

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**“SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE”**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**A.A. 2015- 2016**



***TESI SPERIMENTALE DI LAUREA***

***CRITERI DI PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DI POMPA  
PROTONICA IN UN DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E  
ACCETTAZIONE E RICADUTA SUL LAVORO DEL  
MEDICO DI MEDICINA GENERALE***

***Relatore: Prof. ANDREA STIMAMIGLIO***

***Candidato: OSCAR KISS***

# **INDICE**

<b>I. INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
• Sintesi dei dati farmacologici .....	4
• Dosaggi .....	5
• Interazioni .....	6
• Effetti indesiderati .....	12
• Indicazioni autorizzate .....	14
<b>II. DISEGNO DELLO STUDIO, SCOPO DEL LAVORO.....</b>	<b>19</b>
<b>III. MATERIALE E METODI .....</b>	<b>20</b>
<b>IV. RISULTATI.....</b>	<b>22</b>
<b>V. DISCUSSIONE.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. CONCLUSIONI.....</b>	<b>38</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>40</b>

## INTRODUZIONE

L'introduzione nel mercato degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) ha radicalmente modificato l'approccio alle patologie esofagogastroduodenali acido-correlate ed ha fatto sì che questi farmaci siano tra i più prescritti al mondo. Si calcola che la spesa annua mondiale per il loro uso abbia superato i 25 miliardi di dollari (1).

Per ciò che riguarda l'Italia, secondo il gruppo di lavoro OsMed (Osservatorio sull'impiego dei medicinali dell'AIFA) del Ministero della Salute, la spesa per i consumi territoriali, nel 2010, ammontava a 981 milioni di euro. Lo stesso gruppo di lavoro, nel 2016, rileva che l'uso degli IPP è in continuo aumento; si è infatti passati da 21 DDD/1000 abitanti residenti nel 2002 a 78 DDD/1000 abitanti nel 2015. La Defined Daily Dose (DDD) o dose definita giornaliera è, secondo l'OMS, la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua principale indicazione nell'adulto". In Italia, nel 2015, la percentuale di pazienti in trattamento con IPP senza i criteri delle note 1 e 48 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che ne regolamentano la rimborsabilità da parte del sistema sanitario nazionale, è stata del 50,4%. Il costo complessivo calcolato per questa inappropriata spesa è di 290 milioni di euro che potrebbero essere recuperati per aree terapeutiche in crescita(2).

Il sovrautilizzo di farmaci per i disturbi correlati all'acidità, in particolare degli IPP, è quindi un fenomeno ormai conclamato, sia in Italia che nel resto del mondo.

Un articolo pubblicato sul British Medical Journal nel 2008 evidenzia come l'iperprescrizione di IPP sia un fenomeno mondiale; tra il 25% ed il 70% dei pazienti che assumono IPP lo fa per indicazioni non appropriate. In Australia, Irlanda e Gran Bretagna tra i pazienti ospedalizzati che assumevano IPP, rispettivamente il 63%, 33% e 67% non aveva l'indicazione. In Nuova Zelanda la percentuale di questi pazienti si attesta intorno al 40%, i due terzi dei quali proseguono la terapia anche dopo la dimissione e per i sei mesi successivi. In Gran Bretagna l'indicazione della durata del trattamento con IPP era presente in meno di una lettera di dimissione su cinque. Solo un terzo delle stesse suggeriva la data di rivalutazione della prescrizione e solo la metà il motivo per il quale fosse iniziata la terapia di protezione gastrica(3).

I fattori alla base di tale fenomeno sono diversi e comprendono: l'aumento delle patologie acido-correlate, il buon profilo di efficacia di questi farmaci, soprattutto per cicli brevi di terapia, l'ampia disponibilità di prodotti a costi contenuti nonché la convinzione diffusa che i loro effetti collaterali siano trascurabili(4).

Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato effetti avversi anche gravi, in particolare quando questi farmaci sono impiegati per periodi prolungati o quando, soprattutto nella popolazione anziana con comorbidità, interagiscono con altre terapie farmacologiche assunte dal paziente (5).

La prevalenza di patologie acido-correlate è in costante aumento in Italia; i dati dell' Health Search-IMS LPD, un database che raccoglie i dati generati dall'attività routinaria di più di 900 medici di medicina generale (MMG) della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), mostrano che la Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) è aumentata dal 4,5% del 2004 al 15,5% del 2014. Inoltre, sono sempre più diagnosticate le manifestazioni atipiche extra-esofagee della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) quali tosse cronica e dolore toracico(64).

Ogni anno vengono consumate più di 500 milioni di compresse e circa 70 milioni di individui assumono ogni giorno farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi; il 40-50% degli utilizzatori ha un'età superiore a 60 anni. Negli USA e in Gran Bretagna ogni anno si registrano rispettivamente circa 100.000 e 10.000 ricoveri e 7-10.000 e 2.000 decessi correlati all'uso di FANS/ASA (6, 7, 8).

Negli USA ogni anno vengono spesi 4 miliardi di dollari per le complicanze gastrointestinali da FANS. Non si dispone di dati così precisi per l'Italia: da uno studio osservazionale il 30% dei pazienti di età superiore a 65 anni farebbe uso di FANS, di cui il 45% in modo cronico (per un periodo di tempo superiore alle 4 settimane)(9).

La prevalenza degli eventi avversi gastrointestinali nei pazienti in terapia con FANS/ASA è costituita, per il 50-70% da lesioni della mucosa, di cui il 25-30% da ulcere gastroduodenali, per il 20-30% da dispepsia, per l'1-3% da *complicanze severe* (sanguinamento, ostruzione, perforazione) le quali devono rappresentare l'obiettivo della prevenzione (10).

Tutto ciò, però, non è sufficiente a giustificare il massiccio aumento delle prescrizioni dei farmaci antisecretori/gastroprotettori. Pertanto, è di fondamentale importanza individuare possibili usi inappropriati di questi farmaci, al fine di razionalizzarne la prescrizione per non esporre i pazienti ad inutili rischi e ridurre la relativa spesa. Infatti, l'impiego inappropriato dei farmaci antisecretori/gastroprotettori, avviene tanto in ambito ospedaliero, quanto in quello territoriale, come attestato da diversi studi, alcuni dei quali condotti anche in realtà italiane (11).

Questo comporta una sequela di possibili eventi avversi ed un aumento della spesa sanitaria legato sia ai costi diretti, imputabili alla spesa sostenuta per i farmaci, sia a quelli indiretti. Si dovrebbe perciò soppesare bene la necessità

di prescrivere questi farmaci e tener conto del beneficio apportabile dalla terapia, della sua durata nonché dei potenziali effetti avversi.

In quest'ottica le linee guida NICE per la gestione della MRGE e della dispepsia raccomandano la continua rivalutazione del paziente al fine di riconsiderare la necessità di proseguire il trattamento farmacologico (12).

Infine, è necessario precisare che, seppure i farmaci antisecretori/gastroprotettori siano indicati nel trattamento e nella prevenzione di diverse patologie del tratto digestivo superiore, il loro rimborso a carico del SSN è limitato alle condizioni riportate nelle note AIFA 1 e 48.

La Nota 1 limita il rimborso della prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a Pantoprazolo, Omeprazolo, Lansoprazolo, Esomeprazolo e Misoprostolo per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in pazienti in trattamento continuativo con FANS o in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata. (13)

La nota 48, limita la prescrizione a carico del SSN del Pantoprazolo, dell'Omeprazolo, del Lansoprazolo, dell'esomeprazolo, del Rabeprazolo, della Nizatidina, della Famotidina, della Roxatidina, della Ranitidina e della Cimetidina, 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). (13)

## Sintesi dei dati farmacologici

Gli inibitori della pompa protonica sono i più potenti inibitori della secrezione acida in quanto fanno mancare alle cellule parietali gastriche la disponibilità di ioni idrogeno, necessari alla formazione dell'acido cloridrico (HCl).

Al momento in Italia sono disponibili in commercio i seguenti IPP:

- **Omeprazolo** (miscela racemica), il capostipite, immesso in commercio nel 1989;
- **Lansoprazolo** (miscela racemica), immesso in commercio nel 1995;
- **Pantoprazolo**, immesso in commercio nel 1997;
- **Rabeprazolo**, immesso in commercio nel 1999;
- **Esomeprazolo** (S-isomero isolato dell'omeprazolo), immesso in commercio nel 2002.

Tutti i principi attivi sono ormai genericati. Nonostante, soprattutto in passato, siano state avanzate osservazioni circa differenze fra le molecole di IPP, tutti questi farmaci, a dosi confrontabili, hanno efficacia equivalente (37).

Sono tutti pro-farmaci che vengono attivati dall'ambiente acido, a livello del canalicolo secretore delle cellule parietali gastriche, in sulfenamide tetraciclica che si lega in maniera covalente, cioè irreversibile, ai residui sulfidrilici della cisteina sulla pompa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi; in questo modo la pompa è inattivata irreversibilmente, cioè la cellula non può più produrre acido fino alla re-sintesi della pompa che richiede 24-48 ore.

La somministrazione dei farmaci 30 minuti prima del pasto ha il significato di favorire la trasformazione dell' IPP che avviene appunto quando le pompe sono attivate per la digestione.

Poiché tutte le pompe protoniche non sono attive contemporaneamente la soppressione acida massimale richiede 2-5 dosi per essere raggiunta. Per questo una dose iniziale più frequente (doppia somministrazione giornaliera) potrebbe ridurre il tempo di raggiungimento della massima inibizione, ma non è provato che questo migliori l'esito della terapia nel paziente.

Nel fegato gli IPP vengono metabolizzati soprattutto dal citocromo CYP2C19; in teoria differenze genotipiche di questo citocromo potrebbero correlarsi a differenze di attivazione dei farmaci (38), ma in realtà non sembrano esserci evidenze che genotipi differenti per CYP2C19 si associno a diversa efficienza dei farmaci (48). Un'efficienza epatica ridotta può ridurre sostanzialmente l'eliminazione di esomeprazolo e in parte di lansoprazolo.

Oltre ad utilizzare i citocromi per la loro stessa metabolizzazione, alcuni IPP causano inibizioni o induzioni di alcuni di essi, modificandone l'attività e dando perciò origine a potenziali interazioni negative con altri farmaci che utilizzano le stesse vie metaboliche; non tutti gli IPP sono però capaci di indurre interazioni. Il farmaco più a rischio è Omeprazolo, che viene metabolizzato ma è anche inibitore del CYP 2C19 ed è induttore del CYP 1A2. La metabolizzazione tramite il CYP 2C19 e probabilmente l'inibizione di questo citocromo, è comune anche a Esomeprazolo e a Lansoprazolo (43). Tuttavia le interazioni degli IPP con altri farmaci non si limitano alle interazioni metaboliche; altre possibili interazioni sono legate alla modificazione dell'acidità gastrica che influenza a volte in misura molto rilevante l'assorbimento dei farmaci modificandone il grado di ionizzazione in relazione alla variazione di pH ed anche alle interazioni con la proteina G, un trasportatore presente sulla superficie delle cellule la cui attività può essere influenzata dagli IPP. (63)

## **Dosaggi**

In generale, la dose ottimale di IPP per singolo paziente è stabilita dal controllo dei sintomi, non essendo naturalmente né possibile né consigliabile una misurazione frequente del pH esofageo o gastrico.

I sintomi della MRGE sono relativamente frequenti, ma nella maggioranza dei casi la malattia ha un decorso benigno. Tuttavia, in alcuni pazienti essa può essere associata a grave esofagite erosiva con metaplasia della mucosa e, in qualche caso, anche con sintomi atipici in sedi diverse (es. asma, laringite, dolore toracico non cardiaco, tosse cronica o altre manifestazioni del distretto del collo e della gola). A volte in questi pazienti può essere difficile raggiungere il controllo dei sintomi, tanto che è invalsa la procedura, poi purtroppo estesa senza reale giustificazione, di somministrare gli IPP due volte al giorno(52).

Al momento sembra difficile avere dati certi circa l'equivalenza del dosaggio delle varie molecole disponibili.

Lo studio forse più significativo nell'ambito del confronto dei dosaggi è probabilmente quello della Kirchleiner (20) nel quale le dosi equivalenti tra IPP sono riferite ad una valutazione degli effetti sul pH gastrico, elaborata da una metanalisi su 57 studi pubblicati.

In generale si può ritenere che i 5 IPP, a dosi comparabili, inducano effetti simili sul pH. L'effetto sul pH pare un po' meno marcato per il Pantoprazolo 40 mg: probabilmente ciò correla con la sua maggiore tollerabilità, peraltro anche legata alle minori interazioni farmacologiche. (63)

## Interazioni

Per razionalizzare le molteplici possibili interazioni, quelle più importanti, riportate in letteratura (44), vengono riassunte nella seguente tabella (Tab.1) in ordine alfabetico, limitandosi a quelle che sembrano avere un significato clinico dimostrato e in qualche caso rilevante.

Tabella 1 Interazioni degli IPP

<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Antifungini azolici</b>	Tutti gli IPP	Riduzione significativa dell'assorbimento orale di itraconazolo, posaconazolo, mentre l'effetto pare non significativo per fluconazolo e voriconazolo.  Altre interazioni possibili	L'effetto è da ricondursi all'aumento del ph gastrico.  <b>Significativa</b>	(45) e altre



<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Benzodiazepine BDZ</b>	Omeprazolo ed esomeprazolo	Incremento anche molto rilevante delle concentrazioni di BDZ	Inibizione della metabolizzazione delle concentrazioni di BDZ per inibizione su CYP3A4 e CYP2C19. L'effetto è quindi più evidente per BDZ a emivita lunga. <b>Rilevante</b>	(46) e altri
<b>Clopidogrel e prasugrel</b>	Certamente omeprazolo ed esomeprazolo, probabile per lansoprazolo, incerta per gli altri IPP	Diminuzione dell'efficacia antiaggregante di Clopidogrel (fino al 30%) e probabile ritardo dell'insorgenza dell'azione di prasugrel	L'effetto attribuirebbe l'interazione all'inibizione del CYP2C19 da parte del IPP con riduzione e rallentamento dell'effetto degli antiaggreganti.  <b>Probabilmente di rilevanza diversa da paziente a paziente a seconda delle caratteristiche di espressione fenotipica del CYP2C19</b>	(47, 51) e altre

<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Ferro</b>	Omeprazolo, lansoprazolo (altri IPP?)	Diminuito assorbimento di Sali di ferro e del ferro contenuto nei vegetali, non del ferro legato all'eme.	Interazione accertata, ma senza che ne sia noto l'esatto meccanismo. <b>Modesta in genere, molto rilevante in caso di terapia antianemica.</b>	(39) e altre
<b>Digossina</b>	Tutti gli IPP	Aumento dell'assorbimento di digossina	L'aumento del pH gastrico riduce l'idrolisi della digossina e ne aumenta l'assorbimento. <b>Modesta ma potenzialmente Pericolosa</b>	(45) e altre
<b>Ginkgo biloba</b>	Omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo	Riduzione (fino al 40%) delle concentrazioni di omeprazolo	Aumentata metabolizzazione degli IPP essendo il ginkgo un induttore del CYP 2C19.  Abbastanza consistente, c'è <b>raccomandazione ad evitare l'uso contemporaneo</b>	(40) e altre

<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Inibitori delle proteasi (anti - HIV)</b>	Tutti gli IPP	Riduzione significativa dei livelli di atazanavir ed anche di altri farmaci anti-HIV.	L'aumento del pH gastrico influenza l'assorbimento di molti inibitori delle proteasi. <b>Significativa</b>	(54)
<b>Levotiroxina</b>	Omeprazolo e lansoprazolo (pantoprazolo e esomeprazolo sembrano non coinvolti)	Diminuzione dell'assorbimento di L-tiroxina con aumento di TSH plasmatico	Forse legato alla minore acidità gastrica, ma ipotesi dubbia da verificare. <b>Modesta, ma richiede controllo</b>	(14)
<b>Methotrexate</b>	Omeprazolo, lansoprazolo, ma probabilmente tutti gli IPP	Ridotta escrezione di methotrexate con aumento dei livelli plasmatici e possibili manifestazioni tossiche (anche a basse dosi di methotrexate)	E' ipotizzata un'alterazione della clearance del methotrexate per inibizione delle proteine di trasporto da parte degli IPP. <b>Modesta, ma da ricordare nei pazienti con artrite reumatoide.</b>	(15)

<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Sali di calcio</b>	<i>Tutti gli IPP</i>	<i>Ridotto assorbimento di Sali di calcio; non ci sono effetti sull'assorbimento del calcio presente nei cibi</i>	<i>La dissoluzione dei sali di calcio è pH dipendente, quindi l'aumento del pH gastrico riduce l'assorbimento dei sali di calcio.</i>  <b>Rilevante in alcuni casi (osteoporosi)</b>	(16) e altre
<b>SSRI</b>	<i>Omeprazolo ed esomeprazolo</i>	<i>I livelli di citalopram e escitalopram possono essere aumentati.</i>  <i>Alcuni SSRI soprattutto fluvoxamina possono inibire la metabolizzazione degli IPP in alcuni soggetti.</i>	<i>Inibizione di CYP 2C19</i>  <b>Segnalata dai produttori</b>	
<b>Teofillina</b>	<i>Omeprazolo e lansoprazolo</i>	<i>Diminuzione dei livelli plasmatici di teofillina</i>	<i>Probabile parziale induzione del CYP1A2.</i> <b>Modesta</b>	(17, 18)

<b>Interazione con:</b>	<b>IPP coinvolti</b>	<b>Tipo di Interazione</b>	<b>Motivo interazione e importanza clinica</b>	<b>Bibl</b>
<b>Warfarin</b>	Omeprazolo e esomeprazolo.  Nessuna interazione dimostrata per: lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo	Generalmente nessun effetto; riscontri singoli di modesti incrementi delle concentrazioni di isomeri del warfarin con omeprazolo	Probabile interazione per parziale inibizione del metabolismo del warfarin (che utilizza più citocromi).  <b>Rilevanza clinica ritenuta modesta, ma si suggerisce prudenza.</b>	

*Si può aggiungere che non risultano al momento dimostrate interazioni di alcun tipo degli IPP con: alcol, antiacidi, beta-bloccanti, FANS; le segnalazioni di interazioni con la ciclosporina, farmaco a basso indice terapeutico, sono estemporanee e riportano possibili incrementi dei livelli di ciclosporina con omeprazolo (soprattutto se usato ad alte dosi), ma nessun effetto con pantoprazolo (19). (63)*

## Effetti indesiderati

Gli IPP sono farmaci generalmente ben tollerati. E' importante segnalare che la maggior parte degli eventi avversi (EA) descritti in letteratura e riportati dall'Adverse Event Reporting System della Food and Drug Administration (FDA) e dall'European Public Assessment Reports (EPAR) dell'European Medicine Agency (EMA), si riferiscono agli IPP da più tempo in commercio e più studiati come ad esempio omeprazolo e sono molto pochi gli studi che confrontano i diversi IPP in termini di eventi avversi.

Si riporta l'andamento, per ciascun IPP, del numero assoluto di segnalazioni di EA relativi agli anni 2004-2012 disponibili nel database "Adverse Event Reporting System" dell'FDA (60) che dimostra come il numero maggiore di segnalazioni di EA negli ultimi anni sia a carico di Esomeprazolo (circa 15.000 segnalazioni solo nell'anno 2012), mentre per Rabeprazolo, entrato in commercio per ultimo e non genericato all'epoca della valutazione, non vengono superate le 300 segnalazioni circa all'anno.

I più comuni EA riportati (nel 1-10% dei pazienti trattati) sono: diarrea, dolore addominale, cefalea, nausea, vomito, dispepsia e flatulenza, vertigini, affaticamento, rash, e prurito. Sono stati occasionalmente segnalati casi di sovradosaggio di Omeprazolo (sino a 2400 mg) caratterizzati da nausea, vomito, capogiri, dolori addominali, diarrea, cefalea e confusione.

La diarrea è l'effetto collaterale più frequente e comune a tutti gli IPP (29). Sono riportati molto raramente (<1/10.000) casi di colite associata a diarrea in pazienti che assumono Lansoprazolo.

Il trattamento con IPP, in seguito alla diminuita acidità gastrica, può causare un aumento del rischio di infezioni gastrointestinali (da Salmonella, Campylobacter, Clostridium, ecc.)(30) ed è stato riportato che il rischio di diarrea aumenta, come logico, quando gli IPP vengono associati ad altri farmaci quali antibiotici o chemioterapici (31).

Gli IPP possono determinare alcuni disturbi a carico del SNC quali, sonnolenza, depressione, allucinazioni, disorientamento e confusione specialmente in pazienti predisposti, così come l'aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza degli stessi.

Alcune segnalazioni indicherebbero un aumento del rischio di demenza nei pazienti diabetici che assumono più di 5 farmaci oltre gli IPP. Il rischio è massimo tra i 75 e 79 anni. Questa associazione sarebbe correlata ad una carenza di vitamina B12 o al passaggio del farmaco attraverso la barriera

ematoencefalica che determinerebbe un aumento della proteina beta amiloide correlata alla neuropatologia (61).

Tutti gli IPP possono indurre, sebbene non frequentemente, alterazione degli enzimi epatici: Lansoprazolo è l'unico IPP che determina un innalzamento degli enzimi epatici in un'alta percentuale di pazienti ( $>1/100$  -  $<1/10$ ) e pertanto deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzione epatica moderata e severa.

Tutti gli IPP possono determinare reazioni cutanee (più frequentemente descritte in ordine di frequenza per Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo) quali dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Raramente (incidenza generalmente  $<1/1.000$ ) sono state riportate reazioni gravi di ipersensibilità quali, febbre, angioedema e shock anafilattico.

La nefrite interstiziale è una reazione di ipersensibilità ben conosciuta indotta da IPP (32-33). I pazienti presentano all'esordio sintomi generalmente non specifici quali, calo ponderale, malessere, poliuria, polidipsia. La triade classica è caratterizzata da febbre, rash ed eosinofilia. Gli esami di laboratorio confermano la presenza di disfunzione renale (innalzamento di azotemia e creatinina) e l'esame delle urine può evidenziare la presenza di ematuria e proteinuria. La diagnosi può essere confermata soltanto da una biopsia renale che attesti la presenza di infiltrati mononucleari di linfociti, plasmacellule ed eosinofili e talvolta di istiociti. Il quadro clinico è tuttavia generalmente reversibile alla sospensione della terapia e con un adeguato apporto idrico; l'effetto può sovrapporsi ad un minore danno renale indotto dal FANS che può aver portato alla prescrizione dell'IPP.

Più recentemente è stato osservato che tutti gli IPP, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia con sintomi quali stanchezza, vertigini, spasmi muscolari, convulsioni, aritmie (34). L'ipocalcemia e l'ipokaliemia spesso coesistono con l'ipomagnesiemia associata a IPP anche per difetto di assorbimento, come riportato sopra.

Trattamenti prolungati con dosi elevate di IPP inducono ipergastrinemia, conseguente al blocco dell'acidità, che nell'uomo può aumentare fino a 1,5 volte il valore normale. L'ipergastrinemia è generalmente reversibile all'interruzione della terapia e ad essa vengono attribuiti i sintomi da ipersecrezione acida gastrica alla sospensione che si manifesta come effetto rebound al termine di un trattamento protratto con IPP (35).

Un gruppo di ricercatori statunitensi della Stanford University e dello Houston Methodist research ipotizza una maggior frequenza di eventi cardiaci avversi in chi assume IPP, mentre il gruppo della clinica geriatrica di Parma, indica

un aumento del rischio di mortalità del 50% tra i pazienti anziani utilizzatori di IPP dimessi da 11 reparti italiani di medicina interna e geriatria per acuti (59).

Una recente metanalisi condotta su studi osservazionali sembra concludere che l'atrofia gastrica indotta da un utilizzo prolungato da IPP possa aumentare il rischio di sviluppo di cancro gastrico (36), tuttavia i dati devono essere supportati da più consistenti evidenze. Gli IPP possono comunque mascherare i sintomi e ritardare la diagnosi di carcinoma gastrico; in presenza di alcuni sintomi quali significativa perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena, dev'essere esclusa la natura maligna dell'ulcera in quanto la risposta sintomatica alla terapia potrebbe ritardare una corretta diagnosi. Frequente è la comparsa di polipi cistici gastrici nei pazienti sottoposti a trattamenti protratti con IPP.

Gli IPP, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un aumento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio noti (quale ad esempio l'uso di corticosteroidi). Studi osservazionali suggeriscono che gli IPP potrebbero aumentare il rischio di frattura dal 10% al 40%. Nel 2011 l'FDA, a fronte di queste segnalazioni, ha rimarcato l'aumentato rischio di osteoporosi e di fratture in particolare per l'uso improprio e duraturo nel tempo di tutti gli IPP, indicando come una terapia corretta non dovrebbe superare 3 cicli da 14 giorni in un anno (42). (63)

### **Indicazioni Autorizzate**

La prescrizione degli IPP deve avvenire nel rispetto delle indicazioni autorizzate in scheda tecnica ed è rimborsata dal SSN limitatamente alle note AIFA 1 e 48.

Vi sono aree (es. il trattamento della dispepsia) per le quali i dati di letteratura non sono univoci; questo si riflette in diverse linee guida pubblicate, che riportano spesso raccomandazioni non uniformi.

Esistono inoltre situazioni di impiego in cui la somministrazione degli antisecretori viene decisa in base a criteri "prudenziali" (es cirrosi con varici esofagee) (62). Per questi nuovi scenari clinici, in rapida espansione, non sono reperibili studi a supporto e non esiste indicazione autorizzata dalla scheda tecnica.



Le indicazioni autorizzate, tratte dalla Banca Dati Farmaci dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (13) sono riportate qui di seguito in tabella (Tab.2).

<b>Molecole</b>	<b>Ulcera</b>	<b>Esofagite</b>	<b>M R G E</b>	<b>H.Pylori</b>	<b>Zollinger Ellison</b>	<b>Ulcere da FANS ASA</b>
<b>Omeprazolo</b>	Terapia e Prevenz Recidive	Terapia e Gestione a Lungo termine delle esofagiti cicatrizz.	S I	Eradicaz in associaz Ad ATB	SI	Terapia e Profilassi in pazienti a rischio
<b>Lansoprazolo</b>	Terapia	Terapia e Profilassi	S I	Eradicaz in associaz. Ad ATB	SI	Trattam. in pazienti in terapia continuat. e profilassi in pazienti a rischio in terapia continuativa
<b>Pantoprazolo 20mg</b>	NO	Terapia a Lungo Termine e Prevenz. Recidive	S I	NO	NO	Profilassi in pazienti a rischio in terapia continuativa
<b>Pantoprazolo 40mg</b>	Ulcera gastrica e duoden.	Esofagite da Reflusso		Eradicaz. in associaz. Ad ATB	<b>Molecole</b>	<b>Ulcera</b>

<b>Molecole</b>	<b>Ulcera</b>	<b>Esofagite</b>	<b>M R G E</b>	<b>H.Pylori</b>	<b>Zollinger Ellison</b>	<b>Ulcere da FANS ASA</b>
<b>Rabeprazolo</b>	<i>Ulcera gastrica e duoden. attiva</i>	NO	S I	<i>Eradicaz. in associaz. Ad ATB</i>	SI	NO
<b>Esomeprazolo</b>	<i>Terapia prolungata dopo prevenz. indotta dalla somministrazione e.v.</i>	<i>Terapia esofagite erosiva e mantenimento a lungo termine prevenz. recidive</i>	S I	<i>Eradicaz. In associaz. ad ATB e prevenz. Recidive ulcere associate ad H.P.</i>	SI	<i>Trattamento e Prevenz. ulcere gastriche e duodenali in pazienti a rischio in terapia continuativa</i>
<b>Misoprostolo</b>	<i>Ulcera gastr. e duoden.</i>					<i>Prevenzione e tp in pz artrosici a rischio in tp continuativa</i>
<b>Ranitidina</b>	<i>Ulcera gastr. e duoden.</i>	<i>Esofagite da Reflusso</i>	S I		SI	<i>tp Ulcera gastrica e duodenale</i>

Tabella 2 Indicazioni autorizzate dei farmaci precrivibili in nota 1 e 48 (AIFA, Banca Dati Farmaci)

Alcune specificazioni:

- *l' **Omeprazolo** è anche indicato nei bambini di età superiore ad 1 anno per esofagite da Reflusso e MRGE; nei bambini ed adolescenti di età superiore ai 4 anni nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. Pylori in associazione a terapia antibiotica.*
- *il **Lansoprazolo** è prescrivibile soltanto negli adulti.*
- *il **Pantoprazolo** è l'unico tra gli IPP ad avere indicazioni approvate diverse a seconda del dosaggio. E' indicato anche in adolescenti oltre i 12 anni di età per la MRGE e per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso. Nella formulazione da **40mg non** è indicato per la prevenzione delle ulcere gastroduodenali associate all'uso di FANS.*
- *Il **Rabeprazolo** non è indicato nei bambini; non ha indicazioni approvate per la gastroprotezione da FANS e ASA.*
- *l'**Esomeprazolo** è indicato anche negli adolescenti dai 12 anni di età, nel trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva, nel mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive, nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite e nel trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo.*
- *la **Ranitidina** è indicata anche in gastrite e duodenite quando associate a ipersecrezione acida, non ha indicazioni per gastroprotezione.*

Nel caso di prescrizioni al di fuori delle indicazioni autorizzate si prefigura l'impiego "off-label"; ciò corrisponde nella pratica clinica all'uso di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. La normativa che regola l'uso off-label dei medicinali indica che il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto tali modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del medicinale. Tuttavia la legge permette un uso "diverso" del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate. L'utilizzo off-label dei farmaci può essere effettuato solamente in determinati casi e solamente seguendo normative ben precise. Le leggi finora emanate in materia e attualmente in vigore consentono al medico di prescrivere determinati farmaci per un utilizzo diverso da quello per cui il medicinale è stato approvato, ma solo sulla base di evidenze scientifiche documentate e solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche migliori. In

verità, non esiste una vera e propria legge che disciplini in modo completo la prescrizione e l'utilizzo dei farmaci off-label. Vi sono alcune leggi e alcuni decreti che forniscono indicazioni in merito. Tali leggi e tali decreti, sono: legge 648/1996, legge 94/1998 sull'uso speciale dei farmaci (anche conosciuta come "Legge Di Bella"), Decreto Ministeriale 18 Maggio 2001, Decreto Ministeriale 8 Maggio 2003.

Sulla base di queste premesse è stato condotto uno studio osservazionale sulla prescrizione di IPP in un Pronto Soccorso di un DEA di primo livello per valutarne i criteri di prescrizione e le ricadute sul lavoro del Medico di Medicina Generale (MMG).

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

E' stato effettuato uno studio osservazionale retrospettivo di coorte sui pazienti in dimissione da un DEA di primo livello con prescrizione di antisecretori nel periodo 01/12/2016 – 31/01/2017.

## **SCOPO DEL LAVORO**

Lo scopo del lavoro è la valutazione della prescrizione di antisecretori, in relazione a: sesso, età, anamnesi, diagnosi formulata, terapia farmacologica associata, correlazione con le indicazioni approvate dal Ministero della Salute e con le note AIFA 1 e 48 nei pazienti dimessi a domicilio dal DEA di primo livello dell'ospedale Maggiore di Chieri appartenente all'ASLTO5 della regione Piemonte. E' stato studiato l'impatto sul lavoro del Medico di Medicina Generale attraverso l'analisi di questionari compilati da MMG appartenenti all'ASLTO5.

## MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione 3779 verbali di lettere di dimissione a domicilio dal DEA di primo livello dell'ospedale maggiore di Chieri, appartenente all'ASL TO 5 della regione Piemonte, nel periodo compreso tra l'1/12/2016 ed il 31/01/2017.

Sono stati selezionati 163 pazienti, a 146 dei quali è stata prescritta terapia con IPP o anti H2, a 17 gastroprotezione non altrimenti specificata.

Di ogni paziente è stato annotato, il sesso, l'età, la molecola di antiseoretore prescritta, la durata della prescrizione, la diagnosi d'uscita, l'eventuale associazione di prescrizione con FANS e la durata della stessa, l'associazione con altre terapie farmacologiche che possono aumentare il rischio di gastrolesività dei FANS: acido acetilsalicilico, anticoagulanti orali (TAO, NAO) ed eparine a basso peso molecolare.

Sulla base dei dati anagrafici, anamnestici e clinici riportati sulla scheda di dimissione, per ogni paziente è stata indicata l'aderenza alle indicazioni autorizzate del farmaco prescritto ed alle note AIFA 1 e 48, al fine di valutarne la prescrivibilità e la rimborsabilità con il SSN.

Per formulare il giudizio sulla durata della prescrizione di IPP associata ai FANS, si sono considerati anche i dati anamnestici estrapolati dal verbale di dimissione che potevano indicare un uso continuativo degli stessi.

Al termine del lavoro di raccolta dei dati si è proceduto all'analisi statistica degli stessi mediante l'utilizzo degli *odds ratio* per le variabili binarie, la cui significatività è stata valutata con il test del chi quadro. Con il test del *t student* (ttest) si è valutata la significatività della differenza delle medie d'età nei due gruppi con terapia appropriata o inappropriata.

Per valutare la ricaduta delle prescrizioni del DEA sul Medico di Medicina Generale, è stato analizzato un questionario distribuito a 50 medici di famiglia dell' ASL TO 5.

Il questionario era strutturato come segue:

- 1) Qual è secondo te la percentuale di IPP che prescrivi su indicazione del DEA?
  - a) circa il 5% o comunque meno del 10%;
  - b) 10 – 29%;
  - c) 30% e oltre.
  
- 2) In quale percentuale secondo te gli IPP prescritti dal DEA sono aderenti alle note AIFA 1 e 48 ed alle autorizzazioni ministeriali?
  - a) 0 - 10%;
  - b) 10 - 40%;
  - c) 40 – 70%;
  - d) oltre il 70%.
  
- 3) Come interpreti la prescrizione “gastroprotezione a giudizio del curante”?
  - a) E' uno scarico di responsabilità che sarebbe in capo al medico del DEA;
  - b) E' una giusta attribuzione di responsabilità al MMG che conosce meglio la storia clinica e gli altri farmaci che assume il paziente;
  - c) Altro (specificare)
  
- 4) Nella tua esperienza ti sembra che vi sia una molecola più suggerita dal DEA?
  - a) NO;
  - b) SI, (specificare quale);
  - c) Secondo te perché?
  
- 5) Ti capita di prescrivere Inibitori di Pompa Protonica in una delle seguenti condizioni?

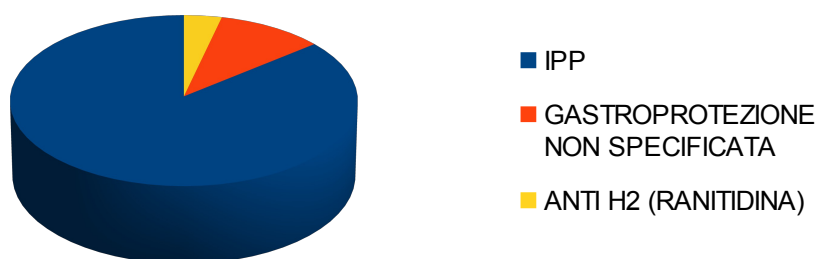
a) Epigastralgia:	SI	NO
b) Dispepsia:	SI	NO
c) Pirosi retrosternale:	SI	NO
d) Dolore toracico atipico:	SI	NO

## RISULTATI

*Tabella 3 Riassunto e risultati dello studio*

VERBALI DI DIMISSIONI DEA DAL 01/12/2016 AL 31/01/2017	3779			
DIMISSIONI CON IPP/ANTI H2/GASTROPROTEZIONE NON SPECIFICATA	163	85M	78F	
*IPP	140			
		di cui:		
		Pantoprazolo	70	
		Lansoprazolo	49	
		Esomeprazolo	16	
		Omeprazolo	5	
*ANTI H2 (RANITIDINA)	6			
*GASTROPROTEZIONE NON SPECIFICATA	17			
FARMACI		INDICAZ. MINISTER.	NOTA 1	NOTA 48
IPP PER GASTROPROTEZIONE	60	7	7	0
IPP PER INDICAZ. GASTROENTEROLOGICHE	80	25	0	25
RANITIDINA PER GASTROPROTEZIONE	3	0	0	0
RANITIDINA PER INDICAZ. GASTROENTEROLOGICHE	3	0	0	0
GASTROPROTEZIONE NON SPECIFICATA	17	3	1	2
tot	163	35	8	27

Su 3779 verbali di dimissione a domicilio esaminati, sono stati selezionati 163 casi (4,31%) in cui sono stati prescritti farmaci antisecretori; di questi, in 140 casi (85,88%) sono stati prescritti IPP, in 17 casi (10,42%) è stata consigliata una generica gastroprotezione mentre in 6 casi (3,68%) è stato prescritto un H2-antagonista:

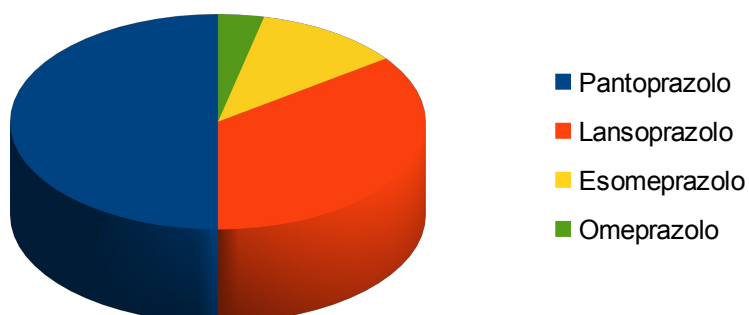


85 pazienti erano maschi (52,14%) e 78 pazienti erano femmine (47,85%).

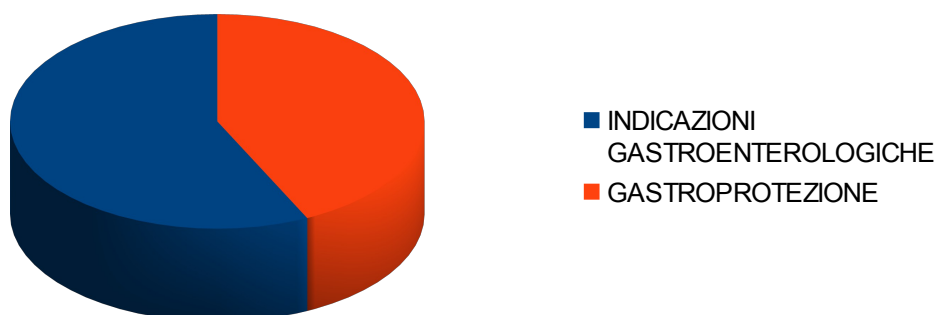
L'età variava dai 15 ai 91 anni, con una età media di 53 anni.



Dei 140 IPP prescritti, 70 erano molecole di Pantoprazolo (50%), 49 di Lansoprazolo (35%), 16 di Esomeprazolo (11,42%) e 5 di Omeprazolo (3,57%) :



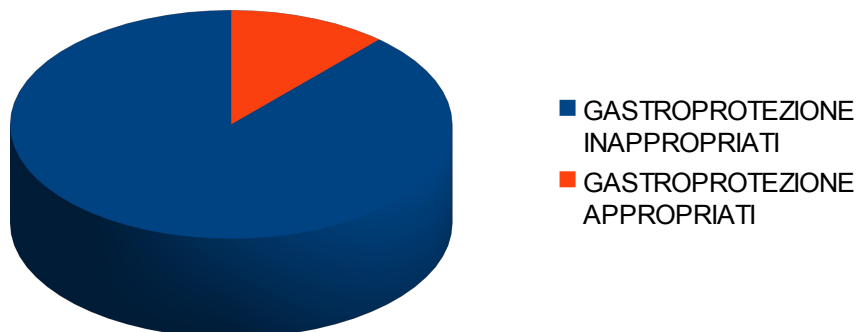
Gli **IPP** sono stati prescritti in 60 casi per gastroprotezione (42,85%), in 80 casi per indicazioni gastroenterologiche (57,14%) :



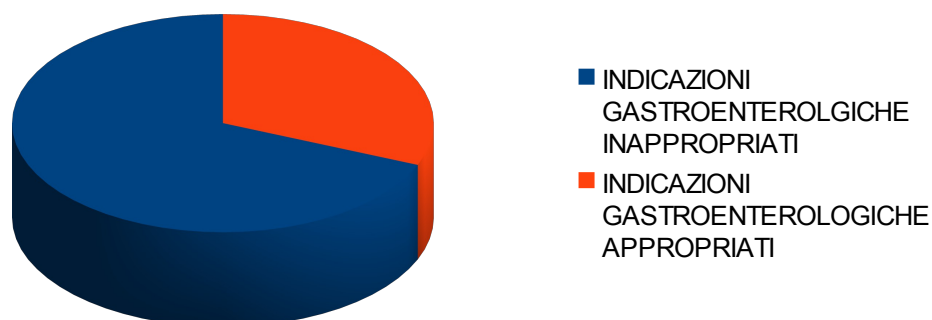
L'unico antagonista dei recettori H2 prescritto è stato Ranitidina, in 3 casi per gastroprotezione, in altri 3 casi per indicazioni gastroenterologiche.

La generica gastroprotezione era riferita in 13 casi a protezione da farmaci gastrolesivi, in 4 casi ad indicazioni per patologie gastroenterologiche.

Dei 60 casi in cui sono stati prescritti IPP per gastroprotezione, la aderenza prescrizione alle indicazioni autorizzate si è verificata in 7 casi (11,6%) nei quali è stata anche ritenuta applicabile la nota AIFA 1 :



Degli 80 casi in cui sono stati prescritti IPP per diagnosi gastroenterologiche, la prescrizione è stata ritenuta aderente alle indicazioni autorizzate in 25 casi (31,25%) nei quali è stata anche ritenuta applicabile la nota AIFA 48 :



Dei 17 casi in cui è stata consigliata gastroprotezione non specificata, in 3 casi (17,64%) è stata ritenuta corretta l'indicazione, in 2 dei quali era applicabile la nota 48 mentre in un caso era applicabile la nota 1.

In nessuno dei 6 casi in cui è stata prescritta Ranitidina vi era una indicazione corretta.

Degli 87 casi in cui sono state formulate diagnosi gastroenterologiche, 25 si riferivano ad epigastralgie, 21 a MRGE, 10 a dolore addominale non specificato, 8 a gastrite, 7 a dispepsia, 5 a colica biliare, 3 a gastroenterite, 2 a pancreatite, 2 a ulcera gastrica, 2 a dolore toracico di possibile origine esofagea, 1 ad esofagite ed 1 ad emorragia digestiva alta.

In 27 di questi casi (31 %) l'indicazione prescrittiva è autorizzata e correlabile alla nota 48. (Tab.4 ed Istogramma allegato)

INDICAZIONI GASTROENTEROLOGICHE	NUMERO CASI CON PRESCRIZIONE IPP	INDICAZIONE AUTORIZZATA	NOTA 48
EPIGASTRALGIA	25	0	0
MRGE	21	21	21
DOLORE ADDOMINALE	10	0	0
GASTRITE	8	0	0
DISPEPSIA	7	0	0
COLICA BILIARE	5	0	0
GASTROENTERITE	3	0	0
PANCREATITE	2	0	0
ULCERA GASTRICA	2	2	2
DOLORE TORACICO DI POSSIBILE ORIGINE ESOFAGEA	2	2	2
ESOFAGITE	1	1	1
EMORRAGIA DIGESTIVA ALTA	1	1	1
<b>tot.</b>	<b>87</b>	<b>27</b>	<b>27</b>

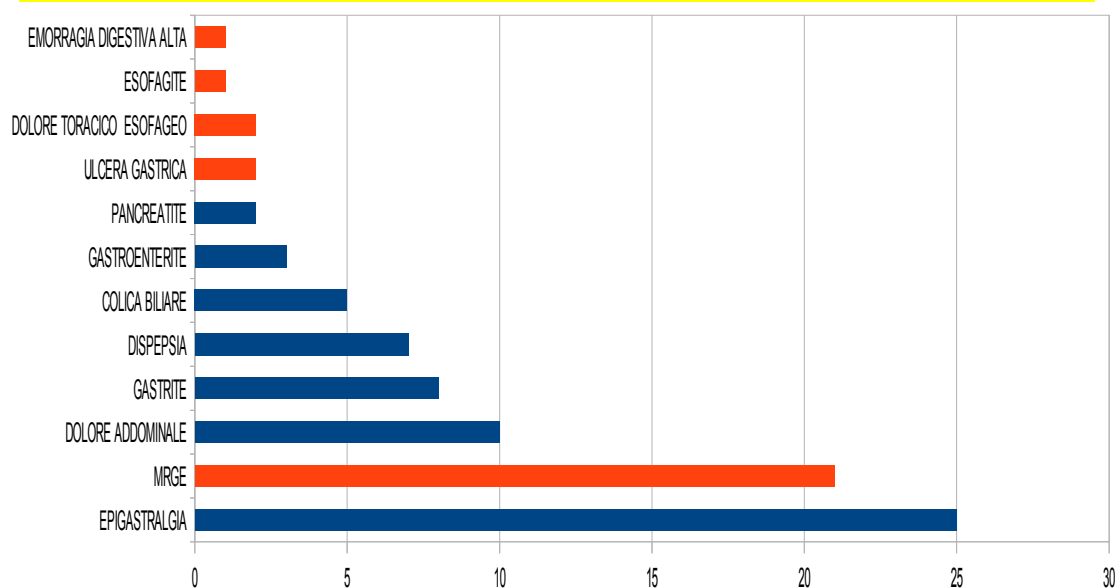
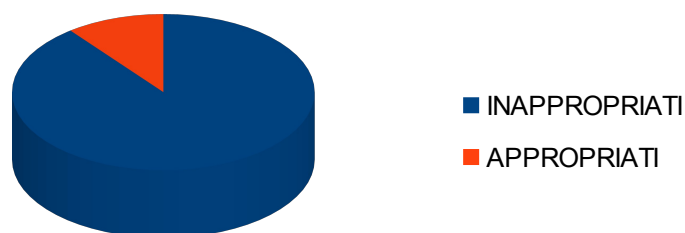


Tabella 4 ed Istogramma

Nei 76 casi in cui è stata posta indicazione alla gastroprotezione (IPP, Ranitidina o gastroprotezione generica), in 8 casi (10,52%) l'indicazione era appropriata ed aderente alla nota 1 :



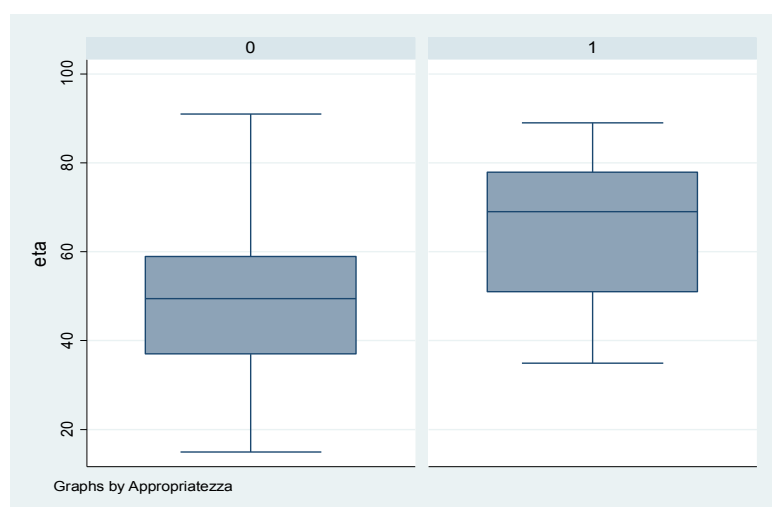
#### ANALISI STATISTICHE

Attraverso il test del chi quadrato applicato alla variabile del  **sesso**  è stato verificato che la probabilità di inappropriatezza prescrittiva non è correlabile al sesso (OR:1.2 [0.56-2.54] chi2:0.23).

Maximum likelihood estimate of the odds ratio  
Comparing appropriat~a==1 vs. appropriat~a==0

Odds Ratio	chi2(1)	P>chi2	[95% Conf. Interval]	
1.200000	0.23	0.6338	0.566219	2.543186

Per quanto riguarda l'**età** dei pazienti, da una prima analisi espressa con il grafico a "scatole e baffi" è emerso che le età dei pazienti a cui venivano prescritti gli IPP in maniera appropriata (1) era molto maggiore rispetto al gruppo di pazienti a cui l'IPP veniva prescritto in maniera inappropriata(0) :



si è proceduto, quindi, andando a valutare con il t test se la differenza tra le medie delle età delle popolazioni prese in esame fosse statisticamente significativa; la media delle età di coloro che ricevono il trattamento in maniera appropriata è di 65,31 (60,0-70,56) mentre per coloro ai quali l' IPP viene prescritto in maniera inappropriata è di 49,92 (46,99-52,86); la differenza delle età è di 15,38 (21,58-9,17): il valore della differenza tra le medie non è per il t test statisticamente significativo.

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
0	128	49.92969	1.483015	16.7784	46.99507	52.86431
1	35	65.31429	2.581698	15.27353	60.06765	70.56093
combined	163	53.23313	1.378649	17.60141	50.51069	55.95557
diff		-15.3846	3.141974		-21.58939	-9.179802

diff = mean(0) - mean(1) t = -4.8965  
 Ho: diff = 0 degrees of freedom = 161

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0  
 Pr(T < t) = 0.0000 Pr(|T| > |t|) = 0.0000 Pr(T > t) = 1.0000

Stratificando le popolazioni in 2 cluster di età, usando come dirimente la media dell'età totale (53 anni, dove età odds = 0, soggetti con età ≤ ai 52 anni, età odds = 1, soggetti con età > ai 53 anni,

appropriat~a	cases	controls	odds	[95% Conf. Interval]	
0	52	76	0.68421	0.48084	0.97360
1	24	11	2.18182	1.06878	4.45399

Test of homogeneity (equal odds): chi2(1) = 8.57  
 Pr>chi2 = 0.0034

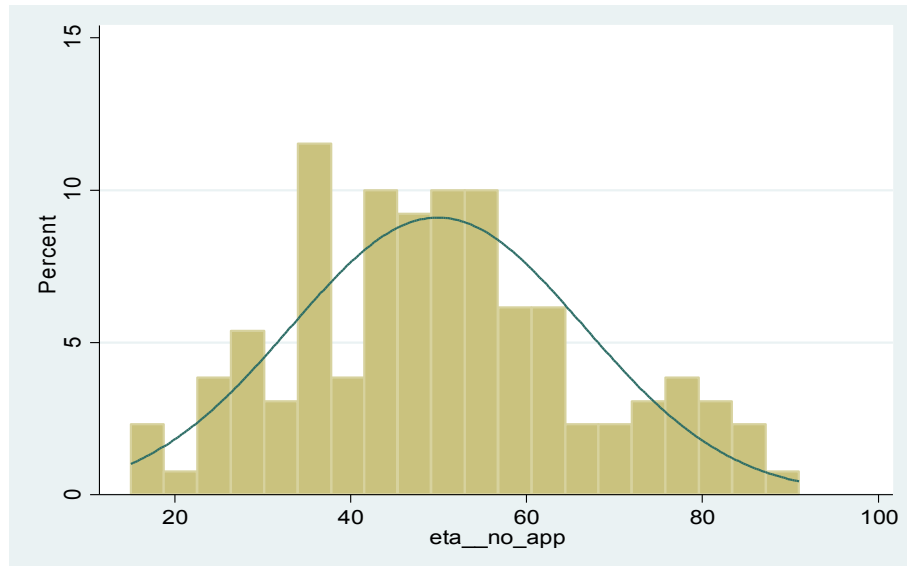
Score test for trend of odds: chi2(1) = 8.57  
 Pr>chi2 = 0.0034

risulta che vi è un rischio di inappropriata di prescrizione di IPP statisticamente significativo (OR:3.1; chi2:8,57) per il cluster di popolazione al di sopra dei 53 anni di età.

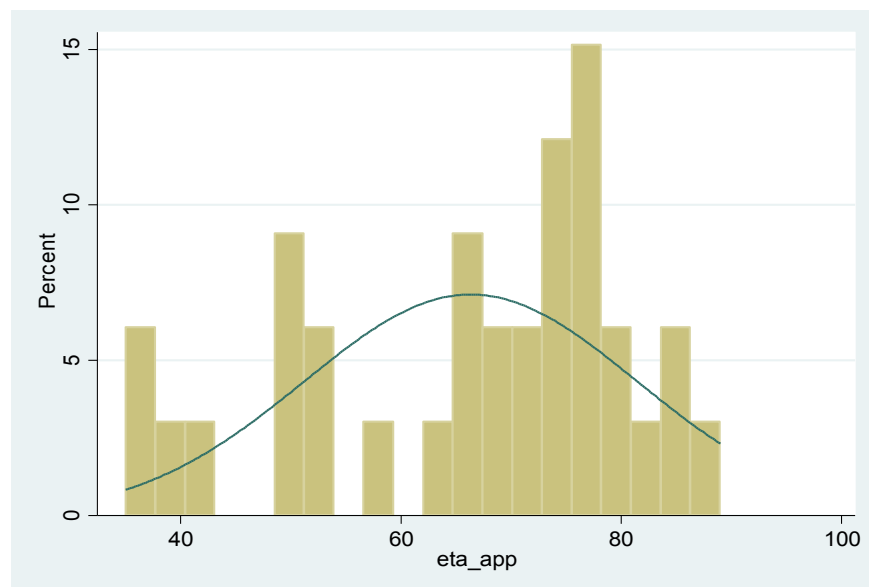
Maximum likelihood estimate of the odds ratio  
 Comparing appropriat~a==1 vs. appropriat~a==0

Odds Ratio	chi2(1)	P>chi2	[95% Conf. Interval]	
3.188811	8.57	0.0034	1.403733	7.243912

Da un'analisi più dettagliata della popolazione stratificata per età si è potuto notare che il maggior numero di pazienti in percentuale con prescrizione inappropriata aveva un'età compresa tra i 53 ed i 65 anni.



*Distribuzione età dei soggetti a cui è stato prescritto un IPP in maniera inappropriata*



*Distribuzione età dei soggetti a cui è stato prescritto un IPP in maniera appropriata*

La prescrizione inappropriata di IPP risulta statisticamente più significativa per i pazienti visitati nel **DEA di chirurgia** rispetto al **DEA di medicina** (OR:5.3 [2.21-12.70] chi2: 17.6).

```
. mhdods provenienzaprescrizioneippmc appropriatezza
```

```
Maximum likelihood estimate of the odds ratio
Comparing appropriat~a==1 vs. appropriat~a==0
```

Odds Ratio	chi2(1)	P>chi2	[95% Conf. Interval]
5.304878	17.60	0.0000	2.215154 12.704187

Per ciò che riguarda il **motivo della prescrizione** dell' IPP risulta che l'inappropriatezza prescrittiva è maggiormente associata alla gastroprotezione rispetto alle indicazioni gastroenterologiche (OR:3.27 [1.38-7.72] chi2: 8.23).

Odds Ratio	chi2(1)	P>chi2	[95% Conf. Interval]
3.274074	8.23	0.0041	1.387692 7.724740

Per ciò che riguarda le **note AIFA 1 e 48** è possibile solo affermare che sui 163 casi analizzati 128 non erano aderenti alle stesse, e non erano perciò prescrivibili e rimborsabili attraverso il Sistema Sanitario Nazionale.

### Risultati del questionario rivolto ai MMG

Hanno risposto al questionario inerente la prescrizione di IPP in DEA 50 medici di famiglia di cui 24 maschi (48 %) e 26 femmine (52%). L'età dei medici era compresa tra 36 e 68 anni, con media di 57 anni. L'anzianità di convenzione variava da 1,5 mesi a 37 anni, con una media di 25.

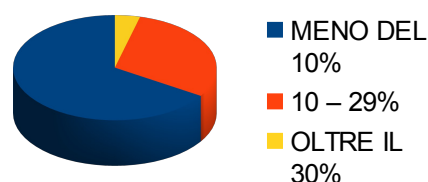
#### Domanda 1:

Quale percentuale di IPP prescrivono su indicazione del DEA?

a) meno del 10%      risposte 27 (54%)

b) 10-29%            risposte 14 (28%)

c) oltre 30%        risposte 9 (18%)



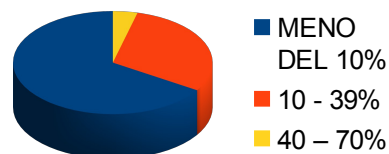
#### Domanda 2:

Quale percentuale di aderenza hanno le prescrizioni del DEA a note AIFA 1 e 48 ed autorizzazioni ministeriali?

a) meno del 10%            risposte 33 (66%)

b) 10-39%                risposte 15 (30%)

c) 40-70%                risposte 2 (4%)



#### Domanda 3:

Come interpreti la prescrizione "Gastroprotezione a giudizio del curante"?

a) Scarico di responsabilità che sarebbe in capo al medico del DEA:

risposte 19 (38%)

b) Giusta attribuzione di responsabilità al MMG che conosce meglio la storia clinica e gli altri farmaci che assume il paziente:      risposte 31 (62%)





Domanda 4:

vi è una molecola più prescritta dal DEA?

a) NO    risposte 42 (84%)

b) Sì     risposte 8 (16%)

(specificare quale): Pantoprazolo 5 (per minor interazioni farmacologiche o presenza in prontuario ospedaliero), Esomeprazolo 1, Lansoprazolo 1, Omeprazolo 1

Domanda 5 :

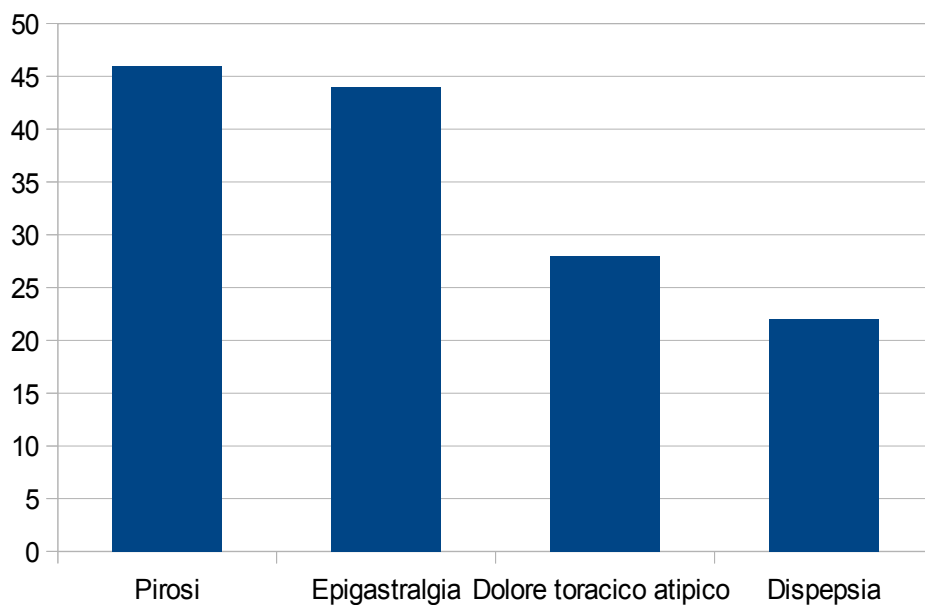
Ti capita di prescrivere IPP in una delle seguenti condizioni?

Pirosi:     risposte 46 (92%)

Epigastralgia:                                 risposte 44 (88%)

Dolore toracico atipico:                    risposte 28 (56%)

Dispepsia:                                        risposte 22 (44%)



## DISCUSSIONE

La frequenza di prescrizione di antisecretori gastrici nella casistica riportata è pari al 4,3% dei pazienti dimessi da un DEA dell' ASLTO5 nel periodo compreso tra l' 1/12/16 ed il 31/1/17 ( periodo di grande affluenza nei DEA ).

In letteratura sono pochissimi gli studi di impiego degli IPP eseguiti nei DEA.

Uno recente, effettuato presso il DEA del Beaumont General Hospital di Dublino, su un periodo di una settimana, indica una frequenza di prescrizione di IPP alla dimissione del 10,7% (49).

L'età media dei pazienti ai quali viene prescritto l' antisecretore è di 53 anni. Nella casistica studiata, il rischio di prescrizione inappropriata è statisticamente maggiore per le popolazioni di età superiore ai 53 anni, osservandosi un picco di inappropriata tra i 53 ed i 65 anni, mentre al di sopra dei 65 anni le prescrizioni tornano ad essere appropriate. Questo dato potrebbe in parte essere spiegato dalle restrizioni della nota 1 dell' AIFA che indica l'età avanzata come fattore di rischio per la gastroprotezione tra i pazienti che assumono FANS o ASA a basse dosi, continuativamente; nella pratica quotidiana l'età considerata come inizio del maggior rischio è quella di 65 anni.

Non vi sono differenze statisticamente significative riguardo l' appropriatezza di prescrizione di antisecretori a pazienti di sesso maschile o femminile .

Il problema più rilevante riguardo gli inibitori di pompa protonica appare come in altri studi l'appropriatezza prescrittiva(39, 49, 55).

Per appropriatezza prescrittiva si definisce una prescrizione di un farmaco efficace nei confronti di una patologia, adeguata per il paziente, sicura per la scarsità degli effetti collaterali (Glossario del Governo Clinico. Ministero della salute); in questa casistica l'appropriatezza riguarda anche l'aderenza alle note AIFA 1 e 48.

Nella casistica riportata risulta una maggior inappropriata tra le prescrizioni di antisecretori al fine della gastroprotezione rispetto alle prescrizioni per indicazioni gastroenterologiche.

Ciò è particolarmente evidente nei pazienti trattati nel DEA di Chirurgia.

Le motivazioni sono principalmente ascrivibili a :

- prescrizioni in corso di terapie di breve durata con FANS. Tale abitudine risulta particolarmente presente nelle prescrizioni ortopediche;
- prescrizioni con dosaggi inadeguati specie per il Pantoprazolo per il quale la formulazione a dose più elevata (40mg) non presenta indicazione autorizzata;
- prescrizioni in assenza di fattori di rischio quali età, pregressa patologia peptica in anamnesi o assenza di concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- prescrizioni in corso di terapia cortisonica o anticoagulante in assenza di FANS.

Anche Savarino, Dulbecco et al indicano quali cause di uso inappropriato nella gastroprotezione l'impiego di IPP in corso di terapia steroidea, anticoagulante, FANS senza altri fattori di rischio gastrolesivi (56) .

Per i pazienti trattati con FANS, pur rimandando a quanto riportato nella nota 1 dell' AIFA, sembra importante ricordare che solo gli utilizzatori cronici di FANS possono avere un rischio aumentato di sviluppare gastropatia, peraltro con differenze interpersonali legate a caratteristiche genetiche quali ad esempio l'espressione del CYP 2C9 e degli enzimi di glicuronazione (21).

Il numero di utilizzatori di FANS che vanno incontro a sanguinamento, comunque, non sembra superare il 2-4% dei pazienti ai quali i FANS vengono prescritti. L'argomento vanta numerosa bibliografia, non tutta concordante nei risultati. L'incidenza di problemi gastrici è correlata ad alcune variabili: ha incidenza maggiore nei soggetti di età più avanzata (>65 anni) oppure nei soggetti che hanno sofferto di precedenti episodi di sanguinamento o ulcera. Ciò ha condotto ad una prescrizione costante di IPP in profilassi in questi soggetti (22).

Vari lavori (23-24) hanno recentemente riesaminato il problema ricordando che tuttora non ci sono studi controllati randomizzati prospettici che abbiano valutato l'efficacia degli IPP nel prevenire le complicanze correlate alla gastropatia da FANS, con l'unica eccezione degli studi che hanno coinvolto utilizzatori di FANS positivi per l'infezione da *Helicobacter pylori*, in cui il ricorso a omeprazolo o lansoprazolo è risultato efficace nel ridurre i sanguinamenti gastrici ricorrenti (25-26).

Inoltre è noto che il rischio è aumentato con alcuni FANS e precisamente:

- FANS ad emivita più lunga (soprattutto “acidi oxicamici” quali piroxicam, la cui prescrizione dovrebbe essere ridotta a rari casi);
- FANS a elevata azione antinfiammatoria (es. indometacina, ketorolac) la cui azione di inibizione sulla COX1 è maggiore;
- l'acido acetilsalicilico a bassa dose ( $\leq 325$  mg) per la prevenzione del rischio trombotico: in tal caso non si dovrebbe prevedere sempre il ricorso alla prescrizione di IPP in profilassi, in quanto la dose è così bassa che raramente ha effetto anche sulla COX1 gastrica; ovviamente la prescrizione dell' IPP è obbligatoria nei soggetti a rischio (età avanzata, storia di pregresse emorragie digestive o ulcere, concomitante terapia con cortisonici); nei pazienti più giovani e senza fattori di rischio, il ricorso all'IPP non è giustificato, anche per la possibilità di induzione di interazioni. Infatti, recentemente, è stato dimostrato che il rischio di sanguinamenti è assai più correlato al grado di acidità gastrica che non all'effetto antiaggregante, così che appare forse più giustificato misurare il pH gastrico, piuttosto che imporre un trattamento protratto con IPP(27).

E' ancora molto frequente il riscontro di prescrizione di IPP in caso di terapia con soli glucocorticoidi, in assenza di prescrizione contemporanea di FANS: questa prescrizione è del tutto ingiustificata. E' ormai accertato che i cortisonici da soli non solo non inducono danno alla mucosa gastrica, ma si stanno moltiplicando gli studi sul ruolo dell'annexina-1, proteina inducibile stimolata dai glucocorticoidi, che giocherebbe un ruolo importante nella risoluzione dell'infiammazione gastrica e nella riparazione del danno ulcerativo (28).

Nel caso di prescrizione di FANS per uso prolungato, sarebbe inoltre indicato, al fine di ridurre il rischio emorragico gastroenterologico, un test per la ricerca dell'infezione da Helicobacter Pylori (50).

Per quanto riguarda le diagnosi gastroenterologiche, pur evidenziandosi un maggior tasso di appropriatezza prescrittiva, vi sono alcuni problemi aperti per cui anche le linee guida non hanno ancora elaborato risposte univoche. Ad esempio il problema del dolore epigastrico. Tale sintomo può infatti essere espressione di varie patologie quali ulcera gastrica o duodenale, dispepsia simil ulcerosa, gastroduodenite, sindrome da dolore epigastrico.

Per il medico del pronto soccorso, così come per il MMG, è imperativo offrire una risposta al paziente prima di poter espletare gli accertamenti diagnostici necessari, quali l'esofagogastroduodenoscopia. In tali casi perciò il principio ispiratore del comportamento prescrittivo è la “buona pratica clinica” che può fare derogare anche a raccomandazioni talora di basso grado.

La dispepsia risulta una delle cause di prescrizione inappropriata di IPP. Essa non è sempre di facile definizione, pur essendo un problema molto diffuso nella popolazione. Occorre sottolineare che prima di intraprendere una terapia, oppure appena iniziata, vi debba essere una ragionevole certezza di assenza di una patologia neoplastica gastroesofagea sottostante. In questi casi anamnesi, segni e sintomi di accompagnamento, associati ad esame endoscopico consentono di differenziare le forme organiche da quelle funzionali.

In queste ultime risulta di non facile soluzione il problema terapeutico; le linee guida sconsigliano l'uso di IPP nelle forme non ulcerose, motorie o indeterminate (40).

Un recente studio tedesco indica che esistono due tipi di strategia di trattamento della dispepsia non ulcerosa, che racchiude in sé sia il dolore epigastrico che il “disconfort dispeptico”. In tali casi vengono suggerite due strategie terapeutiche:

- 1) step up che prevede somministrazione di antiacidi→antiH2→IPP;
- 2) step down che prevede la somministrazione degli stessi farmaci in ordine inverso.

Lo studio indica che a 6 mesi i risultati clinici sui pazienti sono gli stessi, ma i costi della step up significativamente inferiori (57).

Per ciò che riguarda la MRGE nella sua espressione tipica, la diagnosi clinica appare chiara, per cui la risposta terapeutica risulta spesso adeguata. Più difficile è l'interpretazione delle espressioni atipiche extraesofagee, quali la tosse ed il dolore toracico atipico. In questi casi, il medico di pronto soccorso, dopo aver escluso le cause più frequenti di dolore toracico, in primis quelle cardiovascolari e polmonari, si può avvalere della prescrizione di IPP.

Non è facile correlare MRGE a sintomi extra esofagei, tuttavia la risposta terapeutica ad IPP rappresenta un criterio diagnostico ex iuvantibus accettato (52).

Nella routine clinica viene spesso considerato come causa di dolore epigastrico la gastrite. Anche nella nostra casistica sono state poste 8 diagnosi di gastrite per prescrizione di IPP.

Il termine gastrite dovrebbe essere riservato all'infiammazione della mucosa gastrica documentata istologicamente. Essa è infatti il risultato patogenetico di molteplici ed eterogenei fattori; non è perciò una diagnosi clinica, essendo il quadro sintomatologico aspecifico; la terapia perciò, dovendosi basare sull'eziologia, non può essere prescritta in maniera adeguata, se non dopo esame endoscopico, corredato da prelievo biptico(53).

Le molecole più prescritte in pronto soccorso sono state il Pantoprazolo ed il Lansoprazolo.

Ad oggi la letteratura non pare dimostrare la superiorità di un principio rispetto agli altri (1, 20). Una differenza che può giustificare una preferenza per il Pantoprazolo potrebbe risiedere nelle minori interferenze farmacologiche possedute dalla molecola (20).

Dal punto di vista delle indicazioni autorizzate occorre sottolineare che l'Omeprazolo, capostipite degli inibitori di pompa protonica, immesso in commercio nel 1989, presenta indicazioni sia in campo gastroenterologico, sia per la gastroprotezione, meno specificate; permette quindi una maggior estensione interpretativa prescrittiva, rimanendo ferme le limitazioni previste dalle note 1 e 48. Risulta anche essere l'unico IPP prescrittibile nei bambini di età superiore ad un anno(54).

Il Pantoprazolo presenta indicazioni differenti nelle differenti posologie, per cui non può essere prescritto in gastroprotezione a dosaggio di 40 mg (54); questo fatto si è rivelato essere una causa di inappropriata prescrizione anche in pronto soccorso.

La Ranitidina, non indicata in gastroprotezione, è l'unica molecola per la quale è prevista l'indicazione in caso di gastrite o duodenite quando associate ad ipersecrezione acida(54); questa indicazione resta controversa data la necessità di dimostrare istologicamente il processo infiammatorio e la difficoltà di correlare questo ad una documentata ipersecrezione acida.

Il Misoprostolo, una protaglandina assumibile per os, non è mai stato prescritto nella nostra casistica; presenta indicazione solo in gastroprotezione e nel trattamento dell'ulcera peptica; per quest'ultima non rientra però nella nota 48.

## COMMENTO ALLE RISPOSTE DEL QUESTIONARIO DISTRIBUITO AI MMG

Tra i medici di medicina generale l'82% degli intervistati afferma che l'indicazione alla prescrizione dell'IPP consigliata dal DEA della ASL in cui esercitano incide per meno del 30% delle loro prescrizioni.

Secondo un recente studio effettuato presso l'ospedale Malpighi di Bologna in ospedale non si modifica in maniera statisticamente significativa la prescrizione di IPP con cui il paziente viene ricoverato (55).

Nei pazienti giunti al Midland Regional Hospital di Tullamor (Irlanda) il 30% assumeva IPP già all'ammissione e di queste prescrizioni solo il 66% era appropriata (58).

Questi dati indicano che il rapporto tra ospedale e territorio è biunivoco. Infatti se da una parte talora la prescrizione ospedaliera influenza la prescrizione del medico di famiglia, è vero anche il contrario per cui le inappropriatezze tendono a mantenersi (65).

Il 96% degli intervistati indica che l'aderenza prescrittiva alle note AIFA 1 e 48 da parte dei medici ospedalieri è inferiore al 40%. Questo dato concorda con i risultati della nostra casistica che rilevano una aderenza alle note 1 e 48 valutate complessivamente nel 21,5% dei pazienti dimessi dal DEA. Il rapporto OsMed del 2014 indica che la percentuale di pazienti in trattamento con questi farmaci senza il rispetto dei criteri di rimborsabilità previsti dalle note AIFA è del 43,2% (2).

Nelle prescrizioni del medico di pronto soccorso, nel 10% dei casi viene suggerita la gastroprotezione genericamente, senza specificare un farmaco. Il 62% dei medici intervistati ritiene che questa sia una giusta attribuzione di responsabilità all'MMG, data la maggior conoscenza della storia clinica del paziente, mentre il 38% ritiene sia uno scarico di responsabilità del collega del DEA.

Per ciò che riguarda le indicazioni, oltre il 90% dei medici intervistati ritengono che la pirosi e l'epigastralgia siano i sintomi a cui l'IPP appare più associabile.

L'uso in corso di dolore toracico atipico e dispepsia risulta più controverso. Tale atteggiamento rispecchia in buona parte ciò che appare essere il comportamento clinico più usuale e corretto, essendoci sostanziale concordia nell'uso di IPP in corso della MRGE nelle sue sfaccettature, mentre più controverso è l'utilizzo in corso di dispepsia.

## CONCLUSIONI

Gli IPP rappresentano una delle classi farmacologiche più prescritte in Italia e nel mondo, rappresentando un' importante voce di spesa dei sistemi sanitari. Molto spesso, in tutto il mondo, vengono iperprescritti(3).

La casistica riferita ai verbali di dimissione di un DEA di I livello di un ospedale generale della regione Piemonte in un bimestre di alta affluenza, mostra:

- una bassa frequenza di prescrizione di IPP (3,7 % dei dimessi dal PS) senza differenze statisticamente significative tra i sessi;
- un alto tasso di inappropriata prescrizione (78,53%) sia rispetto alle autorizzazioni ministeriali sia rispetto alle note AIFA 1 e 48, soprattutto nei pazienti tra i 53 ed i 65 anni (effetto protettivo delle note AIFA); tale dato di non aderenza alle note è confermato dalle interviste dei medici di famiglia.

Gli errori più frequenti riguardano, in tema di gastroprotezione, una prescrizione di IPP per terapie di breve durata con FANS (sia le indicazioni ministeriali che la nota 1 si riferiscono a pazienti in terapia continuativa con FANS o ASA a basse dosi) o prescrizione di IPP in pazienti in sola terapia corticosteroidica o anticoagulante (senza FANS o ASA a basse dosi) senza altri fattori di rischio aggiuntivi.

La grande maggioranza delle prescrizioni di IPP in campo gastroenterologico riguarda epigastralgia, dolore addominale, gastrite, dispepsia ed MRGE.

Le principali linee guida non ne raccomandano l'uso tranne che nella MRGE. Anche per il MMG i sintomi di epigastralgia e pirosi rappresentano una frequente indicazione prescrittiva per IPP.

L'inappropriata prescrizione è più evidente nel DEA chirurgico rispetto a quello medico. Questo è in gran parte dovuto alle frequenti prescrizioni ortopediche di gastroprotezione per terapie con FANS di breve durata o in assenza di fattori di rischio.

La stima di frequenza di prescrizione di IPP su consiglio del DEA tra i 50 MMG intervistati è inferiore al 30%.

Da alcuni studi emerge come vi sia un rapporto biunivoco tra le prescrizioni dei medici di famiglia che non vengono modificate dai medici ospedalieri,



anche se non appropriate e la trascrizione della terapia dei medici ospedalieri da parte dei medici di famiglia anche quando inappropriata. (55, 58, 65)

Per questi motivi è necessario razionalizzare al massimo le prescrizioni di IPP sia in campo ospedaliero, sia sul territorio al fine di ridurre costi ed uso improprio di farmaci sicuri, ma per i quali sono segnalati effetti indesiderati importanti, specie nell' uso continuativo del paziente anziano pluripatologico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Ahrens D, Chenat J F et al Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharges letters Eur J Clin Pharmacol 2010;66.
- (2) Gruppo di Lavoro OSMED. L'Utilizzo dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2015. Roma: il pensiero scientifico; Roma 2016.
- (3) Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 2008;336: 2-3.
- (4) Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2012 Jul;5(4):219-32.
- (5) Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):172-4.
- (6) Lanza LF, Chan KLF, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728-738.
- (7) Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use. Circulation 2008;118:1894-1909.
- (8) Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendation on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2010;152;101-113.
- (9) Gabrielli M, Pola P. et al. Patologia gastrointestinale da FANS. Aggiornamento medico, 2001; 25,4: 144-150.
- (10) Jaruratanasirikul S., Sriwiriya S. Eur. J. Clin. Pharmacol. 54:159,1998.
- (11) Meli M, Malta R, Aprea L et al, Uso degli Inibitori di Pompa Protonica in un Policlinico Universitario, Italian Journal of Medicine(2012) 6, 202-209.
- (12) National Institute for Health and Care Excellence, Clinical guideline Published: 3 September 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance>.

- (13) <<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>>
- (14) Sachmechi I. et al. *Endocr. Pract.* 13: 345, 2007.
- (15) Beorlegui B. et al. *Ann. Pharmacother.* 34: 1024, 2000.
- (16) O'Connell M.B. et al. *Am. J. Med.* 118: 778, 2005.
- (17) Grammema G.R. et al. *Ther Drug Monit.* 17: 460, 1995.
- (18) Cavuto N.J. et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 57: 215, 1995.
- (19) Lorf T. et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 733, 2000.
- (20) Kirchleiner J. Et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65: 19-31, 2009.
- (21) Rollason V. et al. *Curr. Drug Metab.* 2014, 2 Feb.
- (22) Laine L. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32: 1240, 2010.
- (23) Lazzaroni M. and Porro G.B. *Drugs* 69: 51, 2009.
- (24) Momeni M. and Katz J.D. *Pain Medicine* 14: S18, 2013.
- (25) Labenz J. et al. *Gut* 51: 329, 2002.
- (26) Graham D.Y. et al. *Arch. Intern. Med.* 162: 169, 2002.
- (27) Nishino M, et al. *Digestion* 88: 79, 2013.
- (28) Martin G.R. et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 294:G764, 2008.
- (29) Martin R.M. et al. *Br J Clin Pharmacol* 50: 366, 2000.
- (30) Lo W.K., Chan W.W. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 11: 483, 2013.
- (31) Joel J. et al. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 5(10): 725, 2009.
- (32) Harmark L. et al. *Br.J. Clin. Pharmacol.* 64:819, 2007.
- (33) Myers R.P., et al. *Am. J. Gastroenterology* 96: 3428, 2001.
- (34) Broeren M.A. et al. *Ann. Intern. Med.* 151: 755, 2009.
- (35) Lerotic I. et al. *Dig. Dis.* 29: 482, 2011.
- (36) Ahn J.S. et al. *World J. Gastroenterol.* 19:2560, 2013.
- (37) Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Ed., 2011, pag 1311.
- (38) Dickson EJ, Stuart RC. *Am. J. Pharmacogenomics*, 3: 303, 2003.

- (39) Hutchinson C. et al. Gut 56: 1291, 2007.
- (40) Yin O.Q.P et al. Pharmacogenetics 14: 841, 2004.
- (41) Agenzia Italiana del Farmaco. Note AIFA 2009. Una guida per l'uso appropriato dei farmaci. Bollettino Informazione farmaci 2009; 16 (5-6: 193-197; 220-2).
- (42) <<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm>>
- (43) Li W, Zeng S, Yu L-S, Zhou Q. Therapeutic and Clinical Risk Management 9:259, 2013.
- (44) Stockley's Drug Interactions 9° Ed. Editor K. Baxter, 2010 Pharmaceutical Press.
- (45) Cohen A.F. et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 31: 565P, 1991.
- (46) Lefebvre R.A. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 52: 458, 1992.
- (47) Small D.S. et al. J. Clin. Pharmacol. 48:475, 2008.
- (48) Chong E, Ensom MH. Pharmacotherapy, 23: 460, 2003.
- (49) N.Moran , E. Jones et al The appropriateness of a proton pump inhibitor prescription Irish med J nov 2014 vol107 n 10 : 326-327.
- (50) Harrison Principi di Medicina Interna 19esima ed vol 2 pag 2536.
- (51) Sibbing D. et al. Thromb. Haemost. 101: 714, 2009.
- (52) Savarino , Dulbecco La gestione dei disturbi atipici della MRGE Giornale italiano di endoscopia 2009;32:33-38.
- (53) Harrison "Principi di Medicina Interna 19esima ed vol 2 pag 2544.
- (54) Nota EMA, Londra 21/12/2004.
- (55) Lodato, Poluzzi et al Appropriateness of PPI prescriptions in patients admitted to hospital: attitudes of general practitioners and hospital - physicians in Italy European J of Int Med (2016), <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.01.025>>
- (56) Savarino, Dulbecco et al The appropriate use of proton pump inhibitors : need for a reappraisal Eur J intern med 2017 jan; 37:19-24.
- (57) Van Marrewijk CJ, Mujakovic S et al. "Effect and cost effectiveness of step-up versus step-down treatment with antiacids, H2 Receptor

antagonist, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND STUDY): a primary-care-based randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 215 – 25.

- (58) Mat Saad AZ , Collins N et al *Int J Clin Practice* 2005 Jan; 59(1):31-4.
- (59) Maggio M et al Proton Pump Inhibitors and risk of 1 year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals *JAMA int Med* 2013 apr 8;173(7):518-23.
- (60) <<https://www.drugs.com/>>
- (61) P Anderson Proton Pump Inhibitors linked to Dementia *Medscape Medicals News* February 15; 2016.
- (62) 37 Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2005; 41: 588-94.
- (63) <[http://www.farmacovigilanza.asl3.liguria.it/pdf/Linee\\_Guida\\_IPP\\_anno\\_2015.pdf](http://www.farmacovigilanza.asl3.liguria.it/pdf/Linee_Guida_IPP_anno_2015.pdf)>
- (64) <<https://www.healthsearch.it/>>
- (65) Jones MI, Greenfield SM et al. Proton pump inhibitors: a study of Gps' prescribing. *Fam Pract*. 2001 Jun;18(3):333-8.