douglas A. Corley. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA*, 310(22):2435–2442, 12 2013. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.2013.280490. URL `https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490`.

[32] Wendy P. J. den Elzen, Y Groeneveld, Wouter de Ruijter, John H. M. Souverijn, Saskia le Cessie, W. J. J. Assendelft, and Jacobijn Gussekloo. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin b12 status in elderly individuals. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 2008.

[33] S. E. Attwood, C. Ell, J. P. Galmiche, R. Fiocca, J. G. Hatlebakk, B. Hasselgren, G. Långström, M. Jahreskog, S. Eklund, T. Lind, and L. Lundell. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the sopran and lotus studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(11):1162–1174, 2015. doi: https://doi.org/10.1111/apt.13194. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.13194`.

[34] Yoshikazu Kinoshita, Norihisa Ishimura, and Shunji Ishihara. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24:182–196, 04 2018. doi: 10.5056/jnm18001.

[35] Chewcharat A. Takkavatakarn K. Praditpornsilpa-K. Eiam-Ong S. Jaber B. L. Susantitaphong P. Srinutta, T. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*, 98(44):e17788, Nov 2019. doi: 10.1097/MD.0000000000017788.

[36] Kittanamongkolchai W Srivali N Edmonds PJ Ungprasert P O'Corragain OA Korpaisarn S Erickson SB. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*, 37(7):1237–41, Aug 2015. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800.

[37] Scott DJ Lee J Lehman LW Mark RG Howell MD Celi LA Mukamal KJ. Danziger J, William JH. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.*, 83(4):692–9, Apr 2013. doi: 10.1038/ki.2012.452.

[38] Jesudian AB. Ghosh G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. j clin exp hepatol. *Medicine (Baltimore)*, 9(2):257–267, Aug 2018. doi: 10.1097/MD.0000000000017788.

[39] Blume H. Wedemeyer RS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Medicine (Baltimore)*, 37(4):201–211, 2014. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.

[40] David N. Juurlink, Tara Gomes, Dennis T. Ko, Paul E. Szmitko, Peter C. Austin, Jack V. Tu, David A. Henry, Alex Kopp, and Muhammad M. Mamdani.

A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 180(7):713–718, 2009. ISSN 0820-3946. doi: 10.1503/cmaj.082001. URL https://www.cmaj.ca/content/180/7/713.

[41] Kim BJ Shin SY Kim DB Ahn HS. Lee D, Kim JS. nfluence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*, 100(52):e27411, 2021. doi: 10.1097/MD.0000000000027411.

[42] Omeprazolo. 04 2021. URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008043_042104_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.

[43] Esomeprazolo. 06 2021. URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_041803_RCP.pdf&sys=m0b1l3.

[44] Pantoprazolo. 03 2021. URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001392_038139_RCP.pdf&sys=m0b1l3.

[45] Rabeprazolo. 04 2021. URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003029_041882_RCP.pdf&sys=m0b1l3.

[46] Lansoprazolo. 10 2018. URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_036853_RCP.pdf&sys=m0b1l3.

[47] URL https://www.aifa.gov.it/web/guest/note-aifa.

[48] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 1. 12 2009. URL https://www.aifa.gov.it/nota-01.

[49] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 48. URL https://www.aifa.gov.it/nota-48.

[50] Daniel Strand, Daejin Kim, and David Peura. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut and liver*, 11, 11 2016. doi: 10.5009/gnl15502.

[51] Carmelo Scarpignato, Luigi Gatta, Angelo Zullo, and 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*, 14, 11 2016. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.

[52] Unge P Bayerdörffer E O'morain C Spiller R Veldhuyzen Van Zanten S Bardhan KD Hellblom M Wrangstadh M Zeijlon L Cederberg C. Lind T, Mégraud F. The mach2 study: role of omeprazole in eradication of helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*, 116(2):248–53, Feb 1999. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70119-8.

[53] Peter Malfertheiner, Francis Megraud, C. O'Morain, John Atherton, Anthony Axon, Franco Bazzoli, Gian Gensini, Javier Gisbert, David Graham, Theodore Rokkas, Emad El-Omar, and Ernst Kuipers. Management of helicobacter pylori infection - the maastricht iv/florence consensus report. *Gut*, 61:646–64, 05 2012. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

[54] M. Vallve, M. Vergara, J. P. Gisbert, and X. Calvet. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(6):1149–1156, 2002. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2036.2002.01270.x`.

[55] Khan KJ Gisbert JP Forman D Leontiadis GI Tse F Calvet X Fallone C Fischbach L Oderda G Bazzoli F Moayyedi P. Yuan Y, Ford AC. Optimum duration of regimens for helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev.*, 12, Dec 2013. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.

[56] Hu YF Xie HG Zhai SD Tang HL, Li Y. Effects of cyp2c19 loss-of-function variants on the eradication of h. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 8(4):e62162, Apr 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062162.

[57] Frank L. Lanza, Francis K.L. Chan, Eamonn M.M. Quigley, John Inadomi, Darren Baroni, David Bernstein, William Brugge, Lin Chang, John Cunningham, Kleanthis G. Dendrinos, Kenneth DeVault, Steven Edmundowicz, Philip M. Ginsburg, Kelvin Hornbuckle, Costas Kefalas, Timothy Koch, Jenifer Lehrer, Anthony Lembo, John O'Brien, John Papp, Henry Parkman, Kumaravel S. Perumalsamy, Ganapathy A. Prasad, Albert Roach, Richard Sampliner, Amnon Sonnenberg, John Vargo, Santhi Swaroop Vege, Marcelo Vela, Nizar Zein, and Marc J. Zuckerman. Guidelines for prevention of nsaid-related ulcer complications. *American Journal of Gastroenterology*, 104(3):728–738, March 2009. ISSN 0002-9270. doi: 10.1038/ajg.2009.115.

[58] Andrew Moore, Sheena Derry, Ceri Phillips, and Henry Mcquay. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids), cyxlooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: Review of clinical trials and clinical practice. *BMC musculoskeletal disorders*, 7:79, 02 2006. doi: 10.1186/1471-2474-7-79.

[59] J. Q. Yuan, K. K. F. Tsoi, M. Yang, J. Y. Wang, D. E. Threapleton, Z. Y. Yang, B. Zou, C. Mao, J. L. Tang, and F. K. L. Chan. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing nsaid-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(12):1262–1275, 2016. doi: https://doi.org/10.1111/apt.13642. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.13642`.

[60] Luis A. García Rodríguez, Kueiyu Joshua Lin, Sonia Hernández-Díaz, and Saga Johansson. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*, 123(10):1108–1115, 2011. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008. URL `https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008`.

[61] Tetsuhide Ito, Hisato Igarashi, and Robert Jensen. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best practice research. Clinical gastroenterology*, 26:737–53, 12 2012. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003.

[62] Tetsuhide Ito, Hisato Igarashi, and Robert T. Jensen. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 26(6):737–753, December 2012. ISSN 1521-6918. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003. Funding Information: This work was partially supported by intramural funds provided by NIDDK, National Institutes of Health .

[63] Curtis SA. Antunes C, Aleem A. Gastroesophageal reflux disease. *StatPearls. StatPearls Publishing.*, Jul 2022.

[64] linee guida NICE. URL `https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/1-Recommendations#interventions-for-gord`.

[65] Laura E. Targownik, Deborah A. Fisher, and Sameer D. Saini. Aga clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology*, 162(4):1334–1342, 2022. ISSN 0016-5085. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.247. URL `https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650852104083X`.

[66] Barbara Farrell, Kevin Pottie, Wade Thompson, Taline Boghossian, Lisa Pizzola, Joy Rashid, Carlos Rojas-Fernandez, Kate Walsh, Vivian Welch, and Paul Moayyedi. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 63:354–364 and e253, 05 2017.

[67] URL `https://res.cloudinary.com/code-blocks/image/upload/v1582315578/Open%20Pharmacy%20Research/PPI_Deprescribing_Algorithm_2018_En_askhop.pdf`.

[68] URL `http://medstopper.com/`.

[69] URL `https://deprescribing.org/deprescribing-mobile-app-iam-medical-guidelines/`.

[70] L. Laine, S. P. Curtis, B. Cryer, A. Kaur, and C. P. Cannon. Risk factors for nsaid-associated upper gi clinical events in a long-term prospective study of 34701 arthritis patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(10):1240–1248, 2010. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04465.x. URL `https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2036.2010.04465.x`.

[71] URL `https://www.tuttitalia.it/trentino-alto-adige/51-bolzano/statistiche/popolazione-eta-sesso-stato-civile-2020/`.