



Inibitori di pompa protonica IPP

Gli inibitori di pompa protonica (IPP), pantoprazolo, omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, l'omeprazolo da oltre 30 anni hanno rivoluzionato la gestione delle malattie peptiche acide grazie alla loro efficacia consolidata e al promettente profilo di sicurezza. Oggi, gli IPP rimangono tra i farmaci più prescritti per una varietà di disturbi correlati all'acidità, come la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), tra cui esofagite ed esofago di Barrett, l'ulcera peptica e l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (in associazione ad antibiotici). Inoltre, sono frequentemente prescritti a scopo profilattico e in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Gli IPP sono generalmente prescritti per un periodo di trattamento da quattro a otto settimane. Tuttavia, gli operatori sanitari prescrivono gli IPP anche a pazienti con comorbidità e che assumono più farmaci e per un periodo di tempo più lungo. Cresce perciò la preoccupazione per i potenziali problemi di sicurezza associati all'uso a lungo termine degli IPP. In Italia la prescrizione degli IPP a carico del SSN è regolata dalle note AIFA 1 e 48.

La nota AIFA 1 è riferita all'uso di pantoprazolo, omeprazolo, misoprostolo, lansoprazolo, esomeprazolo (quindi non cita l'uso del rabeprazolo)

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**

1. storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
2. concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
3. età avanzata.

La nota evidenzia che, sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali, anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultate essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti. Tali precisazioni quindi



richiedono che per l'uso dei farmaci considerati sia necessaria una valutazione che consideri in maniera puntuale i fattori di rischio personali del soggetto da trattare. La nota non cita la possibilità di prescrizione a carico del SSN dei farmaci in nota 1 nell'uso concomitante di altri farmaci oltre a quelli citati nella nota. Ciò impedisce la prescrizione a carico del SSN degli IPP citati (la nota non cita il rabeprazolo)in circostanze in cui anche un soggetto anziano assuma altri farmaci di altra natura a vario scopo terapeutico.

La nota AIFA 48 riguarda i IPP e gli anti H2: 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)

Una recente revisione sull'uso degli IPP è stata recentemente pubblicata a livello internazionale (*European Journal of Clinical Pharmacology* (2023) 79:1159–1172) Su 65 studi si è stimato che il 23,4% della popolazione di origine adulta nel mondo fosse costituita da utilizzatori di IPP. Un quarto degli utilizzatori totali erano utilizzatori a lungo termine con prescrizioni di IPP di un anno o più. Tra questi, quasi due terzi hanno continuato la prescrizione per un periodo compreso tra uno e tre anni mentre il 27,8% ha continuato per più di tre anni.

Riguardo le indicazioni per l'utilizzo la prescrizione profilattica di IPP per FANS, terapia antiaggregante piastrinica, aspirina, corticosteroidi e chemioterapia è stata l'indicazione più diffusa, mentre dispepsia e MRGE sono state la seconda indicazione più comune sia per il totale che per i nuovi utilizzatori .I risultati hanno mostrato che



oltre 2,8 milioni di utilizzatori di IPP (il 14,6% del totale e il 15,4% dei nuovi utilizzatori) avevano un'indicazione incerta o nessuna indicazione registrata per la prescrizione di IPP. La maggior parte degli utilizzatori di IPP ha mantenuto la dose iniziale per tutto il corso del trattamento senza alcun aggiustamento della dose. È stato riscontrato che una percentuale maggiore di utilizzatori di dosi più elevate ha mantenuto questa dose per un periodo più lungo.

L'uso a lungo termine di IPP è aumentato con l'età (ad esempio, in Islanda, il 36,0% delle persone di età superiore agli 80 anni ha continuato il trattamento per un anno dopo aver iniziato la prescrizione di PPI, rispetto al 13,0% di età compresa tra 19 e 39 anni). Lo stesso tipo di andamento in base all'età è stato osservato in Danimarca, Israele, Francia, e Spagna.

Sulla base dei risultati, questa revisione raccomanda alcune pratiche cliniche chiave per gli operatori sanitari per mitigare l'abuso di IPP. In primo luogo, la revisione regolare delle prescrizioni di IPP e la documentazione delle indicazioni per l'uso continuativo di IPP. Questo aiuta a capire se il paziente ha ancora l'indicazione iniziale per la prescrizione o se il farmaco era destinato solo a un uso a breve termine.

In secondo luogo, viene considerata la deprescrizione (interruzione o riduzione graduale o riduzione a uso intermittente, uso al bisogno o dosaggio inferiore) degli IPP, quando non vi è un'indicazione continuativa appropriata o evidenza di beneficio. Le linee guida NICE raccomandano una revisione annuale minima delle prescrizioni di IPP e l'interruzione o la riduzione graduale di qualsiasi farmaco non indicato se possibile. Ciò riduce i costi del trattamento, i danni alla salute non necessari e previene anche interazioni farmacologiche clinicamente significative, comprese le situazioni in cui, ad esempio, l'uso concomitante di omeprazolo aumenterà il livello (ad es., mavacamten) o ridurrà l'effetto (ad es., clopidogrel) dei farmaci influenzando il metabolismo dell'enzima CYP2C19 o aumentando il pH gastrico (ad es., aumentando l'effetto della digossina).

Il rischio di ipersecrezione acida di rimbalzo dopo l'interruzione improvvisa della terapia a lungo termine scoraggia i pazienti dall'interrompere il trattamento. Alcuni Autori nella loro citata revisione sistematica, hanno scoperto che gli IPP sono uno dei farmaci più resistenti alla sospensione. Pertanto, educare e responsabilizzare, informare i pazienti sui motivi della sospensione del farmaco è importante per garantire il successo dell'azione.



Gli Autori dell'articolo concludono che, dato l'uso diffuso di questi farmaci e la crescente preoccupazione riguardo all'uso a lungo termine, la revisione fornisce un catalizzatore per sostenere un uso più razionale, in particolare in caso di uso inutilmente prolungato.

Su queste osservazioni si può facilmente inserire il concetto che questi farmaci, prescritti talora oltre le indicazioni riportate nelle note, necessitano di una prescrizione non a carico del SSN, salvo indicazioni molto personalizzate in soggetti a rischio.

Alcune indicazioni sulla deprescrizione degli IPP sono fornite da una revisione canadese (Can Fam Physician 2017;63:354-64). Questa linea guida raccomanda la sospensione della prescrizione degli IPP negli adulti che hanno completato un ciclo di trattamento con IPP di almeno 4 settimane, con conseguente risoluzione dei sintomi del tratto gastrointestinale superiore. Più problematica appare la sospensione nella popolazione anziana fragile, circa i regimi di riduzione graduale ottimali o trattamenti alternativi per ridurre al minimo la recidiva dei sintomi, approcci tenendo conto dei possibili eventi avversi con una valutazione dei danni e dei benefici a lungo termine e dei costi.

In letteratura si trova un recente interessante aggiornamento della pratica clinica AGA (Società americana di gastroenterologia: Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 May ; 20(5): 984–994.e1. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.025.)**sull'approccio personalizzato diagnostico e terapeutico alla valutazione e alla gestione della MRGE** con una revisione degli esperti Essa si articola in 14 consigli di buona pratica clinica.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 1:

I medici dovrebbero sviluppare un piano di cura per l'indagine dei sintomi suggestivi di MRGE, la selezione della terapia (con spiegazione dei potenziali rischi e benefici) e la gestione a lungo termine, inclusa la possibile de-escalation, in un modello di processo decisionale condiviso con il paziente.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 2:

I medici dovrebbero fornire materiale didattico standardizzato sui meccanismi del MRGE, sulla gestione del peso, sullo stile di vita e sui comportamenti alimentari, sulle strategie di rilassamento e sulla consapevolezza della relazione tra l'asse cervello e intestino ai pazienti con sintomi di reflusso.



CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 3:

I medici dovrebbero sottolineare le caratteristiche di sicurezza degli inibitori della pompa protonica (IPP) per il trattamento della MRGE.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 4:

I medici dovrebbero sottoporre i pazienti che presentano bruciore di stomaco fastidioso, rigurgito e/o dolore toracico non cardiaco senza sintomi di allarme a una terapia di prova con PPI a dose singola per 4-8 settimane. In caso di risposta inadeguata, il dosaggio può essere aumentato a due volte al giorno o sostituito con un agente antiacido più efficace una volta al giorno. In caso di risposta adeguata, la dose di PPI deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 5:

Se la terapia con IPP viene continuata in un paziente con MRGE non accertata, i medici devono valutarne l'appropriatezza e il dosaggio entro 12 mesi dall'inizio e proporre un'endoscopia con monitoraggio prolungato del reflusso wireless al di fuori della terapia con IPP per stabilire l'appropriatezza della terapia a lungo termine con IPP.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 6:

Se un fastidioso bruciore di stomaco, rigurgito e/o dolore toracico non cardiaco non rispondono adeguatamente a un trattamento con IPP o quando si presentano sintomi di allarme, i medici devono indagare con l'endoscopia e, in assenza di malattia da reflusso erosivo (Los Angeles B o superiore) o esofago di Barrett a lungo segmento (≥ 3 cm), eseguire un monitoraggio prolungato del pH wireless senza farmaci (preferibilmente per 96 ore, se disponibile) per confermare e definire il fenotipo della MRGE o per escluderlo.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 7:

La valutazione endoscopica completa dei sintomi della MRGE include l'ispezione per l'esofagite erosiva (classificata secondo la classificazione di Los Angeles, quando presente), lo iato diaframmatico (grado di Hill della valvola a lembo), la lunghezza dell'ernia iatale assiale e l'ispezione per l'esofago di Barrett (classificato secondo la classificazione di Praga e sottoposto a biopsia, quando presente)

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 8:



I medici dovrebbero eseguire preventivamente un test oggettivo per il reflusso senza terapia farmacologica (piuttosto che uno studio empirico con IPP) nei pazienti con sintomi extraesofagei isolati e sospetto di eziologia del reflusso.

BUONA PRATICA 9:

Nei pazienti sintomatici con MRGE accertata, i medici dovrebbero prendere in considerazione il monitoraggio ambulatoriale della pH-impedenziometria nelle 24 ore durante la terapia con IPP come opzione per determinare il meccanismo della persistenza dei sintomi esofagei nonostante la terapia (se si dispone di competenze adeguate per l'interpretazione).

BUONA PRATICA 10:

I medici dovrebbero personalizzare la farmacoterapia aggiuntiva in base al fenotipo della MRGE, a differenza dell'uso empirico di questi agenti. Gli agenti aggiuntivi includono antiacidi a base di alginato per i sintomi improvvisi, antagonisti dei recettori H₂ notturni per i sintomi notturni, baclofene per i sintomi predominanti di rigurgito o eruttazione e procinetici per la gastroparesi coesistente.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 11:

I medici dovrebbero fornire neuromodulazione farmacologica e/o indirizzare il paziente a un terapeuta comportamentale per ipnoterapia, terapia cognitivo-comportamentale, respirazione diaframmatica e strategie di rilassamento nei pazienti con bruciore di stomaco funzionale o malattia da reflusso associata a ipervigilanza esofagea, ipersensibilità al reflusso e/o disturbi comportamentali.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 12:

Nei pazienti con MRGE accertata, la funduplicatio laparoscopica e l'aumento magnetico dello sfintere sono opzioni chirurgiche efficaci, mentre la funduplicatio transorale senza incisione è un'opzione endoscopica efficace in pazienti accuratamente selezionati.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 13:

Nei pazienti con MRGE accertata, il bypass gastrico Roux-en-Y è un efficace intervento antireflusso primario nei pazienti obesi e un'opzione di salvataggio nei pazienti non obesi, mentre la sleeve gastrectomy può potenzialmente peggiorare la MRGE.

CONSIGLIO DI BUONA PRATICA 14:



L'idoneità alle procedure invasive antireflusso include la conferma della presenza di MRGE patologica, l'esclusione dell'acalasia e la valutazione della funzione peristaltica esofagea.

Ed infine va doverosamente ricordato il profilo di sicurezza dell'uso protratto di IPP, come evidenziato da alcune rassegne, tra cui una molto recente (Bhatnagar M S, Choudhari S, Pawar D, et al. (January 23, 2024) Long-Term Use of Proton-Pump Inhibitors: Unravelling the Safety Puzzle. *Cureus* 16(1): e52773. DOI 10.7759/cureus.52773 Questo articolo sottolinea come l'efficacia degli IPP sia ampiamente confermata, ma sono state sollevate preoccupazioni sulla sicurezza dell'uso a lungo termine di IPP e sui gravi effetti avversi che ne possono derivare. Alcuni studi di coorte osservazionali e di popolazione hanno dimostrato un'associazione tra l'uso a lungo termine di IPP e un aumento del rischio di polmonite, eventi cardiovascolari maggiori, demenza, carenza di vitamina B12, fratture ossee, cancro gastrico e danno renale, tra gli altri. Questa revisione analizza i dati clinici a supporto dell'uso a lungo termine di IPP e analizza approfonditamente come queste diverse preoccupazioni emergenti a lungo termine si applichino agli IPP attualmente disponibili.

E di ciò deve essere tenuto debito conto ovviamente anche in caso di prescrizione oltre le possibilità indicate dalle normative vigenti del SSN.

Dott. Marco Cambielli – Gastroenterologo e Internista