



**CORSO DI FORMAZIONE 2019**



**Dott. Luciano Orsini**

## **LE GASTROPATIE E LE RELATIVE NOTE AIFA**

Le note AIFA 48 e 1 non riguardano le gastropatie ma la malattia peptica e la malattia da reflusso gastroesofageo. Il titolo di questo corso di formazione, voluto dalla regione Abruzzo per l'alta prescrizione di farmaci Inibitori di Pompa Protonica in Medicina Generale Convenzionata è quindi infelice, per usare un eufemismo, ma ci consente di affrontare l'inappropriata prescrizione di tali farmaci.

L'appropriatezza prescrittiva non tutela solo i principi farmacoeconomici di costo-benefici ma anche e soprattutto il paziente, il suo diritto ad essere curato secondo le raccomandazioni della medicina basata sulle evidenze. Ma in questa forma di "tutela" entrano in gioco diversi fattori. Sarebbe riduttivo limitarsi a valutare la rimborsabilità degli IPP da parte del SSN, certamente siamo di fronte a una sovra-prescrizione di tali farmaci da parte dei MMG, che qualche burocrate definisce "non legale" da cui ne consegue un danno economico al SSN e regionale, che dettano le regole e, quindi una sottrazione di risorse che potrebbero essere allocate diversamente, di cui risponde solo il MMG che prescrive.

Ma il problema è a monte. Non dobbiamo dimenticarci che la medicina generale convenzionata presenta un vizio di fondo nel rapporto medico-paziente non solo di tipo fiduciario ma anche "clientelare", che da una parte incrementa la competitività professionale ma dall'altra non consente di uniformare trattamenti e scelte assistenziali; spesso inoltre le prescrizioni sono di riflesso, perché provenienti da dimissioni

ospedaliera o da consulenze specialistiche che sfuggono a qualsiasi tipo di controllo.

## Nota 48

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

- **durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)**
  - *ulcera* duodenale o gastrica *positive* per *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)

## Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
  - in *trattamento cronico* con farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**)
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
  - *storia di pregresse* emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
  - *concomitante terapia* con anticoagulanti o cortisonici
  - *età avanzata.*

# Il problema delle sovra-prescrizioni degli IPP è mondiale.

[Ann Fam Med](#). 2018 Nov;16(6):515-520. doi: 10.1370/afm.2315.

## Legacy Drug-Prescribing Patterns in Primary Care.

[Mangin D](#)<sup>1,2</sup>, [Lawson J](#)<sup>3</sup>, [Cuppige J](#)<sup>4</sup>, [Shaw E](#)<sup>3</sup>, [Ivanyi K](#)<sup>3,5</sup>, [Davis A](#)<sup>3,6</sup>, [Risdon C](#)

### PURPOSE:

Polypharmacy is a key clinical challenge for primary care. Drugs that should be prescribed for an intermediate term (longer than 3 months, but not indefinitely) that are not appropriately discontinued could contribute to polypharmacy. We named this type of prescribing *legacy prescribing*. Commonly prescribed drugs with legacy prescribing potential include antidepressants, bisphosphonates, and proton pump inhibitors (PPIs). We evaluated the proportion of legacy prescribing within these drug classes.

### METHODS:

We conducted a population-based retrospective cohort study using prospectively collected data from the McMaster University Sentinel and Information Collaboration (MUSIC) Primary Care Practice Based Research Network, located in Hamilton, Ontario. All adult patients (aged 18 or older) in the MUSIC data set during 2010-2016 were included (N = 50,813). We calculated rates of legacy prescribing of antidepressants (prescription longer than 15 months), bisphosphonates (longer than 5.5 years), and PPIs (longer than 15 months).

### RESULTS:

The proportion of patients having a legacy prescription at some time during the study period was 46% (3,766 of 8,119) for antidepressants, 14% (228 of 1,592) for bisphosphonates, and 45% (2,885 of 6,414) for PPIs. Many of these patients held current prescriptions. The mean duration of prescribing for all legacy prescriptions was significantly longer than that for non-legacy prescriptions ( $P < .001$ ). Concurrent legacy prescriptions for both antidepressants and PPIs was common, signaling a potential prescribing cascade.

### CONCLUSIONS:

The phenomenon of legacy prescribing appears prevalent. These data demonstrate the potential of legacy prescribing to contribute to unnecessary polypharmacy, providing an opportunity for system-level intervention in primary care with enormous potential benefit for patients

## **Appropriateness in prescribing PPIs: A position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) - Study section "Digestive Diseases in Primary Care".**

[Savarino V](#)<sup>1</sup>, [Tosetti C](#)<sup>2</sup>, [Benedetto E](#)<sup>3</sup>, [Compare D](#)<sup>4</sup>, [Nardone G](#)<sup>5</sup>.

### **Author information**

#### **Abstract**

The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) into clinical practice about thirty years ago has greatly improved our therapeutic approach to acid-related diseases for their well-recognized efficacy and safety. Despite the well-defined indications, however, the use of PPIs continues to grow every year in both western and eastern countries and this phenomenon poses serious queries that include the onset of potential adverse effects and the increase in health care costs. The major reason explaining this worrying market expansion is the inappropriate use of PPIs. In order to re-establish a correct use of these effective drugs in daily clinical practice, the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), nominated a panel of experts who reviewed the available clinical literature and produced a series of updated position statements on the use of PPIs in clinical practice.

**L'INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE, L'INCREMENTO DELLE POLITERAPIE CRONICHE IMPONE AL MMG, QUALE FORNITORE DI CURE PRIMARIE, DI MIGLIORARE LE PROPRIE COMPETENZE, SFIDA CHE COINVOLGERA' SEMPRE DI PIU' I GIOVANI COLLEGHI.**

**E' QUESTA UN'OCCASIONE PER RIVEDERE LE NOTE AIFA ALLE LUCE DELLE NUOVE EVIDENZE.**

**IN PRIMIS IL MMG NON VEDE " L'ULERA PEPTICA" MA PAZIENTI CHE RIFERISCONO IN MODO VAGO DISTURBI DIGESTIVI, IN GENERALE QUINDI AFFETTI DA DISPEPSIA.**

Il termine "dispepsia" viene utilizzato per descrivere un insieme di sintomi riferiti al tratto digestivo superiore.

La dispepsia viene comunemente definita come **"dolore o malessere cronico o recidivante localizzato a livello addominale superiore".1**

La dispepsia può essere organica quando legata alla presenza di

malattia peptica, neoplasia, malattia bilio-pancreatica, ecc. e viene definita funzionale dopo esclusione di patologia organica.

Circa il 20% della popolazione presenta sintomi cronici che possono essere attribuiti a malattie della motilità e della funzionalità gastroduodenale, che secondo i criteri di Roma IV sono stati classificati in 4 categorie:

1. Dispepsia Funzionale (FD)
2. Eruttazioni
3. Nausea e Vomito cronici
4. Sindrome da ruminazione

### **CRITERI DIAGNOSTICI ROMA IV PER LA DISPEPSIA FUNZIONALE**

1. **Uno o più dei seguenti**: fastidiosa sensazione di pienezza post-prandiale; fastidiosa e precoce sazietà; fastidioso bruciore epigastrico **e**
2. **Nessuna evidenza di malattia organica** (come da esame endoscopico superiore ) che possa spiegare i sintomi
3. Criteri soddisfatti **per almeno 3 mesi con esordio dei sintomi almeno 6 mesi prima della diagnosi.**

### **CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DA DISTRESS POST-PRANDIALE**

Deve includere entrambi o uno dei seguenti per almeno 3 giorni a settimana:

1. Fastidiosa pienezza post-prandiale ( così intensa da ostacolare le solite attività );
2. Fastidiosa e precoce sazietà ( così intensa da interrompere un pasto regolare )

### **CRITERI DI SUPPORTO**

1. **Il DOLORE** può essere scatenato dal pasto, può essere alleviato dal pasto o si può manifestare a digiuno;
2. **Dopo il pasto può essere presente** gonfiore, eruttazione e nausea;

- 3. Il vomito persistente suggerisce un'altra malattia;**
- 4. Il " bruciore di stomaco" non è un sintomo dispeptico ma spesso coesiste;**
- 5. IL dolore non soddisfa i criteri del dolore biliare;**
- 6. I sintomi che si alleviano con l'evacuazione di feci o gas non dovrebbero essere inclusi nella dispepsia;**
- 7. Altri sintomi digestivi possono coesistere con la sindrome dolorosa epigastrica ( come quelli da reflusso gastro-esofageo e da colon irritabile).**

L'utilità clinica dei criteri di Roma è stata messa in discussione, anche se sembra ragionevole distinguere i pazienti con sintomi scatenati dall'ingestione di cibo ( cioè affetti da sindrome di distress posprandiale PDS , in passato definiti da dismotilità ) da quelli che presentano sintomi indipendentemente dall'attività gastrointestinale ( cioè affetti da sindrome dolorosa epigastrica in passato indicati come da dolore simil-ulcera), ma una sovrapposizione è possibile tra i due gruppi nel senso che anche nella sindrome post-prandiale possono essere presenti dolore o bruciore di stomaco.

Le cause della dispepsia funzionale non sono del tutto chiare.

Può essere dovuta ad alterato svuotamento gastrico, ad alterata "accomodazione" gastrica, ad ipersensibilità gastrica e duodenale e da precedenti infezione GI.

LA DIAGNOSI DI " Dispepsia associata ad Helicobacter Pylori" può essere formulata solo quando l'eradicazione del batterio determina la risoluzione per lungo tempo dei sintomi riferiti; ed è ben noto che la eradicazione necessita anche di terapia con IPP.

Anche la presenza di fattori di stress psicosociale o di malattie psichiatriche ha un ruolo nella eziologia e nell'intensità della dispepsia funzionale.

La diagnosi di dispepsia funzionale FD si basa sulla clinica e sull'esclusione di malattie organiche; pertanto sono necessari tests di

**laboratorio ed una EGDS con biopsia per escludere l'infezione, in particolare da Hp, ulcera peptica, malattia celiaca o tumori maligni.**

**La malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) è una causa potenziale di "sintomi dispeptici". La GERD è caratterizzata da pirosi e rigurgito. Formalmente, basandoci sui criteri di Roma, la presenza della pirosi esclude la dispepsia funzionale. Ciononostante alcuni studi hanno dimostrato che reflusso e sintomi dispeptici possono coesistere nel 40% dei casi.**

**I criteri di Roma suddividono i pazienti con GERD in:**

- A. Malattia da refusso erosiva (ERD erosive reflux disease);**
- B. Da esposizione patologica all'acido (NERD non erosive reflux disease);**
- C. Da ipersensibilità al reflusso ( RH reflux hypersensitivity, normale esposizione all'acido ma associazione tra reflusso e sintomi);**
- D. Piroso funzionale ( FH functional hearthnurn, nessuna associazione tra reflusso e sintomi ).**

**La dispepsia funzionale si può sovrapporre ad ognuna di queste suddivisioni. D'altronde una esposizione patologica all'acido è presente in un terzo dei pazienti con dispepsia e nella metà dei casi di "bruciore di stomaco" e questi pazienti rispondono alla terapia con IPP.**

**È stata studiata anche l'esposizione all'acido del duodeno nei pazienti con dispepsia funzionale, riscontrando un infiltrato duodenale di cellule infiammatorie; tale esposizione può alterare la permeabilità duodenale, predisponendo a flogosi duodenale ed alterata sensibilità e ciò spiega perché alcuni pazienti con dispepsia funzionale senza GERD rispondono alla terapia con IPP.**

**Nei pazienti con dispepsia funzionale sarebbe indicato un trial soppressione acida con IPP e se la diagnosi rimane incerta dopo tale trial si possono richiedere esami ambulatoriali di manometria e Ph-impedenza che permettono di rilevare obiettivamente l'esposizione esofagea all'acido e l'associazione tra reflusso e sintomi riferiti. Questi test inoltre possono rilevare una dismotilità ( ad esempio lo spasmo**

**esofageo) che possono presentarsi con simili sintomi e condizioni comportamentali ( ad esempio la sindrome da “ruminazione” ).**

**Ci può essere anche una sovrapposizione della dispepsia funzionale con la malattie che si manifestano con nausea cronica e vomito; in accordo ai criteri di Roma queste malattie comprendono la Sindrome da nausea cronica e vomito, la sindrome del vomito ciclico e la sindrome da iperemesi cannabinoidi; queste condizioni richiedono consulenza gastroenterologica, come tutti i pazienti che hanno come sintomi predominanti la nausea e/o il vomito.**

## **TRATTAMENTO**

**I Pazienti che presentano una dispepsia funzionale devono essere inizialmente rassicurati ed educati, spiegandi i possibili meccanismi fisiopatologici e e i fattori di rischio associati. Possono essere utili le raccomandazioni sulla dieta e sullo stile di vita ( evitare farmaci FANS, CAFFÈ, CIBI GRASSI E FUMO ) anche se pur essendo dimostrati non è chiaro il reale valore di queste raccomandazioni.**

**Ulteriore passo escludere cause iatrogene. È appropriato ricercare una infezione da Hp, i trial prospettici indicano che la terapia eradicante ( sempre associata ad IPP) è curativa in uno su dieci pz infettati, se il paziente non è infettato è giustificato un trial di soppressione acida con IPP, ANCHE PER ELIMINARE I SINTOMI CORRELATI AD UNA PRESENTAZIONE ATIPICA DELLA GERD.**

**La revisione sistematica Cochrane ha concluso che gli IPP sono efficaci nel trattamento della dispepsia funzionale, indipendentemente dalla dose e dalla durata del trattamento rispetto al placebo. Gli IPP sono leggermente più efficaci degli anti recettori H<sub>2</sub>, ANCHE SE L'EVIDENZA è SCARSA. Un recente trial randomizzato placebo-controllato con preparato a base di antiacido-alginato (Gaviscon) ha dimostrato anche un effetto benefico non solo per il tipico reflusso ma anche per i sintomi dispeptici ( “ bruciore di stomaco” ).**



# DISPEPSIA

## **sintomi di allarme**

Età d'insorgenza >45 anni

Perdita di peso >10% del peso corporeo

Vomito

Melena, rettorragia

Disfagia

Ittero

Familiarità per K tratto gastrointestinale superiore

Pregressa gastroresezione

Pregressa ulcera peptica

# DISPEPSIA: opzioni di gestione

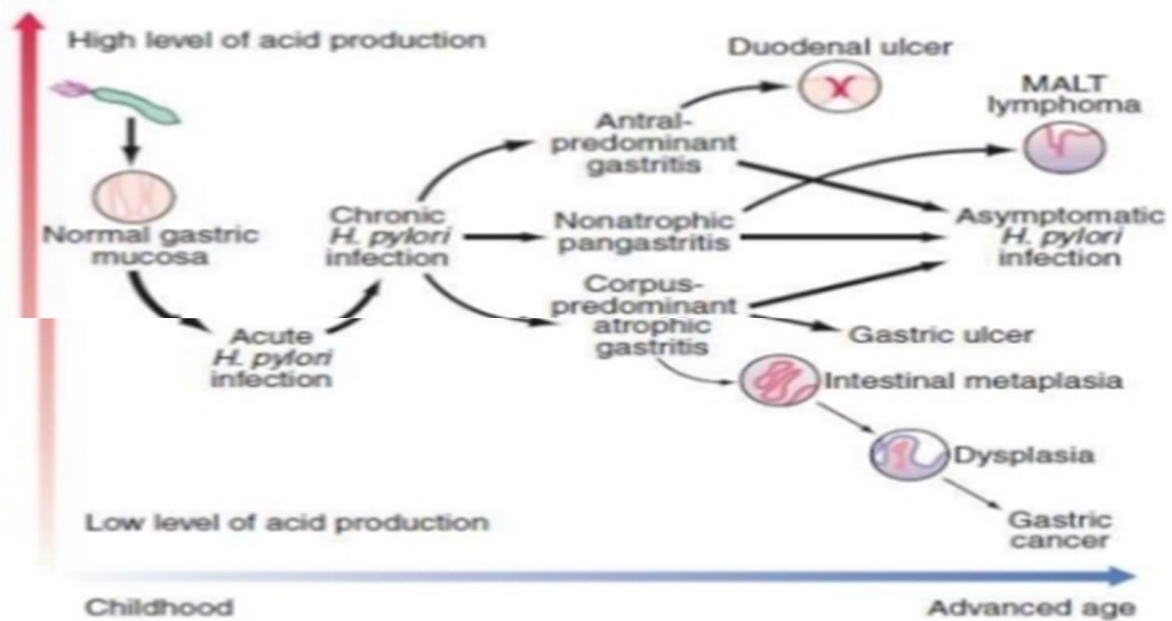
1. Esecuzione immediata di EGDS con trattamento basato sull'esito dell'indagine
2. Trattamento empirico con antisecretori o procinetici, eseguendo EGDS nei nonresponders
3. Ricerca dell'infezione da *Helicobacter pylori*

con tests non invasivi e trattamento  
in caso  
di positività (test-and-treat)

## DISPEPSIA: altre cause

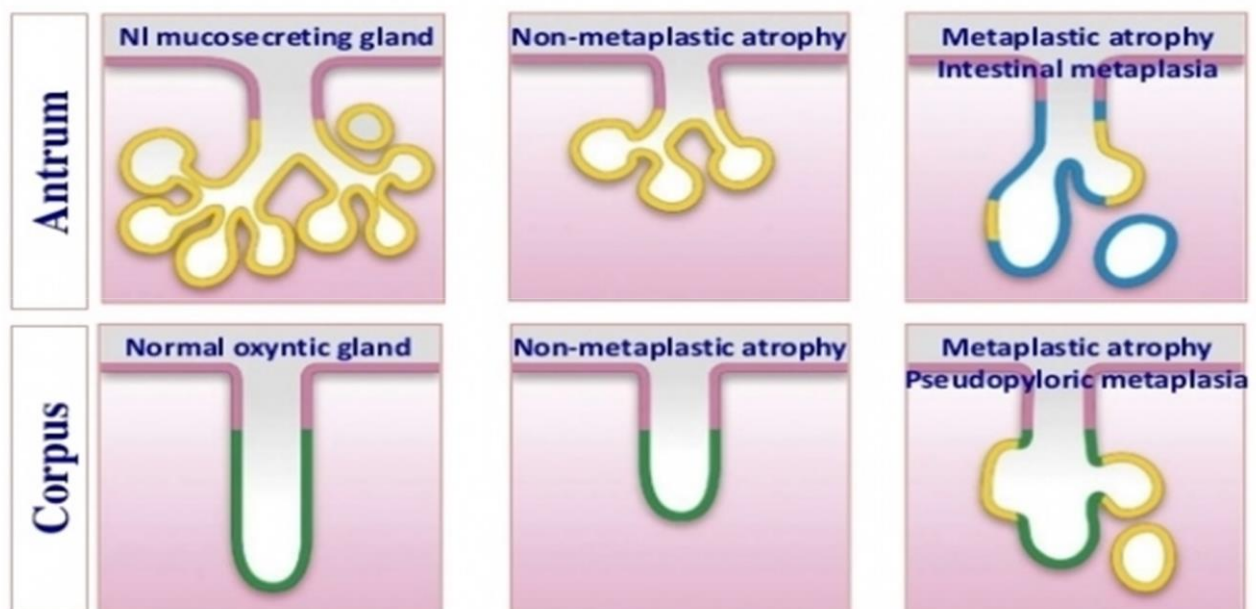
- Cancro del pancreas
- Intolleranza al lattosio
- Celiachia
- Collagenopatie
- Malattia di Crohn
- Diabete mellito
- Patologia tiroidea
- Iperparatiroidismo
- Disionemia

# Natural history of *H. pylori* infection



Longo DL et al. Harrison's gastroenterology & hepatology. McGraw-Hill, New York, USA, 2010.

## Normal & atrophic glandular units in stomach



Rugge M et al. Dig Liver Dis 2008 ; 40 : 650 – 658.

[World J Gastroenterol](#). 2015 Jul 14;21(26):8014-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8014.

## **Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review.**

[Asano N<sup>1</sup>](#), [Iijima K<sup>1</sup>](#), [Koike T<sup>1</sup>](#), [Imatani A<sup>1</sup>](#), [Shimosegawa T](#)

A certain proportion of H. pylori-negative gastric MALT lymphoma patients respond to eradication therapy; hence, H. pylori eradication therapy could be considered as a first-line treatment for gastric MALT lymphomas regardless of their H. pylori infection status.

[Am J Gastroenterol](#). 2017 Feb;112(2):212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10.

## **ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection.**

[Chey WD<sup>1</sup>](#), [Leontiadis GI<sup>2</sup>](#), [Howden CW Moss](#)

### **Abstract**

Helicobacter pylori (H. pylori) infection is a common worldwide infection that is an important cause of peptic ulcer disease and gastric cancer. H. pylori may also have a role in uninvestigated and functional dyspepsia, ulcer risk in patients taking low-dose aspirin or starting therapy with a non-steroidal anti-inflammatory medication, unexplained iron deficiency anemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura. While choosing a treatment regimen for H. pylori, patients should be asked about previous antibiotic exposure and this information should be incorporated into the decision-making process. For first-line treatment, clarithromycin triple therapy should be confined to patients with no previous history of macrolide exposure who reside in areas where clarithromycin resistance amongst H. pylori isolates is known to be low. Most patients will be better served by first-line treatment with bismuth quadruple therapy or concomitant therapy consisting of a PPI, clarithromycin, amoxicillin, and metronidazole. When first-line therapy fails, a salvage regimen should avoid antibiotics that were previously used. If a patient received a first-line treatment containing clarithromycin, bismuth quadruple therapy or levofloxacin salvage regimens are the preferred treatment options. If a patient received first-line bismuth quadruple therapy, clarithromycin or levofloxacin-containing salvage regimens are the preferred treatment options. Details regarding the drugs, doses and durations of the recommended and suggested first-line and salvage regimens can be found in the guideline.

## **Terapia Eradicante**

Definizione	Composizione	Durata
<i>Triplice terapia standard</i>	PPI+claritromicina+amoxicillina	10-14 giorni
<i>Terapia concomitante</i>	PPI+metronidazolo+amoxicillina+claritromicina	7-10 giorni
<i>Terapia sequenziale</i>	PPI+amoxicillina per 5-7 giorni seguito da PPI+metronidazolo+claritromicina per 5-7 giorni	10-14 giorni
<i>Triplice terapia modificata</i>	PPI+levofloxacina+amoxicillina	10 giorni
<i>Quadruplica terapia con bismuto</i>	PPI+metronidazolo+tetraciclina+bismuto	10 giorni
<i>Terapia ibrida</i>	PPI+amoxicillina per 7 giorni seguito da PPI+amoxicillina+metronidazolo+claritromicina per 7 giorni	14 giorni

## GASTRITE

### CLASSIFICAZIONE DELLE GASTRITI

**Tipo A (o del fondo):** si sviluppa nel fondo e nella grande curva dello stomaco, è relativamente rara e più frequente nell'anziano. Patologia a base autoimmune che produce autoanticorpi contro le cellule parietali dello stomaco. Provoca acloridria, anemia perniziosa, atrofia della mucosa ed aumentata incidenza del cancro gastrico

**Tipo B (o dell'antro):** forma sostenuta dall'*Helicobacter pylori*

## **GASTRITE e GASTROPATIA**

- La **gastrite** è definita come un danno della mucosa gastrica associato alla presenza di infiltrato infiammatorio e può essere:

1. acuta
2. cronica multifocale
3. predominante nel corpo
4. cronica attiva predominante in antro (*Helicobacter pylori* correlata)

- La gastropatia è un danno della mucosa gastrica in assenza di infiltrato infiammatorio generalmente causata da agenti irritanti (FANS, alcool, bile)

## **SINTOMI E SEGNI DELLA GASTRITE**

- Pauci o asintomatica nella maggior parte dei casi
- Sindrome dispeptica (epigastralgia, ripienezza post-prandiale, senso precoce di sazietà, gonfiore epigastrico)
- Anemia
  - Macrocitica da carenza di vit. B12
  - Microcitica da carenza di ferro

## **CLASSIFICAZIONE DI SYDNEY**

Criteri Endoscopici

Localizzazione

- **Pangastrite**
- **Gastrite del corpo**
- **Gastrite antrale**

Etiologia

- **Autoimmune (tipo A)**
- **Da H. pylori (tipo B)**
- **Da farmaci o bile (tipo C)**

Severità

- **Normale, bassa, media, alta**

Criteri istomorfologici

- **Acuta**
- **Cronica**
- **Cronicamente attiva**

[www.endoskopischer-a](http://www.endoskopischer-a)

## ➤ FASI DELLA CARCINOGENESI GASTRICA

### LA CASCATA DI CORREA

Mucosa gastrica normale

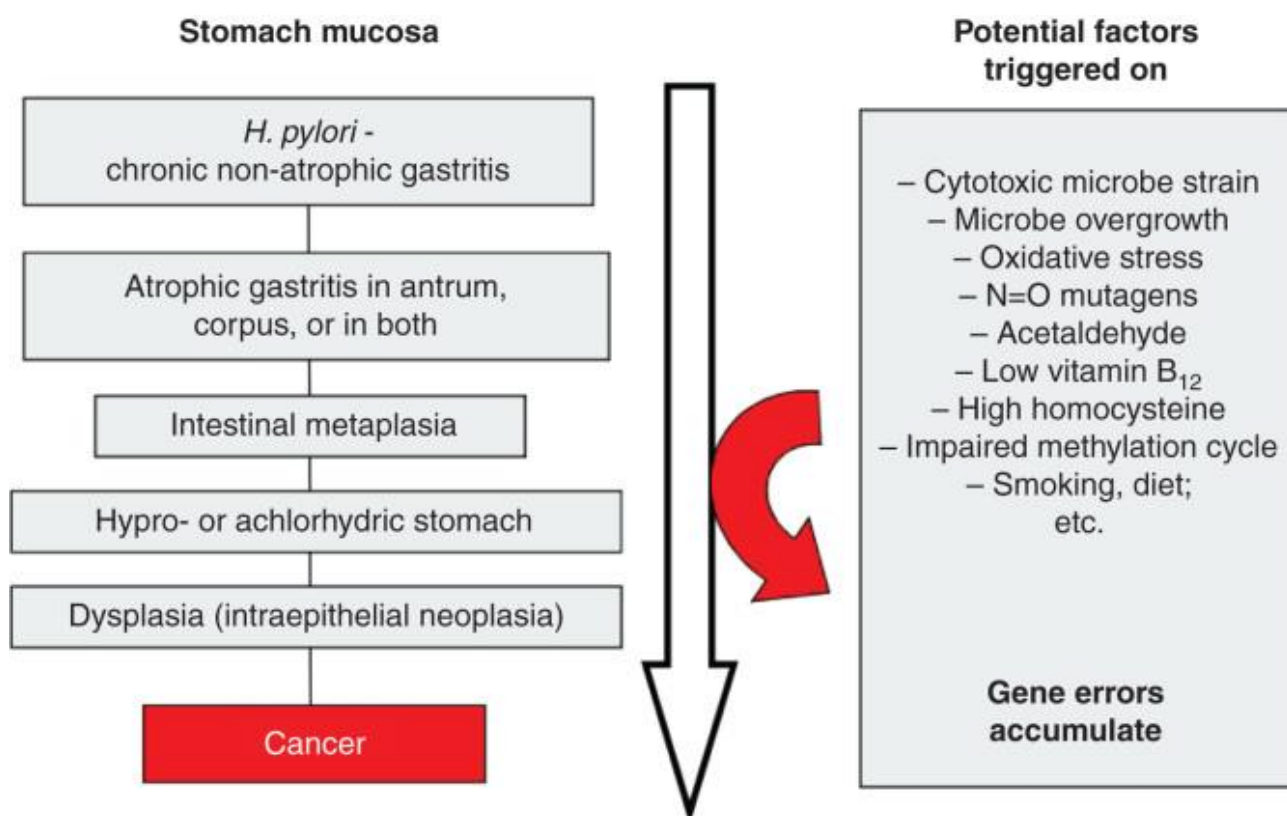
gastrite cronica

atrofia gastrica

metaplasia intestinale

displasia





## OLGA SYSTEM (the Operative Link for Gastritis Assessment)

Principale marker di rischio usato per il cancro:

l'ATROFIA della MUCOSA GASTRICA

Si combina il fenotipo istologico lungo una scala di rischio progressivo di incremento del cancro gastrico

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A n t r o p h y	No Atrophy (score 0) (including <i>incisura angularis</i> )	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including <i>incisura angularis</i> )	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including <i>incisura angularis</i> )	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including <i>incisura angularis</i> )	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

[Autoimmun Rev.](#) 2019 Mar;18(3):215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011. Epub 2019 Jan 11.

## The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective.

Autoimmune gastritis is a chronic progressive inflammatory condition that results in the replacement of the parietal cell mass by atrophic and metaplastic mucosa. A complex interaction of autoantibodies against the parietal cell proton pump and sensitized T cells progressively destroy the parietal cells, inducing hypochlorhydria and then achlorhydria, while autoantibodies against the intrinsic factor impair the absorption of vitamin B<sub>12</sub>. The resulting cobalamin deficiency manifests with megaloblastic anaemia and neurological and systemic signs and symptoms collectively known as pernicious anaemia.

[Scand J Gastroenterol.](#) 2015 Jun 3; 50(6): 657–667.

### Chronic Gastritis

La gastrite cronica è una diagnosi anatomopatologica e non possiede un correlato sintomatologico specifico. La presenza di gastrite cronica non rappresenta un equivalente di dispepsia, non necessita di per se' di alcun trattamento farmacologico SE NON PRESENTE INFEZIONE DA Hp ed è asintomatica, necessita di terapia se sintomatica o in presenza all'esame istologico di metaplasia, Malt, atrofia, anche in assenza di infezione da Hp.

## **Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease.**

[Kavitt RT](#)<sup>1</sup>, [Lipowska AM](#)<sup>2</sup>, [Anyane-Yeboah A](#)<sup>1</sup>, [Gralnek IM](#)

**La malattia da ulcera peptica continua ad essere causa di significativa morbidità e mortalità in tutto il mondo. Circa due terzi dei pazienti con ulcera peptica sono asintomatici.**

**Nei sintomatici il sintomo predominante è l'epigastralgia, che può associarsi a dispepsia, rigonfiamento, senso di pienezza addominale, nausea o precoce sazietà.**

**La maggior parte dei casi di malattia peptica si associa ad infezione da Hp o all'uso di FANS o ad ENTRAMBI**

[Aliment Pharmacol Ther.](#) 2018 Jun;47(11):1464-1471. doi: 10.1111/apt.14652. Epub 2018 Apr 14.

## **Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors.**

[Venerito M](#)<sup>1</sup>, [Schneider C](#)<sup>1</sup>, [Costanzo R](#)<sup>1</sup>, [Breja R](#)<sup>1</sup>, [Röhl FW](#)<sup>2</sup>, [Malferteiner P](#)<sup>1</sup>.

### **BACKGROUND:**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, non-aspirin antiplatelet agents, anticoagulants, selective serotonin reuptake inhibitors and corticosteroids increase the risk of gastroduodenal bleeding.

### **AIM:**

To determine in a retrospective cohort study the contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients taking these drugs.

### **METHODS:**

Among patients with peptic ulcer disease diagnosed by endoscopy from 01/2004 to 12/2014 (N = 1719, 60% males, age 65.8 ± 14.5), 56.9% had peptic ulcer bleeding (cases) and 43.1% uncomplicated peptic ulcer disease (controls). Demographics, intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, non-aspirin antiplatelet agents, anticoagulants, selective serotonin reuptake inhibitors, proton pump inhibitors and corticosteroids were documented. H. pylori status was determined by histology, rapid urease test or serology. Adjusted odds ratios (OR) were estimated by logistic regression analysis.

### **CONCLUSIONS:**

Helicobacter pylori infection increases the risk of peptic ulcer bleeding in peptic ulcer disease patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and non-aspirin antiplatelet agents. H. pylori-positive patients on combined antiplatelet therapy carry the highest risk for peptic ulcer bleeding.

## **CORTICOSTEROIDI: SERVE LA GASTROPROTEZIONE?**

A CURA DEL COMITATO DI REDAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO SULL'USO DEI FARMACI DELLA AUSL DI REGGIO E.

Sulla base dei dati disponibili la risposta non può che essere negativa, senza se e senza ma: la gastroprotezione non serve in chi assume corticosteroidi orali. L'osservazione che i corticosteroidi aumentano la secrezione acida e riducono la produzione di muco da parte della mucosa gastrica ha indotto, e tuttora induce, molti medici a prescrivere un inibitore di pompa (PPI) a scopo profilattico, ma si tratta di una precauzione inutile e potenzialmente dannosa in alcune categorie di pazienti anziani per aumento del rischio infettivo (polmoniti, Clostridium difficile) e di aritmie (da squilibri elettrolitici). Nel corso degli ultimi 30 anni si sono accumulate solide evidenze che smentiscono la possibile relazione causale tra assunzione cronica (>1 mese) di corticosteroidi (dose giornaliera 20-40 mg di metilprednisolone o equivalente) e comparsa di ulcera peptica. A partire dal 1976, alcuni importanti studi retrospettivi, 3 metanalisi <sup>1-3</sup> e 2 studi caso-controllo <sup>4-5</sup> hanno indicato in modo inequivocabile come i corticosteroidi non siano associati all'insorgenza di ulcera peptica. Anche uno studio prospettico, randomizzato, controllato, di grandi dimensioni sul misoprostolo, ha escluso che i corticosteroidi possano essere ulcerogeni <sup>6</sup>. Oggi, le linee-guida più accreditate confermano, con evidenza di tipo A, che la terapia steroidea non è gastrolesiva ed escludono la possibilità di un trattamento preventivo con PPI. Anche se associati agli anticoagulanti orali, i corticosteroidi non richiedono una gastroprotezione, ma soltanto lo stretto monitoraggio dell'INR. L'assunzione contemporanea di corticosteroidi orali e FANS o ASA a basse dosi aumenta il rischio di ulcere e complicazioni gastrointestinali <sup>5</sup>. In molti casi sussistono condizioni di base come l'età avanzata del paziente (>75 anni) o la durata del trattamento col FANS (l'impiego di ASA a basse dosi è cronico per definizione) che di per sé giustificano una gastroprotezione, indipendentemente dall'uso dei corticosteroidi. L'infezione da Helicobacter pylori rappresenta uno dei determinanti maggiori del rischio di ulcera e di sanguinamento gastrointestinale, perciò nei pazienti che iniziano un trattamento con ASA a basse dosi, è necessario effettuare la ricerca del germe ed eradicarlo qualora presente. In un paziente con storia di ulcera peptica o di sanguinamento, la permanente positività per l'Helicobacter pylori (per mancanza o inefficacia della terapia eradicante), richiede che un trattamento corticosteroidico protratto nel tempo venga accompagnato da una gastroprotezione con PPI. In conclusione, relativamente ai casi di più frequente riscontro si ricorda che:

### **Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche**

**1. La PRESENZA DEI SEGNALI DI ALLARME** (anemia, calo ponderale immotivato, vomito ricorrente, disfagia, linfonodi sospetti) **E/O LA COMPARSA DI DISPEPSIA IN PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 50 ANNI**, pongono l'indicazione alla esecuzione della esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per escludere la presenza di malattia neoplastica.

In linea generale, in assenza di questi segnali, il medico curante può trattare direttamente la dispepsia senza sottoporre i pazienti ad esame endoscopico vista l'incidenza molto bassa di neoplasie in tali casi.

## 2. IN OGNI CASO RISULTANO RACCOMANDABILI 3, 4:

- a. **anamnesi farmacologica** (bisfosfonati, calcio antagonisti, nitroderivati, teofillinici, steroidi, FANS, oppioidi, metformina, sali di ferro o potassio) anche per gli esiti di eventuali automedicazioni;
- b. ricerca sistematica di eventuali **disturbi tipici per reflusso gastro-esofageo**;
- c. ricerca dei **“segnali di allarme”** per patologia organica grave;
- d. suggerire una dieta equilibrata e sana, l'abolizione del fumo e del caffè, l'astensione dal consumo di alcolici, anche se non esistono evidenze scientifiche di correlazione diretta tra particolari stili di vita e insorgenza di dispepsia 4.

3. **NEI PAZIENTI DI ETÀ < 50 ANNI E CON SINTOMI DI RECENTE INSORGENZA** può essere indicato un trattamento empirico con procinetici, alginati, antiacidi 3,4.

4. **NEL CASO IN CUI I SINTOMI PERSISTANO DA TEMPO, NON ABBIANO RISPOSTO ALLE PRECEDENTI TERAPIE O SIANO GIUDICATI DAL PAZIENTE PARTICOLARMENTE IMPEGNATIVI**, le Linee Guida suggeriscono un trattamento empirico con anti H2 o IPP a dose standard per 2-4 settimane 3,4. I risultati degli studi differiscono se vengono considerati pazienti trattati in modo empirico **non investigati** (comprendendo verosimilmente anche pazienti con ulcera o esofagite) oppure pazienti con diagnosi di **dispepsia funzionale** (formulata dopo endoscopia).

Se consideriamo il trattamento empirico occorre trattare 5 pazienti con **IPP** per ottenere un miglioramento rispetto al placebo mentre il numero di pazienti da trattare sale a 9 se consideriamo i pazienti con diagnosi endoscopica di dispepsia funzionale 5.

In alternativa viene suggerita 6 la strategia del “Test and Treat” cioè la ricerca dell'*Helicobacter pylori* mediante test non invasivo (urea breath test o antigene fecale, limitando l'uso della sierologia dove i primi due non siano disponibili).

Nei pazienti positivi al test la **terapia eradicante** risulta di

efficacia modesta dovendosi trattare 9 pazienti non investigati con endoscopia e ben 17 pazienti con diagnosi endoscopica di dispepsia funzionale per ottenere un miglioramento in uno di essi ad un anno dall'eradicazione<sup>5,7</sup>.

**Nella pratica clinica, la forza di tali raccomandazioni è limitata dal modesto beneficio evidenziato negli studi: il trattamento con PPI o terapia eradicante fornisce risultati solo del 10% superiori rispetto al placebo.**

**5. NEI PAZIENTI CHE RISPONDONO AL TRATTAMENTO EMPIRICO** non sono necessari ulteriori accertamenti, mentre nei **PAZIENTI CHE NON RISPONDONO AL TRATTAMENTO EMPIRICO** o alla strategia del “Test and Treat” si pone l’indicazione ad **eseguire la EGDS** 3,4,8.

**6. IN CASO DI NEGATIVITÀ DELLA ENDOSCOPIA** è opportuno **rassicurare** il paziente e proporre, in caso di ricomparsa dei sintomi, il trattamento precedentemente risultato efficace 3 oppure un ciclo di 2-4 settimane con antisecretori al dosaggio efficace più basso<sup>3,4</sup>.

7. Trattamenti psicoterapici o volti a migliorare lo stato emotivo dei pazienti sono risultati efficaci **IN PAZIENTI CON DISPEPSIA CRONICA** (NNT 3-4) anche se nel complesso gli studi sono al momento poco numerosi 9 10 11 e le evidenze a supporto dovrebbero essere considerate limitate.

**La nota AIFA 48 e la nota AIFA 1 non includono la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione di anti H2 e IPP in fascia A a carico del SSN.**

## **Gli IPP nel trattamento della dispepsia**

Sono raccomandati, se i sintomi sono molto impegnativi per il paziente dopo fallimento di altri trattamenti quali:

- Rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e *counselling* del paziente

- Approcci rivolti a migliorare lo stato emotivo del paziente
- Altri trattamenti empirici tradizionali (procinetici, antiacidi)

Nel trattamento della dispepsia gli antisecretori IPP sono indicati per periodi di 2-4 settimane a dosi standard:

- in trattamento empirico in pazienti < 50 a.
- dopo esclusione di patologia organica anche in soggetti di età

Superiore Per i modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici, la nota AIFA 48 non include la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione degli antisecretori in fascia A.

## **MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (MRGE)**

La MRGE è una malattia complessa e molto comune, definita dalla presenza di sintomi cronici e/o di danno della mucosa esofagea secondari all'abnorme reflusso del contenuto gastrico nell'esofago 12 13 14.

Il bruciore retrosternale ed il rigurgito acido, singolarmente o insieme, prevalentemente dopo il pasto, con frequenza tale da indurre una riduzione della qualità della vita (almeno 1 episodio/settimana) vengono considerati sintomi altamente specifici e pertanto sufficienti per la diagnosi

3, 12,13,14.

Clinicamente la MRGE oltre alla presenza di sintomi tipici (bruciore retrosternale e rigurgito acido) può presentare altri sintomi di origine esofagea quali la disfagia, la odinofagia ed il dolore toracico non cardiaco. Può inoltre presentare sintomi di origine extraesofagea quali asma, tosse cronica e laringofaringite 3, 12,13,14.

La maggior parte dei pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo ha un quadro endoscopico negativo (Non Erosive Reflux Disease: NERD) e solo meno della metà dei pazienti presenta un quadro endoscopico di esofagite erosiva (Erosive Reflux Disease: ERD); peraltro, talvolta la ERD può verificarsi anche in assenza di sintomi 3, 12-14.

La presenza di malattia erosiva (ERD) si basa sulla diagnosi endoscopica di esofagite. Esistono diverse classificazioni di gravità dell'esofagite, attualmente la più utilizzata è quella di Los Angeles.15 16

Le complicanze della MRGE includono: esofago di Barrett, stenosi, emorragie e perforazioni. Per esofago di Barrett si intende la sostituzione

dell'epitelio squamoso esofageo con epitelio metaplastico colonnare di tipo intestinale. Pertanto la diagnosi non può essere solo endoscopica (evidenza di risalita a fiamma di mucosa rosea oltre la giunzione squamocolonnare) ma necessita anche della conferma istologica (evidenza di epitelio colonnare di tipo intestinale cioè con presenza di cellule caliciformi) 16.

### **1) NEI SOGGETTI NON A RISCHIO, CON SINTOMI TIPICI, SENZA SEGNI DI ALLARME**

(calo ponderale non spiegato, vomito o rigurgito ricorrenti, disfagia, sanguinamento gastrointestinale) la terapia può essere impostata su base empirica senza esecuzione di endoscopia.

L'endoscopia viene raccomandata nei pazienti che:

- non rispondono alla terapia.
- necessitano di terapia cronica.
- con MRGE di lunga durata a rischio di Esofago di Barrett.

2) **NEI PAZIENTI CON NERD** sia gli IPP che gli anti H2 sono più efficaci del placebo. Gli IPP mostrano una modesta superiorità nel controllo dei sintomi rispetto agli anti H2 (RR 0,81 vs RR 0,55) 17. Non vi sono studi clinici randomizzati su trattamenti prolungati, tuttavia il comportamento più conveniente sulla base del rapporto costo/efficacia sembra essere la terapia intermittente "al bisogno" 3, 12-14.

### **3) NEI PAZIENTI CON ESOFAGITE EROSIVA DI GRADO A E B**

(classificazione di

Los Angeles) si raccomanda un trattamento iniziale con dose standard di IPP per 4-6/settimane, essendo questi, secondo diversi studi randomizzati concordanti, più efficaci degli anti H2 (22% di guarigione con placebo, 39% con anti H2 e 76% con IPP) 3, 12-14

#### **Decisioni cliniche**

#### **nell'Esofago di Barrett**

(ACG Practice Guidelines, Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-95)

*Quadro istologico e Indicazione*

#### **No displasia**

Endoscopia a 3 anni

#### **Displasia a basso grado**



Endoscopia a 6-12 mesi  
**Displasia ad alto grado**  
Revisione dell'istologia da  
secondo patologo:  
se confermata esofagectomia

## **IPP e Malattia da Reflusso**

### **Gastroesofageo (MRGE)**

Nella MRGE gli IPP sono indicati.

Terapia iniziale:

- dosi standard per 4-6 settimane nei pazienti con diagnosi clinica o con esofagite di grado lieve (A-B)
- dose doppia di IPP per 4-8 settimane nei pazienti con esofagite di grado C e D o non responsivi a dosi standard

Dopo la remissione dei sintomi la dose viene dimezzata per 4 settimane quindi sospesa, se possibile.

Terapia intermittente "al bisogno":

- dose minima efficace per 2-4 settimane in caso di recidive infrequenti

Terapia di mantenimento:

- dose standard nei pazienti con esofagite severa o esofago di Barrett o in caso di recidive frequenti o in pazienti con persistenza di sintomi anche dopo guarigione endoscopica non controllati con la cura al bisogno.

➤ [Lancet](#). 2018 Aug 4;392(10145):400-408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6. Epub 2018 Jul 26.

### **Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial.**

[Jankowski JAZ](#)<sup>1</sup>, [de Caestecker J](#)<sup>2</sup>, [Love SB](#)<sup>3</sup>, [Reilly G](#)<sup>4</sup>, [Watson P](#)<sup>5</sup>, [Sanders S](#)<sup>6</sup>, [Ang Y](#)<sup>7</sup>, [Morris D](#)<sup>8</sup>, [Bhandari P](#)<sup>9</sup>, [Brooks C](#)<sup>10</sup>, [Attwood S](#)<sup>11</sup>, [Harrison R](#)<sup>12</sup>, [Barr H](#)<sup>13</sup>, [Moayyedi P](#)<sup>14</sup>; [AspECT Trial Team](#).

receive high-dose (40 mg twice-daily) or low-dose (20 mg once-daily) PPI, with or without aspirin (300 mg per day in the UK, 325 mg per day in Canada) for at least 8 years,

High-dose PPI and aspirin chemoprevention therapy, especially in combination, significantly and safely improved outcomes in patients with Barrett's oesophagus

➤ [POEMs](#)

**PATIENT-ORIENTED EVIDENCE THAT MATTERS**

# Aspirin Plus a High-Dose PPI Prevents Death and Progression in Patients with Barrett Esophagus

## 4) NEI PAZIENTI CON ESOFAGITE EROSIVA DI GRADO C E D O NEI PAZIENTI CON PERSISTENZA DEI SINTOMI A DOSE STANDARD O CON SINTOMI EXTRAESOFAGEI

sono consigliati IPP a dose doppia per 8 settimane 3, 12-14.

5) **NEI PAZIENTI CON ESOFAGO DI BARRETT** la terapia con IPP deve essere mantenuta indipendentemente dai sintomi, poiché la presenza o meno di questi non si correla né con la presenza di esofago di Barrett, né con il grado di displasia. Il rischio di degenerazione neoplastica di questa condizione è di entità modesta e l'insorgenza è lenta. In questi pazienti è quindi indicata una attenzione particolare, ma senza allarmismo come si vede dalla bassa intensità dei follow up attualmente previsti<sup>18</sup>.

## 6) LA TERAPIA EMPIRICA E LA TERAPIE DELLA NERD O MRGE DI GRADO LIEVE

dovrebbero prevedere una **fase iniziale**, avente l'obiettivo di controllo dei sintomi, seguite da una **fase di riduzione** della terapia sino alla **sospensione** o alla **assunzione al bisogno**. In caso di recidive è previsto l'impiego di dosi standard di antisecretori per periodi limitati (4-6 settimane) oppure delle dosi minime efficaci per periodi protratti in base alla risposta dei pazienti.

**IL TRATTAMENTO DELLE FORME PIÙ SEVERE**, dopo verifica endoscopica, prevede l'impiego di dosi maggiori di antisecretori e la prosecuzione della terapia a dosi piene per lunghi periodi 3, 12-14.

### a. Terapia iniziale

Nei pazienti con sintomi da MRGE non sottoposti a endoscopia e nei pazienti con esofagite di grado lieve (A-B) si suggerisce l'utilizzo di dosi standard di IPP per 4-6 settimane 3, 13, 14.

Nei pazienti con esofagite da reflusso di grado C e D o con sintomatologia resistente alla dose standard si suggerisce l'uso di una dose doppia di IPP per 4-8 settimane 3, 13, 14.

Non vi sono evidenze convincenti del fatto che antiacidi ed alginati siano di qualche beneficio nel trattamento dell'esofagite, ma possono essere utilizzati empiricamente per sintomi lievi o nel trattamento a lungo termine dopo la terapia iniziale con IPP 3, 12-14.

#### **b. Fase di riduzione (step down)**

Nei pazienti che hanno una risposta al trattamento iniziale è consigliata la riduzione al 50% della dose di IPP per 2-4 settimane ed

- in caso di continua remissione clinica - è possibile sospendere la terapia 3, 13, 14.

#### **c. Terapia di mantenimento con IPP a dosi standard:**

La terapia di mantenimento con dosi standard è consigliabile 3, 13, 14:

- Nei pazienti con esofagite severa (grado C e D)
- Nei pazienti con esofago di Barrett
- Nei pazienti con frequenti recidive della sintomatologia, tipica o atipica
- Nei pazienti con persistenza di sintomi anche in presenza di guarigione endoscopica che non rispondono adeguatamente alla terapia al bisogno.

#### **d. Terapia intermittente "al bisogno"**

La terapia intermittente alla dose minima efficace per 2-4 settimane al bisogno è **consigliabile** 13, 14:

- Nei pazienti con sintomi lievi e recidive infrequenti.

**L'ulcera peptica** è una soluzione di continuità della mucosa gastrica o duodenale legata all'azione peptica della secrezione gastrica.

La quasi totalità delle ulcere duodenali (> 90 %) ed il 70 % delle ulcere gastriche è legata all'infezione da *Helicobacter pylori* 19. Una percentuale minore di ulcere, variabile dal 5 al 15%, è correlata con l'assunzione di aspirina (ASA) e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) 20.

**1.** La terapia dell'**ULCERA HELICOBACTER PYLORI-CORRELATA** consiste nel trattamento di eradicazione dell'infezione. La terapia eradicante

induce la cicatrizzazione a 6 settimane nel 96% delle ulcere duodenali e nell'83% delle ulcere gastriche 19, 21.

L'avvenuta eradicazione deve essere controllata con un test accurato (13 C urea breath test, preferibilmente)

- nelle ulcere gastriche a 6-8 settimane dalla conclusione della terapia eradicante (eventualmente nel corso dell'endoscopia di controllo)
- nelle ulcere duodenali in caso di persistenza o recidiva dei sintomi 4, 22

In caso di mancata eradicazione il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di seconda scelta, la cosiddetta quadruplica terapia.

In caso di ulteriore fallimento il paziente va inviato allo specialista.

In caso di recidiva dell'ulcera, nonostante l'eliminazione del batterio, è consigliata una terapia continuativa con antisecretori, previa esclusione di altre cause.

La terapia di mantenimento con IPP si rende necessaria in caso di precedenti complicanze o di situazioni di comorbidità che rendono pericolose eventuali complicanze.

Nelle ulcere duodenali non è necessaria la rivalutazione endoscopica, mentre nei pazienti affetti da ulcera gastrica la cicatrizzazione deve essere documentata mediante endoscopia 22.

**2. La terapia dell'ULCERA PEPTICA ASSOCIATA AD ASSUNZIONE DI FANS O ASA e infezione da Helicobacter pylori** consiste nell'astensione dall'assunzione di questi farmaci quando possibile, nel trattamento di eradicazione dell'infezione e nella terapia con IPP (vedi capitolo precedente) alla dose minima efficace.

La terapia dell'ulcera associata all'assunzione di FANS o ASA in **assenza di infezione** da Helicobacter pylori consiste nella sospensione dei farmaci gastrolesivi (se possibile) e nell'impiego di IPP a dose standard 22.

**3. Le ULCERE PEPTICHE NON CORRELATE AD HELICOBACTER PYLORI** richiedono un trattamento con IPP per 4-8 settimane.

Nelle infrequenti condizioni cliniche con ulcera peptica non correlata all'Helicobacter pylori o all'uso di ASA o FANS, è indicata una terapia con IPP a dosaggio standard per 4-8 settimane (ulcere

duodenali) o 8-12 settimane (ulcere gastriche) 22.

## **IPP ed Infezione da**

## **Helicobacter pylori**

### **Obiettivi dell'intervento**

- Orientamento all'impiego di FANS a bassa gastrolesività
- Riduzione dei danni gastrointestinali legati all'assunzione di farmaci

Diverse categorie di farmaci di comune impiego possono essere causa o concausa di danni gastrointestinali anche gravi.

La possibilità di ridurre questo rischio con provvedimenti diversi rappresenta

un argomento importante nella pratica clinica.

Nella adozione delle scelte comportamentali risulta indispensabile:

- limitare l'uso dei FANS più gastrolesivi quali ketorolac e piroxicam 23
- identificare i pazienti a rischio
- distinguere tra profilassi primaria e secondaria del danno gastrointestinale

Gli inibitori delle COX-2 presentano efficacia clinica simile a quella dei FANS tradizionali, e sono dotati di inferiore gastrolesività, pur comportando anch'essi un certo grado di rischio. I COX-2 inibitori espongono i pazienti ad un aumentato rischio di eventi trombotici rispetto ai FANS tradizionali.

L'assunzione di ASA a dose antiaggregante in soggetti a rischio cardiovascolare ischemico vanifica la minore gastrolesività degli inibitori delle COX-2 23

### **Nota 1 AIFA: Fattori di Rischio per sanguinamento gastrointestinale**

(criteri di concedibilità in fascia A)

- precedente ulcera peptica o emorragia digestiva superiore
- età > 75 anni
- concomitante uso di steroidi o anticoagulanti

## Raccomandazioni di prevenzione del danno gastrointestinale

### 1. Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS

Nei pazienti con uno o più dei fattori di rischio citati nella Nota 1 AIFA ove si prevedano terapie con FANS protratte, i farmaci gastroprotettori dovrebbero essere utilizzati sin dall'inizio del trattamento 24.

Scelta dei farmaci per la gastroprotezione:

Gli IPP in dosi standard (v.Tabella) sono efficaci nella prevenzione delle ulcere, ma mancano i dati sulle complicanze 23.

Misoprostolo (200 microgrammi 4 volte/die), è efficace anche sulle complicanze, ma gravato di effetti collaterali fastidiosi (crampi addominali, diarrea) che ne limitano la compliance 25.

L'uso di H2-bloccanti a scopo profilattico con dosi standard non è raccomandato. L'impiego di dosi doppie, è efficace ma non presenta vantaggi economici o gestionali rispetto all'impiego di dosi standard di IPP 23

### 2. Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da ASA

La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA (inteso come impiego protratto di dosi antiaggreganti) dovrà essere valutata, caso per caso, in relazione al rischio di base del paziente (pregresso sanguinamento, ulcera peptica o altri fattori di rischio concomitanti) 26.

È utile a questo riguardo ricordare che l'ASA in prevenzione primaria è indicato (100 mg\die o a di alterni) nei soggetti il cui rischio cardiovascolare

a 10 anni superi il 10%. A queste dosi, l'incremento del rischio assoluto per ulcera e sanguinamento grave è molto modesto: rispettivamente +0,6% e +0,1 nelle donne 27 +0,2 e +0,1 % nei maschi 28.

### 3. Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS e ASA

Nella profilassi **secondaria** del sanguinamento gastrointestinale da ASA o FANS è indicata la ricerca dell'H. pylori e l'eventuale eradicazione in caso di infezione documentata: ad eradicazione avvenuta

e nei pazienti H. pylori negativi, è indicato il trattamento protratto con dosi standard di IPP, 29.

#### **4. Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale in corso di doppia terapia antiaggregante**

La somministrazione di due diversi farmaci antiaggreganti è indicata in pazienti portatori di stent coronarici: in questa popolazione il rischio di emorragia risulta superiore a quello della terapia antiaggregante in popolazioni non selezionate.

Il rischio di sanguinamento è fortemente correlato alle dosi di ASA somministrate:

l'associazione di ASA a dose 75 -100 mg/die con clopidogrel (300 mg/die per 3 mesi e 75 mg/die per 9 mesi) presenta un rischio analogo

a quello riscontrato nei pazienti trattati con solo ASA a dosi > 200 mg., 30

Va precisato che le emorragie digestive rappresentano il 60 % dei sanguinamenti gravi 31.

Efficacia preventiva del trattamento con antisecretori in pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione: in considerazione dell'elevato rischio di sanguinamento e della gravità di questi pazienti, la somministrazione di PPI sembra avere un rapporto beneficio/rischio favorevole.

#### **5. Trattamenti per i quali la profilassi con antisecretori non è raccomandata**

**Corticosteroidi ed anticoagulanti orali** - Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2-bloccanti, IPP o misoprostolo per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi 32 o da anticoagulanti orali 33 , se non in associazione con FANS.

In prevenzione secondaria, dopo diagnosi di ulcera peptica o sanguinamenti, è raccomandato l'uso di farmaci antisecretori 23.

La comparsa di dispepsia in trattamento con steroidi può suggerire l'uso empirico degli IPP, con le raccomandazioni d'impiego già descritte per la dispepsia, ma non in prevenzione primaria.

**Eparine** - La somministrazione profilattica di eparine a basso peso molecolare è molto diffusa nelle situazioni a rischio

tromboembolico (traumi maggiori, immobilizzazione protratta postoperatoria).

Il rischio di emorragie gravi riscontrato nei diversi studi differisce notevolmente, ma è sostanzialmente molto basso: casistiche citano incrementi assoluti del +0,35 - +1,2 % del rischio complessivo di emorragia 34 35, mentre altri studi non riferiscono incremento di rischio significativo 36.

L'uso di antisecretivi in associazione a eparine non è supportato da studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali.

L'uso routinario di farmaci antisecretivi in pazienti che fanno uso di eparine non è raccomandato. Il loro uso può essere giustificato in pazienti con particolari condizioni di rischio (p. es. pregressi sanguinamenti digestivi) o che fanno un uso concomitante di FANS e corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica.

**Bisfosfonati** - La somministrazione dei bisfosfonati orali è stata posta in relazione all'induzione di dispepsia ed esofagite. Questi effetti collaterali risultano minimizzati dalla corretta postura dopo l'assunzione del prodotto e vengono descritti con minore frequenza con i preparati orali per somministrazione settimanale.

La somministrazione di IPP è spesso effettuata a scopo preventivo in pazienti trattate con bisfosfonati, ma non esistono documentazioni di una sua efficacia in queste condizioni. L'innalzamento del pH gastrico indotto dagli IPP, potrebbe inoltre interferire sfavorevolmente con l'assorbimento dei bisfosfonati che sono molecole acide da assumere a stomaco rigorosamente vuoto lontane dalla assunzione di antiacidi.

## **6. Scenari clinici particolari**

Alcune situazioni cliniche vengono spesso trattate come condizioni "a rischio" senza essere indicazioni approvate ad un trattamento con antisecretori.

Per tali situazioni, l'assenza di documentate prove di efficacia, non consente di valutare il rapporto beneficio\rischio dell'impiego degli



antisecretori come trattamento preventivo.

Nei casi più severi è applicabile il concetto di “buona pratica clinica” per cui il rapporto beneficio/rischio di un trattamento con IPP può essere considerato favorevole e possono essere ipotizzate modalità di erogazione dei farmaci tramite canali di distribuzione diretta.

### ***Antisecretori nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo -***

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo presentano problematiche legate ad una patologia di base ed a trattamenti con farmaci potenzialmente gastrolesivi. Essi rappresentano una situazione clinica dove l'impiego preventivo di antisecretori può costituire un esempio di “buona pratica clinica” anche se le evidenze non sono attualmente disponibili.

***Insufficienza renale*** - La frequente insorgenza di sintomi dispeptici e di problemi digestivi nei pazienti con insufficienza renale cronica severa si traduce nella pratica corrente nella prescrizione di antisecretori a scopo gastroprotettivo. Attualmente, non esistono evidenze che dimostrino un'utilità a trattamenti in prevenzione primaria. L'impiego degli IPP dovrebbe essere preso in considerazione caso per caso in presenza di sintomi o nei pazienti più gravi.

***Cirrosi epatica*** - L'ipertensione portale conseguente a condizioni di cirrosi epatica avanzata è causa di gastropatia congestizia e di varici esofagee; questo riscontro porta frequentemente all'impiego di IPP nonostante non siano disponibili adeguate prove di efficacia se non nella profilassi del ri-sanguinamento dopo legatura o sclerosi delle varici esofagee 37.

L'impiego di antisecretori in pazienti affetti da cirrosi epatica è quindi consigliato nelle situazioni più gravi o in caso di comparsa di sintomi riferibili a specifici problemi clinici (es. sanguinamenti o dispepsia).

### ***Chemioterapie antitumorali e neoplasie avanzate*** - Il

riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia

antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie

contenenti 5-fluorouracile 38 porta al frequente impiego di antisecretori.

Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per IPP e H2 antagonisti, 39 non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti.

La somministrazione di antisecretori a scopo preventivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale dovrebbe essere valutata caso per caso in considerazione del rapporto benefici/rischi in particolare per la frequente associazione con terapie potenzialmente gastrolesive (FANS o corticosteroidi).

### **IPP nella Gastroprotezione**

Nella prevenzione dei danni da FANS tradizionali gli IPP sono indicati:

In prevenzione primaria

- età > 75 anni
- concomitante uso di steroidi o anticoagulanti orali

In prevenzione secondaria

- pazienti con pregressa ulcera gastrica o duodenale
- pazienti con pregresso sanguinamento digestivo

Nei pazienti trattati con doppia terapia antiaggregante, o sottoposti a trapianto d'organo, o affetti da cirrosi epatica grave, neoplasie avanzate o dializzati in insufficienza renale, il trattamento con PPI può rappresentare una **buona pratica clinica**

Nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare, steroidi glicocorticoidi, anticoagulanti orali o bisfosfonati gli IPP **non sono raccomandati** nella prevenzione primaria dei sanguinamenti o del danno intestinale.

1 AMultinational Consensus Document on functional Gastrointestinal Disorders. Rome II. Gut 1999; supplement n. 2, volume 45.

2 Talley NJ, Vakil M and the PPC ACG Am J Gastroenterol 2005; 100: 2324-2337

3 New Zealand Guidelines Group "Management of Dyspepsia and Heartburn" – Evidence Based best practice Guideline [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz) , Giugno 2004

4 NICE Dyspepsia Management of dyspepsia in adults in primary care – Clinical Guideline 12 Agosto 2004

5 Moayyedi P et al Cochrane coll. Pharmacological interventions for NUD 2005

6 American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia Gastroenterology 2005; 129: 1756-1780

7 Moayyedi P et al Cochrane coll. Eradication of Helicobacter pylori for NUD 2005

8 American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia Gastroenterology 2005; 129: 1753-1755

9 Jackson JL et al. Am J Med 2000; 108: 65-72

10 Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Gastroenterology 2002; 123: 1778-1785

11 Wu CY, Chou LT, Chen HP, Chang CS, Wong PG, Chen GH Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia.

Hepatogastroenterology 2003; 50: 278-83.

12 VHA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of Adults with Gastro-oesophageal Reflux Disease in Primary care practice Marzo 2003

13 University of Michigan Health System, "Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Guidelines for Clinical Care", marzo 2002.

14 De Vault KR, Castell DO Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200

- 15 Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996; 111: 85-92.
- 16 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999; 45: 172-80
- 17 Bart van Pinxteren, Mattijs E. Numans, Joseph Lau, Niek J. de Wit, A. Pali S. Hungin, Peter A. L. Bonis *J Gen Intern Med* 2003; 18: 755-762
- 18 ACG Practice Guidelines, *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95
- 19 Ford A, Delaney B, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003840
- 20 Guidelines for management of Peptic Ulcer Disease”, a cura della University of Michigan Health System. 2001
- 21 Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
- 22 Prodigy Guidance Dyspepsia - proven Duodenal Ulcer, Gastric ulcer NSAID associated ulcer July 2005  
www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=dyspepsia-provenDUorGU
- 23 Simon LS. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 1011-1025.
- 24 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296. Review
- 25 Delmas PD, Lambert R, Capron MH. Misoprostol in the prevention of gastric erosions caused by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61: 126-131
- 26 Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1924-1936.
- 27 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1293-1304..
- 28 PHS Study Group *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35
- 29 Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13
- 30 The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003;108:1682-1687
- 31 The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502
- 32 Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1089-1093.
- 33 Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1274-1283.
- 34 Reiertsen O, Larsen S, Storkson R, Trondsen E, Lovig T, Andersen OK, Lund H, Mowinckel P.. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28: 1015-20.
- 35 Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group..*Circulation* 2004; 110: 874-9. Epub 2004 Aug 2
- 36 Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. et al *Arch Intern Med*. 2005;165:341-5
- 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.
- 38 Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 35-44
- 39 Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Panzini I, Abbasciano V Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine Versus Placebo in the Prevention of Chemotherapy-Induced Gastroduodenal Injury *J Clin Oncol* 18:463-467.

## CONSUMI IPP ANNO 2018

### ASL

### LANCIANOVASTOCHIETI

Distretto medico MB	Principio attivo	Nota Aifa	Spesa lorda	Spesa netta	DDD	Tr
715 DSB Alto Vastese	esomeprazolo	01	24668,54	21179,16	39414,65872	
715 DSB Alto Vastese	esomeprazolo	148	15,28	15,18	37,33334	
715 DSB Alto Vastese	esomeprazolo	48	47182,12	39796,44	85175,99456	
715 DSB Alto Vastese	lansoprazolo	01	40124,18	34718,1	77140	
715 DSB Alto Vastese	lansoprazolo	148	55,37	47,01	105	
715 DSB Alto Vastese	lansoprazolo	48	39754,21	33640,86	76132	

715 DSB Alto Vastese	omeprazolo	01	38255,84	35969,89	91679
715 DSB Alto Vastese	omeprazolo	148	33,78	33,54	84
715 DSB Alto Vastese	omeprazolo	48	34485,85	31921,67	81172
715 DSB Alto Vastese	pantoprazolo	01	30100,76	25156,75	48027
715 DSB Alto Vastese	pantoprazolo	148	30,36	30,14	56
715 DSB Alto Vastese	pantoprazolo	48	41064,52	34883,18	67718
715 DSB Alto Vastese	rabeprazolo	48	13672,06	10087,95	25900
716 DSB Vasto	esomeprazolo	01	58412,31	50359,84	99007,9882
716 DSB Vasto	esomeprazolo	148	8,89	6,6	18,66667
716 DSB Vasto	esomeprazolo	48	122974,55	103684,47	227574,6568
716 DSB Vasto	lansoprazolo	01	85078,46	71418,99	154917
716 DSB Vasto	lansoprazolo	148	13,9	13,53	28
716 DSB Vasto	lansoprazolo	48	104804,8	87779,24	200907
716 DSB Vasto	omeprazolo	01	80730,75	73802,91	192514
716 DSB Vasto	omeprazolo	148	5,63	5,47	14
716 DSB Vasto	omeprazolo	48	116618	107190,37	280679
716 DSB Vasto	pantoprazolo	01	89990,56	77058,41	151557
716 DSB Vasto	pantoprazolo	148	54,8	53,39	119
716 DSB Vasto	pantoprazolo	48	153885,54	130002,41	262654
716 DSB Vasto	rabeprazolo	48	38073,68	27481,76	72436
717 DSB Lanciano Area Frentana	esomeprazolo	01	24717,35	21021,75	41019,99399
717 DSB Lanciano Area Frentana	esomeprazolo	148	8,42	8,2	18,66667
717 DSB Lanciano Area Frentana	esomeprazolo	48	129983,11	110629,72	256573,3221
717 DSB Lanciano Area Frentana	lansoprazolo	01	69134,15	56620,23	121492
717 DSB Lanciano Area Frentana	lansoprazolo	148	14,96	9,8	21
717 DSB Lanciano Area Frentana	lansoprazolo	48	107338,76	87633,81	201005
717 DSB Lanciano Area Frentana	omeprazolo	01	78081,75	70365,45	186613
717 DSB Lanciano Area Frentana	omeprazolo	148	35,73	32,25	84
717 DSB Lanciano Area Frentana	omeprazolo	48	115112,99	104216,87	278740
717 DSB Lanciano Area Frentana	pantoprazolo		7,88	7,82	14
717 DSB Lanciano Area Frentana	pantoprazolo	01	56631,64	44345,09	87689
717 DSB Lanciano Area Frentana	pantoprazolo	148	7,3	7,25	14
717 DSB Lanciano Area Frentana	pantoprazolo	48	151130,72	120491,68	247485
717 DSB Lanciano Area Frentana	rabeprazolo	48	38685,06	28113,94	73752
718 DSB Sangro Aventino	esomeprazolo	01	46688,43	39385,26	73639,98574
718 DSB Sangro Aventino	esomeprazolo	148	135,03	120,68	242,66666
718 DSB Sangro Aventino	esomeprazolo	48	103397,17	86052,59	185658,661
718 DSB Sangro Aventino	lansoprazolo	01	73671,96	62219,75	133952
718 DSB Sangro Aventino	lansoprazolo	148	34,9	32,07	63
718 DSB Sangro Aventino	lansoprazolo	48	73549,73	61354,5	136535
718 DSB Sangro Aventino	omeprazolo	01	93356,67	85506,26	218309
718 DSB Sangro Aventino	omeprazolo	148	62,48	62,04	154
718 DSB Sangro Aventino	omeprazolo	48	78723,44	72278,03	184828

718 DSB Sangro Aventino	pantoprazolo	01	63992,06	49832,91	96866
718 DSB Sangro Aventino	pantoprazolo	148	19,36	15,46	28
718 DSB Sangro Aventino	pantoprazolo	48	87330,54	72348,09	142247
718 DSB Sangro Aventino	rabeprazolo	48	39105,18	26986,36	70546
719 DSB Francavilla	esomeprazolo	01	52127,01	45225,82	88545,32359
719 DSB Francavilla	esomeprazolo	148	43,7	35,04	74,66666
719 DSB Francavilla	esomeprazolo	48	102167,83	85811,98	194954,6621
719 DSB Francavilla	lansoprazolo	01	56515,31	46695,09	99309
719 DSB Francavilla	lansoprazolo	148	12,36	12,02	28
719 DSB Francavilla	lansoprazolo	48	55001,76	44346,67	101073
719 DSB Francavilla	omeprazolo	01	58785,86	52269,81	135555
719 DSB Francavilla	omeprazolo	148	5,63	5,47	14
719 DSB Francavilla	omeprazolo	48	65820,33	59130,33	153888
719 DSB Francavilla	pantoprazolo	01	50217,73	40723,45	79926
719 DSB Francavilla	pantoprazolo	148	29	22,01	49
719 DSB Francavilla	pantoprazolo	48	84881,66	69117,5	141582
719 DSB Francavilla	rabeprazolo	48	25418,2	19435,22	50358
720 DSB Chieti	esomeprazolo	01	50942,58	44497,41	84989,31982
720 DSB Chieti	esomeprazolo	148	14,16	10,9	18,66666
720 DSB Chieti	esomeprazolo	48	102883,64	86424,7	182438,6523
720 DSB Chieti	lansoprazolo	01	69466,37	58510,32	127792
720 DSB Chieti	lansoprazolo	148	6,18	6,01	14
720 DSB Chieti	lansoprazolo	48	67100,41	54197,37	123417
720 DSB Chieti	omeprazolo	01	58117,4	51342,94	134477
720 DSB Chieti	omeprazolo	148	11,26	10,94	28
720 DSB Chieti	omeprazolo	48	64326,85	55130,06	146020
720 DSB Chieti	pantoprazolo	01	67018,12	53566,25	106008
720 DSB Chieti	pantoprazolo	148	44,47	34,95	70
720 DSB Chieti	pantoprazolo	48	100188,03	82198,22	165697
720 DSB Chieti	rabeprazolo	48	41224,3	30361,86	79429
721 DSB Guardiagrele	esomeprazolo	01	23418,36	20352,55	38826,66023
721 DSB Guardiagrele	esomeprazolo	148	20,18	20,05	37,33333
721 DSB Guardiagrele	esomeprazolo	48	49784,25	42949,13	96394,66891
721 DSB Guardiagrele	lansoprazolo	01	58513,34	51498,92	105350
721 DSB Guardiagrele	lansoprazolo	148	12,36	12,02	28
721 DSB Guardiagrele	lansoprazolo	48	23192,46	19954,84	44814
721 DSB Guardiagrele	omeprazolo (DC.IT) (FU)	01	69310,48	66731,17	169827
721 DSB Guardiagrele	omeprazolo (DC.IT) (FU)	148	5,63	5,47	14
721 DSB Guardiagrele	omeprazolo (DC.IT) (FU)	48	29311,65	27945,43	71113
721 DSB Guardiagrele	pantoprazolo	01	41865,19	35455	67928
721 DSB Guardiagrele	pantoprazolo	148	3,94	3,91	7
721 DSB Guardiagrele	pantoprazolo	48	46180,4	38439,44	77434
721 DSB Guardiagrele	rabeprazolo	48	12308,73	9167,99	23667
722 DSB Ortona	esomeprazolo	01	30823,83	26410,62	52182,6605
722 DSB Ortona	esomeprazolo	148	26,92	22,14	37,33332
722 DSB Ortona	esomeprazolo	48	126902,69	102908,97	219659,985
722 DSB Ortona	lansoprazolo	01	36366,09	30311,32	66157
722 DSB Ortona	lansoprazolo	148	6,18	6,14	14
722 DSB Ortona	lansoprazolo	48	63706,29	50068,13	112602
722 DSB Ortona	omeprazolo	01	62532,31	56213,13	149030
722 DSB Ortona	omeprazolo	148	13,21	10,57	28

722 DSB Ortona	omeprazolo	48	104851,08	91933,65	241759
722 DSB Ortona	pantoprazolo		5,3	5,12	7
722 DSB Ortona	pantoprazolo	01	32164,63	25801,98	51821
722 DSB Ortona	pantoprazolo	148	34,14	31,52	63
722 DSB Ortona	pantoprazolo	48	97232,8	74383,43	152439
722 DSB Ortona	rabeprazolo	48	23662,99	16198,54	43141

[Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2018 Jun;16(6):800-808.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.033. Epub 2017 Sep 28.

## Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency.

Graham DY<sup>1</sup>, Tansel A<sup>2</sup>.

### [Author information](#)

### Abstract

Although proton pump inhibitors (PPIs) are widely used, their relative potency and ideal dosing regimens remain unclear. We analyzed data from randomized clinical trials that performed pH testing in patients receiving solid-dose PPI formulations (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole) for a minimum of 5 days. We used omeprazole equivalency and the surrogate biomarker, percentage time pH > 4 over a 24-hour period (pH4time), to compare PPI effectiveness for different PPIs given once, twice, or 3 times daily. We found that increasing strength of once-daily PPIs (9-64 mg omeprazole equivalents) increased pH4time linearly from approximately 10.0 to 15.6 hours; higher doses produced no further increase in pH4time. Increasing the frequency to twice-daily PPI increased pH4time linearly, from approximately 15.8 to 21.0 hours. Three-times daily PPIs performed similarly to twice-daily PPIs. The costs of PPIs varied greatly, but the cost variation was not directly related to potency. We conclude that PPIs can be used interchangeably based on potency. Using twice-daily PPIs is more effective in increasing efficacy increasing once-daily PPI dosage. Omeprazole and lansoprazole (30 mg) and 20 mg of esomeprazole rabeprazole are functionally equivalent.

## IPP REAZIONI AVVERSE

### RIASSUNTO

**Scopo della revisione:** la presente recensione riassume la letteratura dell'anno scorso, sia clinica che di base, in merito ai potenziali effetti avversi degli inibitori della pompa protonica.

**Risultati recenti:** gli inibitori della pompa protonica sono tra i farmaci più ampiamente prescritti e sovraprescritti in tutto il mondo. In generale, sebbene siano considerati ben tollerati, studi epidemiologici su database di grandi dimensioni hanno riportato presunti effetti collaterali gravi associati agli inibitori della pompa protonica, tra cui:

malattia renale cronica, declino cognitivo, infarto miocardico, ictus, fratture ossee e persino morte.

Va notato che la qualità delle prove alla base di queste associazioni è molto bassa e questi studi, in base a come sono stati programmati, non possono attribuire causa ed effetto. Nondimeno, queste associazioni sono state enfatizzate nei media e mal interpretate da pazienti e fornitori. Conseguenze non volute delle notizie false sono che ai pazienti non vengono prescritti e / o assumono inibitori della pompa protonica raccomandati dalla linea guida per prevenire e curare le complicanze della malattia da reflusso gastroesofageo e il sanguinamento gastrointestinale superiore accelerato dai FANS e dalle duplice terapia antiplastrinica. Inoltre, i medici, che hanno già un tempo limitato per interagire con i loro pazienti, stanno spendendo una quantità eccessiva di tempo aggiuntivo, ponendo questi risultati in una prospettiva appropriata e rassicurando i loro pazienti all'inizio del trattamento e in ogni visita di follow-up.

**Riepilogo:** la maggior parte dei recenti effetti avversi gravi altamente pubblicizzati attribuiti agli inibitori della pompa protonica non si basano su prove dimostrabili. Tuttavia, quando gli **IPP** (inibitori della pompa protonica) sono prescritti **a lungo termine, devono essere utilizzati alla dose efficace più bassa e la necessità per il loro uso periodicamente rivalutata.**

## **INTRODUZIONE**

La secrezione dell'acido gastrico è regolata con precisione per massimizzare i benefici e minimizzare i danni. L'acido uccide i microrganismi ingeriti, rende lo stomaco e l'intestino tenue relativamente sterili, modula il microbioma intestinale, aiuta la digestione delle proteine e facilita l'assorbimento di ferro non eme, calcio e vitamina B12 e migliora la biodisponibilità di alcuni farmaci (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, tiroide ormone e atazanavir). Tuttavia, quando i livelli di acido (e pepsina) travolgono i meccanismi di difesa della mucosa, possono verificarsi la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la malattia da ulcera peptica (PUD).

Lo sviluppo di inibitori della pompa protonica (PPI, omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo e dexlansoprazolo), farmaci che bloccano la pompa di acido delle cellule parietali, ha rivoluzionato la gestione di GERD e PUD. Questi potenti farmaci antisecretori hanno ridotto complicanze e ricoveri e migliorato la qualità della vita dei pazienti affetti da disturbi acido-peptici. Gli IPP sono anche diventati il gold standard nella prevenzione dell'ulcera gastroduodenale indotta dai FANS, nella prevenzione del sanguinamento superiore gastrointestinale (UGI) indotto dai FANS e nei regimi di eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. Di conseguenza, gli IPP sono uno dei farmaci più comunemente prescritti (e sovra-prescritti). Quasi il 15% degli adulti ha utilizzato un PPI nell'ultimo anno, con un uso ancora maggiore negli anziani. [1,2] L'uso e l'uso eccessivo di PPI è un fenomeno mondiale, ad esempio risultati simili sono stati riportati in uno studio condotto in Islanda. [3] In un periodo di 13 anni, la prescrizione ambulatoriale complessiva per gli IPP è raddoppiata e i pazienti sono stati trattati sempre più con dosi più elevate per periodi più lunghi rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida cliniche.

Sebbene gli IPP siano stati a lungo considerati farmaci ben tollerati, ci sono state numerose pubblicazioni recenti che indicano potenziali danni. Questi rapporti, pubblicati nella letteratura medica ed enfatizzati nei media, hanno causato allarme e ansia tra pazienti e fornitori. Una conseguenza involontaria della “pubblicità avversa” è che gli IPP sono ora



spesso prescritti per le condizioni che ne richiedono l'uso come esofagite erosiva e la prevenzione del sanguinamento da UGI indotta da FANS, in particolare nei pazienti che assumono duplice terapia antiplastrinica.

Esiste ora una lunga lista di di potenziali effetti avversi anche gravi associati alla terapia con PPI:

alterazioni del microbioma intestinale, infezione enterica, carenza di micronutrienti, polipi ghiandolari, neoplasie maligne gastroenteriche, insufficienza renale cronica (CKD), disfunzione cognitiva, infarto miocardico (MI), proliferazione batterica, peritonite batterica, polmonite, frattura ossea, interazioni farmacologiche e morte.

Esistono prove relativamente forti, che rendono biologicamente plausibile il collegamento di PPI con alterazioni del microbioma intestinale, carenze di micronutrienti (ad esempio magnesio, vitamina B12, ferro e calcio), polipi delle ghiandole fundiche e infezione enterica. La ricerca suggerisce una possibile associazione con la carcinogenesi mediata da ipergastrinemia indotta da PPI. [4-7] La qualità delle prove, tuttavia, alla base delle altre associazioni è molto bassa e spesso incoerente. [8,9] L'obiettivo di questo corso di formazione è di rivedere criticamente la letteratura recente, pubblicata nell'ultimo anno, in merito ai potenziali effetti avversi degli IPP e di porre i risultati in una prospettiva adeguata.

### **POTENZIALI EFFETTI AVVERSI DEGLI IPP**

Va notato che la maggior parte, se non tutti, gli studi negativi sugli IPP sono di tipo retrospettivo osservazionali e per come sono stati strutturati, possono generare ipotesi ma non possono attribuire causa ed effetto. [1,9] Questi ampi studi di database hanno limiti intrinseci, perchè non: sono stati programmati per rispondere a una domanda specifica; le informazioni non sono state raccolte con un'ipotesi specifica a monte; gli IPP non sono stati assegnati a caso; i gruppi sperimentali e di controllo non sono confrontabili; il livello di esposizione (dose, durata e data di inizio) al PPI non sono sempre noti; presentano variabili confondenti, anche dopo regressione multivariata e ponderazione dei dati.

Gli utenti PPI tendono ad essere più anziani, malati, ospedalizzati più frequentemente e ad assumere più farmaci. Sebbene maggiore è l'entità dell'associazione, maggiore è la probabilità che la relazione sia causale, quando le dimensioni dell'effetto sono piccole [odds ratio (OR) o hazard ratio <3], ( come riportato da tutti gli studi ), non è possibile determinare se l'associazione è valida o determinata da bias residui e variabili confondenti. Esprimere il rischio in termini di rischio relativo (OR o hazard ratio), anziché di rischio assoluto è fuorviante e sovrastima il rischio per un individuo, in particolare quando gli eventi avversi sono rari.

C'è poca o nessuna "plausibilità biologica" che collega gli IPP ai potenziali effetti avversi da rivedere (eccetto che per alterazioni nel microbioma intestinale, infezione enterica, carenza di micronutrienti, polipi ghiandolari, ed eventualmente carcinogenesi e interferenza con l'assorbimento del farmaco), poiché gli IPP restano nel flusso sanguigno solo per un periodo di tempo relativamente breve (emivita di eliminazione ~ 1 ora) e le concentrazioni plasmatiche di picco sono relativamente basse. Pertanto l'inibizione prolungata della secrezione acida degli inibitori della PPI ha poco a che fare con le concentrazioni ematiche, ma è dovuta al fatto che i PPI si concentrano e rimangono intrappolati all'interno del canalicolo secretivo della cellula parietale in cui si legano covalentemente ai residui di cisteina subunità di H + K + -ATPase per inattivare la pompa acida.

Il recupero della secrezione acida dipende dalla sintesi de-novo della proteina della pompa, un processo che richiede 54 ore nel ratto.

## **MICROBIOMA INTESTINALE**

È ipotizzabile che i PPI, producendo ipocloridria, possano consentire la sopravvivenza di alcuni microbi ingeriti e, quindi, alterare la composizione del microbioma gastrointestinale. Precedenti studi hanno riportato una sovraespressione di batteri orali nelle feci di individui che assumono PPI e un aumento del rapporto tra Firmicutes e Bacteroidetes [10] .

Dieci volontari sani adulti senza farmaci sono stati arruolati in uno studio in cui campioni salivari ( parodontale ) e fecali sono stati analizzati per la composizione batterica utilizzando l'rRNA 16S prima e dopo 4 settimane di esomeprazolo 20 mg una volta al giorno [11]. In generale lo Streptococco è aumentato dopo somministrazione di PPI in tutti i campioni, ma ha raggiunto un significato statistico solo nelle feci. Il grado di cambiamento nel microbioma intestinale associato agli IPP è paragonabile a quello indotto dagli antibiotici.

Rimane da chiarire il significato clinico di questi e altri cambiamenti nel microbioma indotto dagli IPP.

## **INFEZIONE**

Poiché l'acido gastrico uccide i microorganismi ingeriti, è biologicamente plausibile che i PPI, riducendo la secrezione acida gastrica, possano aumentare l'infezione enterica, in particolare degli organismi sensibili agli acidi come il vibrio cholera, la salmonella, il campylobacter e, forse, i norovirus. [12]

Altri meccanismi possono includere aumento della permeabilità intestinale e microbioma alterato. Nei topi, un PPI (lansoprazolo) aumenta la suscettibilità dell'ospite alla colite dopo gavage orale con *Citrobacter rodentium*, un enteropatogeno utilizzato sperimentalmente come modello di *Escherichia coli* enteroemorragico umano. [13] Il microbiota ileale si è alterato a causa dell'aumento del pH gastrico. La diminuzione in Clostridiales può avere una resistenza alla colonizzazione compromessa a *C. rodentium*. Va notato che i roditori praticano la coprofagia e una riduzione dell'uccisione di batteri fecali ingeriti per via orale potrebbero essere stati responsabili del microbioma alterato. Studi

sull'uomo indicano che gli IPP alterano il microbioma fecale con una maggiore abbondanza di batteri orali [14].

Numerosi studi osservazionali, tutti con OR inferiore a 3, riportano un'associazione tra PPI e infezione da *C. difficile* (14,15). Si deve notare che le cellule vegetative di *C. difficile* sono sensibili all'acido gastrico, ma le spore sono resistenti. Quindi, se alla fine si dimostra che i PPI causano CDI, l'effetto è più probabilmente correlato alla disbiosi che ad un effetto antisecretorio acido di per sé.

Sebbene gli IPP siano stati associati ad un aumentato rischio di infezione, uno studio retrospettivo di coorte di 24.774 pazienti in terapia intensiva non ha mostrato un'associazione tra i PPI, utilizzati per la profilassi da ulcera da stress e le infezioni del flusso sanguigno [16].

## Cancro

La gastrina non è solo un secretagogo, ma anche un ormone della crescita in grado di stimolare la proliferazione, la migrazione cellulare e l'angiogenesi, oltre a inibire l'apoptosi e attivare l'autofagia. [17] Recettori della gastrina (denominati recettori gastrina / CCK2, CCK2 o CCK-B) sono stati identificati in vari tumori umani tra cui adenocarcinomi dello stomaco e dell'esofago [18]. L'ipoacidità gastrica, indotta da PPI, interferisce con il percorso di feedback in base al quale l'acido luminale stimola la secrezione di somatostatina, che a sua volta inibisce la secrezione di gastrina. I pazienti con PPI ad alto dosaggio manifestano ipergastrinemia e l'ipergastrinemia è stata associata ad un aumentato rischio di adenocarcinoma gastrico, tumori neuroendocrini (cioè carcinoidi delle cellule enterocromaffine-simili) ed eventualmente adenocarcinoma esofageo. [19]

Un totale di 1.563. 860 individui del Registro Danese dei Farmaci che assumono farmaci antidepressivi sono stati arruolati a controlli. [20] Quelli con cinque o più prescrizioni comprendenti anche PPI presentavano da 6 a 10 volte più probabilità di sviluppare il cancro gastrico prossimale e distale. In una banca dati sanitaria di Hong Kong, l'uso di PPI, dopo l'eradicazione di *H. pylori*, si è associato ad un

aumentato rischio di cancro gastrico (hazard ratio, 2.4). [21] Nei topi, l'omeprazolo promuove la carcinogenesi dello stomaco anteriore dopo il trattamento con la nitrosamina, N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina. [22] Gli effetti dose-risposta sono stati riportati sia negli studi epidemiologici che in quelli sperimentali.

Uno studio cinese ha riportato una significativa disbiosi dei microbiomi nelle biopsie gastriche da pazienti con stadi progressivi della carcinogenesi gastrica a partire dalla gastrite superficiale e progredendo attraverso atrofia, metaplasia intestinale e cancro. [23] I pazienti con cancro gastrico ospitavano un numero maggiore di batteri orali, tra cui *P. micra*, *P. stomatis* e *F. nucleatum*. Non è noto quale percentuale di pazienti stava assumendo PPI.

L'impatto degli IPP sullo sviluppo e sulla progressione dell'adenocarcinoma esofageo non è chiaro. Tuttavia, il recettore gastrina / CCK2 è sovraregolato nell'esofago di Barrett e i topi transgenici L2-IL-1 $\beta$  manifestano un'aumentata proliferazione ed espansione dell'esofago di Barrett quando sono resi ipergastrinemici mediante trattamento con PPI. [24] Inoltre, nelle colture del cardias gastrico, la gastrina stimola la crescita organoide mentre l'inibizione del CCK2R impedisce l'esofago e la displasia di Barrett. I dati suggeriscono una progressione dell'esofago di Barrett all'adenocarcinoma in cui le cellule progenitrici CCK2R +, stimulate dall'ipergastrinemia, proliferano per dare origine alla displasia. [24] In uno studio di coorte basato sulla popolazione svedese di 796 492 adulti esposti a terapia di mantenimento con PPI, è stato segnalato un aumento del rischio di sviluppo del cancro esofageo, in particolare di adenocarcinoma, tra gli individui che utilizzano la terapia di mantenimento PPI complessiva (hazard ratio, 3.9) e tra coloro che usavano gli IPP per indicazioni non associate ad un aumentato rischio di adenocarcinoma esofageo (hazard ratio, 2.0-2.7). [25] Questi risultati indicano un avvertimento relativo l'uso di PPI ad alte dosi, specialmente nei pazienti con esofago di Barrett asintomatico.

## **Malattia Renale Cronica**

I dati che sostengono un'associazione tra PPI e malattia renale cronica (CKD) sono stati deboli. Altri due studi, uno dei quali è una meta-analisi, sono stati pubblicati l'anno scorso; entrambi mostrano un'associazione debole e non possono escludere confondimenti residui [26,27]. Un database amministrativo di Stoccolma delle misurazioni della creatinina di tutti i cittadini della regione dal 2007 al 2010 è stato analizzato per esaminare l'associazione tra nuovi utenti di farmaci antisecretori e progressione della CKD, definiti in base al raddoppio dei livelli di creatinina o alla riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata di almeno il 30% [26]. I pazienti che utilizzavano PPI avevano più probabilità di sperimentare una progressione rispetto a quelli che usavano antagonisti del recettore H<sub>2</sub> dell'istamina (H<sub>2</sub>A), ma l'associazione era relativamente debole (hazard ratio, 1,26). Quelli che assumevano PPI, erano più anziani, avevano più comorbilità e hanno preso più farmaci, compresi i FANS.

Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno identificato cinque studi con 536 902 partecipanti che hanno analizzato l'associazione tra farmaci antisecretori e CKD [27]. Se confrontato con gli utenti non PPI, il rapporto di rischio aggregato di CKD con l'uso di PPI era solo 1,22. Se confrontato con l'uso di H<sub>2</sub>RA, il rischio relativo aggregato di insufficienza renale cronica nei pazienti che utilizzavano gli IPP era 1,29. I pregiudizi non quantizzabili e le variabili confondenti erano probabilmente responsabili delle deboli associazioni riportate da questi studi osservazionali. Ad esempio, gli utilizzatori di PPI hanno aumentato le comorbilità, tra cui diabete, ipertensione e cardiopatia ischemica e la dose e la frequenza di utilizzo del PPI non sono documentate.

## **Declino Cognitivo**

Sono stati riportati risultati contraddittori relativamente all'associazione tra PPI e declino cognitivo. Diversi studi non hanno trovato alcuna associazione e se presente è stata debole (hazard ratio, ~ 1.4). L'anno scorso sono stati pubblicati quattro ulteriori studi, ognuno dei quali non

ha mostrato alcuna associazione tra PPI e declino cognitivo. [28-31] Un ampio studio di 13.864 partecipanti allo studio sulla salute degli infermieri, che ha raccolto dati sull'assunzione di IPP e sulla valutazione di test neuropsicologici, non ha trovato alcuna associazione convincente tra uso di PPI e disfunzione cognitiva. [28] I dati di due ampi studi basati sulla popolazione di gemelli di mezza età e anziani in Danimarca, sottoposti a valutazioni cognitive su un periodo da 2 a 10 anni, non hanno trovato alcuna associazione tra PPI e declino cognitivo [29]. Uno studio di coorte condotto negli Stati Uniti su individui di età pari o superiore a 65 anni senza demenza all'ingresso nello studio (N = 3484) che sono stati sottoposti a screening per demenza ogni 2 anni per una media di 7,5 anni, non ha trovato alcuna associazione tra l'uso di PPI e la demenza, [30] Infine, un ampio studio caso-controllo finlandese (70 718 casi di malattia di Alzheimer e 282 862 controlli) non ha riportato alcuna associazione significativa tra l'uso di PPI e la malattia di Alzheimer. [31] Pertanto, i pazienti e i fornitori dovrebbero essere rassicurati sul fatto che i dati cumulativi indicano una mancanza di una relazione causale tra l'uso di PPI e i cambiamenti nelle funzioni cognitive.

### **Infarto Miocardico e Ictus**

L'evidenza che collega gli IPP ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiaci maggiori è stata debole. Una meta-analisi del 2017 su 17 studi con GERD ha riportato un rapporto di rischio di soli 1,7 per i pazienti che assumevano PPI. [32] La qualità dell'evidenza, tuttavia, era moderata o bassa, gli esiti cardiovascolari non erano gli end point dello studio e variabili confondenti come l'obesità, il fumo, l'alcol e la storia familiare non erano state valutate.

Tre studi sono stati successivamente pubblicati, nel 2018, a sostegno della sicurezza cardiovascolare degli IPP. Uno studio danese del registro di 214 998 individui, senza storia pregressa di infarto miocardico o ictus sottoposti a un esame endoscopico superiore elettivo tra il 1997 e il 2012, ha riportato solo un aumento minimo dell'ictus ischemico e dell'MI per gli utilizzatori di IPP (hazard ratio, 1,13 e 1,31, rispettivamente). [33]

Sebbene siano stati valutati l'obesità, il fumo e l'attività fisica, una delle principali limitazioni di questo e di tutti questi studi osservazionali è l'incapacità di correggere le variabili confondenti non misurate e la compliance alla terapia.

Uno studio condotto negli Stati Uniti, utilizzando un grande database amministrativo di 80 milioni di persone, da Medicare e altre forme di assistenza, non ha riportato alcuna evidenza che la prescrizione IPP possa aumentare il rischio di IM rispetto alle prescrizioni H2RA. [34] I pazienti con diagnosi di IM entro 1 anno dalla prima richiesta di prescrizione sono stati esclusi.

Un altro studio negli Stati Uniti su 68 514 donne (età media,  $65 \pm 7$  anni) arruolate nello studio sulla salute degli infermieri e 28 989 uomini (età media  $69 \pm 8$  anni) arruolati nello studio di follow-up non ha aumentato il rischio di ictus in normali utenti PPI. [35] Gli individui sono stati seguiti ogni due anni con questionari dettagliati e il tasso di follow-up ha superato il 90%.

### **Frattura Ossea**

Sebbene possa esserci qualche evidenza che suggerisce un'associazione tra PPI e osteoporosi, l'evidenza che collega gli IPP alla frattura ossea è più debole. [36,37] È stato proposto che gli IPP possano indurre fratture ossee riducendo l'assorbimento di calcio e / o aumentando le cadute dovute a carenza di vitamina B12. Uno studio finlandese di controllo caso, che utilizza un database nazionale di pazienti anziani con malattia di Alzheimer, metà dei quali ha utilizzato PPI, non ha trovato alcuna associazione tra gli IPP utilizzati per più di un anno e la frattura dell'anca. [37]

### **Interazione Farmacologica**



È ipotizzabile che gli IPP+, innalzando il pH gastrico, possano influire negativamente sulla biodisponibilità e sull'assorbimento di determinati farmaci. Sebbene il foglietto illustrativo per i farmaci antivirali ad azione diretta usati per il trattamento dell'epatite C mettano in guardia contro l'uso concomitante di PPI, una recente analisi secondaria dei dati di sei studi di fase III su ombitasvir, ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina segnala che l'uso di PPI non era collegato al fallimento della terapia. [38] Una successiva meta-analisi, tuttavia, comprendente nove studi di coorte con 32 684 partecipanti, riporta che l'uso di IPP è associato a una minore probabilità inferiore di ottenere una risposta virologica sostenuta (1,4 volte maggiore rischio di fallimento) [39]. Ci sono alcuni dati che suggeriscono che l'IPP due volte al giorno, ma non una volta al giorno, può essere associato a un OR inferiore per il successo del trattamento. [40]

Gli IPP potrebbero influenzare l'assorbimento e quindi l'efficacia di alcuni farmaci chemioterapici. I dati preclinici indicano che alcuni inibitori della tirosin-chinasi si basano sulla solubilità pH dipendente per dissolversi nello stomaco ed essere assorbiti. La capecitabina è un profarmaco orale della 5-fluorouracile utilizzato nel trattamento adiuvante del cancro gastrointestinale. Un'analisi secondaria del TRIO-013, in uno studio randomizzato di fase III, che confronta capecitabina e oxaliplatino con o senza lapatinib in 545 pazienti con carcinoma gastroesofageo metastatico, riporta che l'uso di IPP, era associato a una peggiore progressione e sopravvivenza. [41]

## **Morte**

Sebbene le associazioni PPI con eventi cardiaci e demenza siano state ampiamente ridimensionate e le preoccupazioni siano state attenuate, un recente studio che associava l'uso di IPP a un più alto rischio di morte ha catturato l'attenzione e riaperto l'angoscia e l'allarme [42].

I ricercatori hanno estratto i dati dal Dipartimento per gli affari dei veterani degli Stati Uniti per valutare il rischio di mortalità per tutte le cause in veterani maschi bianchi che hanno iniziato a prendere IPP (n =

275 933) o H2RA (n = 73 355) tra ottobre 2006 e settembre 2008. Nel corso di un follow-up mediano di 5,7 anni, gli IPP sono stati associati ad un aumento minimo del rischio di morte rispetto a nessun IPP (hazard ratio, 1,15) e a H2RA (hazard ratio, 1,25). La causa della morte non è stata raccolta e non esiste un meccanismo chiaro per spiegare l'associazione. Come discusso in precedenza per questi tipi di analisi retroattivi di database di grandi dimensioni, i pazienti che utilizzano farmaci antisecretori, in particolare i PPI, sono diversi dai pazienti che non assumono tali farmaci, sono più malati, hanno più gravi gradi di malattia e hanno una maggiore esposizione al sistema sanitario stesso, compresi i ricoveri ospedalieri. Pertanto, questo studio non fornisce prove convincenti che l'uso di IPP sia la causa delle morti in eccesso.

## **Conclusione**

Gli IPP sono ben tollerati ed efficaci. Nonostante il sempre crescente numero di associazioni e la diffusa copertura mediatica, la qualità delle prove che collegano gli IPP ad una vasta gamma di gravi effetti avversi è molto bassa. Quando gli IPP sono prescritti in modo appropriato, i benefici superano di gran lunga i potenziali effetti negativi. Il rischio assoluto per un individuo è estremamente basso (meno di 1 su 500) e la paura di questi rischi non dovrebbe condizionare le abitudini prescrittive. I PPI devono essere prescritti per i pazienti con GERD, specialmente quelli con esofagite e stenosi erosiva, nonché per i pazienti a maggior rischio di sanguinamento da ulcera derivante da FANS, aspirina e doppia terapia antiplastrinica. In quei pazienti senza valida indicazione gli IPP dovrebbero essere sospesi.

Le informazioni derivate da questi studi osservazionali non solo non sono state utili, ma hanno allarmato quei pazienti che necessitano della terapia con IPP per la prevenzione delle emorragie gastroenteriche.

Di conseguenza, Gastroenterologi e Fornitori di Cure Primarie, che hanno già un tempo limitato da trascorrere con i loro pazienti, passano più tempo a discutere e rassicurare i loro pazienti, sia all'inizio del

trattamento che in ogni visita di follow-up. I benefici accertati vengono offuscati da potenziali rischi non provati. C'era un tempo, non molto tempo fa, in cui la scienza si vendeva da sola. Ora gli investigatori devono "vendere" le loro ricerche per essere pubblicati e finanziati, e le riviste sono più che disposte a pubblicare studi controversi e di minor qualità nel tentativo di migliorare il loro fattore di impatto. A tutt'oggi si può sostenere che questi studi, con conclusioni esagerate che implicano ma non possono dimostrare causa ed effetto, non dovrebbero essere pubblicati.

Non c'è dubbio che gli IPP siano sovra-prescritti. È stato stimato che il 30-50% delle prescrizioni per gli IPP potrebbe essere inappropriato [43]. Quando gli IPP sono prescritti a lungo termine, dovrebbero essere utilizzati alle dosi più basse e la necessità per il loro uso dovrebbe essere periodicamente rivalutata.

1. Targownik L. Interruzione della terapia PPI a lungo termine: perché, con chi e come? *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 519-528.

\*\* Una revisione completa incentrata sulle prove necessarie per assegnare la causalità e su come ciò si applica a presunti eventi avversi PPI. Discute anche strategie per ridurre o eliminare la terapia PPI in determinati scenari.

2. Graham DY, Tansel A. Uso intercambiabile di inibitori della pompa protonica in base alla potenza relativa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 800-808.

\* Un'eccellente revisione della potenza relativa degli IPP nel mantenere il pH più di 4. Due volte al giorno è più efficace della somministrazione una volta al giorno.

3. Halfdanarson OO, Pottegard A, Bjornsson ES, et al. Inibitori della pompa protonica tra gli adulti: uno studio nazionale sull'uso di farmaci. *Ther Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1-11.

4. Chang M, Xiao L, Shulkes A, et al. Gli zinco mediano l'espressione della gastrina, la proliferazione e la migrazione a valle del recettore della colecistochinina-2. *Endocrinologia* 2016; 157: 4706-4719.

5. Hayakawa Y, Chang W, Jin G, Wang TC. Tumori della gastrina e del tratto GI superiore. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 31: 31-37.

6. Rai R, Kim JJ, Tewari M, Shukla HS. Espressione eterogenea di colecistochinina e recettore gastrinico nello stomaco e nel pancreas. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 411-416.

7. Rao SV, Solum G, Niederdorfer B, et al. La gastrina attiva l'autofagia e aumenta la migrazione e la sopravvivenza delle cellule di adenocarcinoma gastrico. *BMC Cancer* 2017; 17:68.
8. Freeberg DE, Kim LS, Yang Y-X. I rischi e i benefici dell'uso a lungo termine degli inibitori della pompa protonica: pareri di esperti e consigli sulle migliori pratiche della American Gastroenterological Association. *Gastroenterologia* 2017; 152: 706-715.  
  
\*\* Un'eccellente revisione basata sull'evidenza che valuta l'uso a lungo termine degli IPP e le raccomandazioni per le migliori pratiche.
9. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complicazioni della terapia con inibitori della pompa protonica. *Gastroenterologia* 2017; 153: 35-48.  
  
\*\* Una recensione eccellente che mette in evidenza i limiti e le incoerenze degli studi osservazionali, in generale e in particolare, in merito agli effetti avversi degli IPP.
10. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. Un confronto del microbioma intestinale tra gli inibitori della pompa protonica a lungo termine e quelli non utilizzatori. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 974-984.
11. Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, et al. Alterazioni del microbioma orale di volontari sani con inibitori della pompa protonica. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1059-1066.
12. Dupont HL. Acido gastrico e infezioni enteriche: inacidire l'uso di PPI. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 814-817.
13. Tasutomi E, Hoshi N, Adachi S, et al. Gli inibitori della pompa protonica aumentano la suscettibilità dei topi all'infezione orale con batteri enteropatogeni. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 881-889.
14. Villafuerte-Galvez JA, Kelly CP. Inibitori della pompa protonica e rischio di infezione da *Clostridium difficile*: associazione o causalità. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 11-18.  
  
\* Una revisione della letteratura sull'associazione tra PPI e CDI, discutendo sia studi sperimentali che clinici.
15. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, et al. Farmaci antidiabetici e gastroenterite batterica: uno studio di coorte basato sulla popolazione. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1298-1308.
16. Cohen ME, Hathway JM, Salmasian H, et al. La profilassi delle ulcere da stress con inibitori della pompa protonica non è associata ad un aumentato rischio di infezioni del flusso sanguigno nel reparto di terapia intensiva. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1030-1036.
17. Schubert ML. Regolazione fisiologica, fisiopatologica e farmacologica della secrezione acida gastrica. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 430-438.
18. Mjones P, Nordrum IS, Sordal O, et al. Espressione del recettore della colecistochinina-B nelle cellule gastriche neoplastiche. *Horm Canc* 2018; 9: 40-54.
19. Waldum HL, Sagatun L, Mjones P. Gastrina e cancro gastrico. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 1.
20. Wennerstrom EC, Simonsen J, Camargo MC, Rabkin CS. Terapie che sopprimono l'acido e rischio specifico del tumore allo stomaco. *Br J Cancer* 2017; 116: 1234-1238.
21. Cheung KS, Chen EW, Waong AYS, et al. Inibitori della pompa protonica a lungo termine e rischio di sviluppo del cancro gastrico dopo il trattamento per *Helicobacter pylori*: uno studio basato sulla popolazione. *Gut* 2018; 67: 28-35.
22. Huang L, Qi D-J, He W, Xu A-M. Omeprazolo promuove la carcinogenesi dello stomaco anteriore nei topi con la co-stimolazione della nitrosamina. *Oncotarget* 2017; 8: 70.332-70.344.

23. Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Disbiosi del microbioma della mucosa nella carcinogenesi gastrica. Gut 2018; 67: 1024-1032.

24. Lee Y, Urbanska AM, Hayakawa Y, et al. La gastrina stimola una cellula progenitrice cardiaca che esprime il colecisinokinina-2 e promuove la progressione dell'esofago di Barrett. Oncotarget 2017; 8: 203-214.

\*\* Studi eleganti finalizzati ad analizzare l'effetto dell'iper-gastrinemia sulle cellule progenitrici CCK2R + nel modello di topo L2-IL-1 $\beta$  di esofago di Barrett. L'iper-gastrinemia, indotta da PPI, ha aumentato la proliferazione e l'espansione dell'esofago di Barrett che è stata mediata attraverso il recettore gastrina / CCK2.

25. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Protone di manutenzione

## Punti chiave

- Sebbene gli inibitori della pompa protonica (IPP) siano generalmente sovra-prescritti, a causa della pubblicità negativa, sono sottoutilizzati nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento da gastroenterico.
- Gli IPP devono essere usati alla dose efficace più bassa e la necessità per il loro uso continuato deve essere periodicamente valutata e rivalutata.
- Sebbene gli IPP siano farmaci ben tollerati, gli studi osservazionali su database hanno riportato numerose potenziali associazioni avverse. I dati che supportano molte di queste associazioni, tuttavia, sono molto deboli e spesso incoerenti.
- L'evidenza è relativamente forte relativamente a IPP e alterazioni del microbioma intestinale, carenze di micronutrienti, polipi delle ghiandole fundiche ed infezione enterica.
- Esistono prove in evoluzione, sia di base che cliniche, che collegano gli IPP alla carcinogenesi mediata da ipergastrinemia indotta dall'inibitore della pompa protonica.
- L'evidenza è molto debole o inesistente tra IPP e malattia renale cronica, disfunzione cognitiva, infarto miocardico, ictus, frattura ossea e morte.