

# INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Suggerimenti per la pratica clinica



**Cosa sono?**  
farmaci antisecretori che riducono l'acidità gastrica attraverso l'inibizione IRREVERSIBILE della pompa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi presente nelle cellule parietali gastriche

**Come assumerli?**  
al mattino a digiuno mezz'ora prima della colazione. in particolari situazioni prima di pranzo o di cena

Principali parametri farmacocinetici degli IPP

	Omeprazolo	Esomeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo
Emivita (h)	0,6-1 h	1,1 h	0,9-1,6 h	0,9-1,9 h	1 h
Metabolismo epatico	Maggiore (CYP2C19) Minore (CYP3A4)	Maggiore (CYP2C19) Minore (CYP3A4)	Maggiore (CYP2C19) Minore (CYP3A4)	Minore (CYP3A4, CYP2C19)	Minore (CYP3A4, CYP2C19)
Eliminazione	Renale	Renale	Renale/fecale	Renale	Renale
Biodisponibilità orale (%)	40-50%	89%	80-90%	77%	52%

## NOTA AIFA 1 Rimborsabilità SNN

Paziente in trattamento cronico con farmaci gastrolesivi (FANS, compresa Aspirina a basse dosi)

+

Concomitante presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- anamnesi di sanguinamento gastrointestinale
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- età avanzata (> 65 anni)

## NOTA AIFA 48 Rimborsabilità SNN

Tattamento a breve termine (max 4-6 sett):

- ulcera duodenale o gastrica H. Pylori positiva
- ulcera duodenale o gastrica H. Pylori negativa (primo episodio)
- reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

Tattamento a lungo termine (da rivalutare dopo 1 anno):

- sindrome di Zollinger-Ellison
- ulcera H. Pylori negativa recidivante
- reflusso gastroesofageo con o senza esofagite recidivante

Per le indicazioni non comprese in nota 1 e 48, ma comunque riportate in RCP, gli IPP sono prescrivibili, ma l'erogazione è a totale carico dell'assistito. In altri casi, l'utilizzo è inappropriato, non rimborsabile né prescrivibile.

### UTILIZZO DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

INAPPROPRIATO: NON PRESCRIVIBILE, NON RIMBORSABILE SSN	NON RIMBORSABILE SSN, MA DA CONSIDERARE PRESCRIVIBILE A CARICO DELL'ASSISTITO
Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente <u>non a rischio</u> **	Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente a rischio
Uso di COXIB in paziente non a rischio	Pazienti ad alto rischio in trattamento con SSRI
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)	Dispepsia non investigata in soggetti giovani (<45 anni) con prevalente sindrome con dolore epigastrico
TAO in paziente non a rischio	Dispepsia funzionale tipo "epigastric pain" (con prevalente dolore epigastrico)
Uso concomitante di NEI PAZIENTI NON A RISCHIO: - FANS/ASA - COXIB, - NAO, - antiaggreganti non ASA,	Prevenzione della gastropatia da FANS • Paziente a rischio in TAO o in terapia antiaggregante nonASA • Terapia cronica concomitante ASA + SSRI • Terapia antiaggregante ASA + clopidogrel • Uso acuto di FANS/ASA in paziente in TAO • Uso di COXIB in paziente a rischio
Uso di bifosfonati, Uso di antibiotici Uso di chemioterapici	Pancreatite cronica con steatorrea refrattaria a terapia sostitutiva enzimatica
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS	Dopo scleroterapia di varici esofagee

\*\* Paziente a rischio: età avanzata (>65 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica

## Interazioni Farmacologiche

L'alterazione dell'ambiente gastrico determina conseguenze sull'assorbimento e il transito dei farmaci. Le interferenze farmacologiche di maggiore significato clinico sono quelle con **warfarin**, **tiroxina** e **benzodiazepine**, tuttavia non tutti gli IPP hanno dimostrato effetti simili. Il **pantoprazolo** è stato testato in uso concomitante con molti farmaci dimostrando un buon profilo di sicurezza. Nel caso di concomitante terapia con tiroxina, che richiede anch'essa l'assunzione a digiuno prima di colazione, valutare la possibilità di posticipare quella dell'IPP prima di pranzo o cena.



## Interazioni In Evidenza

INTERAZIONI IN EVIDENZA IPP e CLOPIDROGREL (Plavix®): Gli IPP riducono l'efficacia del Clopidogrel (Plavix®). La somministrazione concomitante di IPP (omeprazolo ed esomepralo) e clopidogrel può ridurre della metà l'efficacia del farmaco antiaggregante. Si è visto che il rischio di eventi cardiaci maggiori aumenta del 50% quando i due farmaci sono associati rispetto alla somministrazione di clopidogrel in monoterapia. La spiegazione del fenomeno probabilmente risiede nel fatto che i PPI potrebbero interferire con un enzima coinvolto nel metabolismo del clopidogrel, neutralizzandone gli effetti. IPP E DABIGATRAN ETEXILATO (PRADAXA®): il pantoprazolo potrebbe determinare una riduzione della biodisponibilità del dabigatran: quando Dabigatran (Pradaxa®) è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell'AUC di dabigatran.

## Effetti collaterali a lungo termine



Nonostante gli IPP siano efficaci e ben tollerati, alcuni studi mettono in evidenza diversi effetti avversi associati al loro impiego a lungo termine. Il trattamento prolungato con IPP è stato associato ad un aumentato rischio di infezioni, fratture ossee, danni renali, malassorbimento di vitamine e minerali e altre complicanze. Le revisioni della letteratura al momento non sembrano porre in rilievo particolari problemi di sicurezza quando utilizzati in modo appropriato, in particolare con dosaggi e tempistiche ridotti al minimo necessario. La preoccupazione per le complicanze deve essere rivolta soprattutto per le persone anziane, malnutriti e con notevole co-morbidità.

### POTENZIALI REAZIONI AVVERSE DEGLI IPP NELLE TERAPIE "A LUNGO TERMINE"

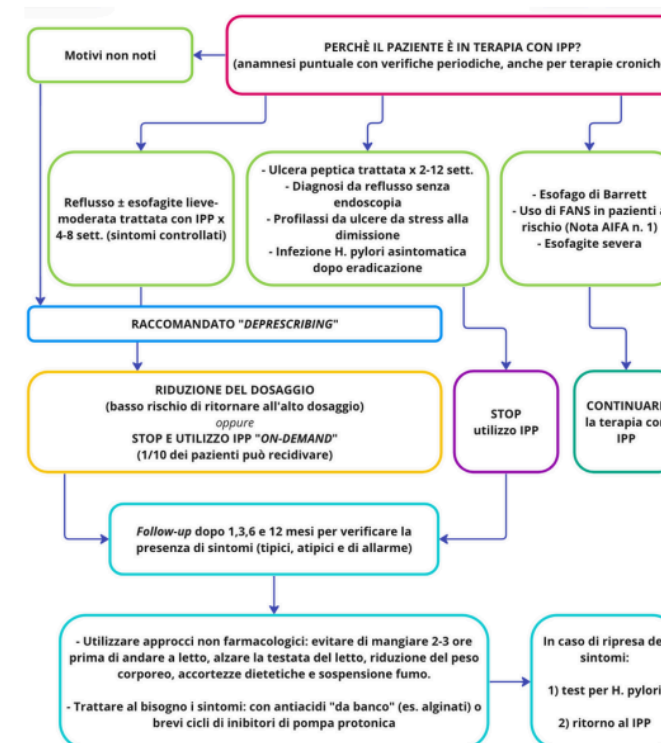
Rischio associato all'uso dell'IPP	Meccanismo proposto	Livello di evidenza	Raccomandazioni per ridurre il rischio
Fratture	Riduzione dell'assorbimento del calcio a livello gastrointestinale	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza altri fattori di rischio, non sussistono raccomandazioni per una integrazione di calcio e/o vitamina D
Polmoniti comunitarie	Polmonite <i>ab ingestis</i> da colonizzazione batterica a livello gastrico a causa dell'ipocloridria	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Nessuna raccomandazione particolare
Insufficienza renale acuta	Reazione immuno-mediata a livello renale	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza fattori di rischio aggiuntivi, non vi sono elementi per raccomandare una valutazione periodica della funzionalità renale
Alterazioni elettrolitiche	Riduzione assorbimento magnesio, ferro e vitamina B <sub>12</sub>	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Senza fattori di rischio aggiuntivi, non vi sono elementi per raccomandare integrazioni di vitamine/minerali o un loro monitoraggio
Infezioni gastrointestinali	Alterazione del microbioma intestinale a causa della riduzione dell'acidità gastrica	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Per pazienti che sviluppano infezioni da C, difficile considerare uno switch con H <sub>2</sub> -antagonisti
Neoplasie gastrointestinali	Ipergastrinemia causata dalla riduzione dell'acidità gastrica e conseguente iperplasia delle cellule enterocromaffini	Studi osservazionali (evidenze contrastanti)	Nessuna raccomandazione particolare a causa di dati non conclusivi

Le proposte terapeutiche di IPP che giungono in ambito territoriale da parte di colleghi di diverse specialità sono spesso di dubbia appropriatezza. Queste situazioni pongono l'attenzione sul processo di de-prescrizione da parte del medico di medicina generale. Tra le situazioni più frequenti di inappropriatezza prescrittiva ritroviamo la gastroprotezione in caso di sola terapia eparinica, per farmaci antidolorifici non FANS, per antibiotici o cortisonici, oppure per uso di FANS o ASA in soggetti non a rischio di complicanze gastroduodenali.



**In considerazione dell'inappropriatezza prescrittiva degli IPP e degli effetti a lungo termine di un loro utilizzo in cronico, il medico di Medicina Generale deve tener conto della possibilità di "DEPRESCRIBING"**

### DE-PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DI POMPA IN NOTA AIFA 48



### Bibliografia:

1. Turshudzhyan A, Samuel S, Tawfik A et al. Rebuilding trust in pump inhibitor therapy. World J Gastroenterol 2022; 28(24): 2667-2679
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman F et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2022; 117:27-56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA 1. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/nota-01](http://www.aifa.gov.it/nota-01) (accesso verificato il 13.06.23)
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA 48. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/nota-48](http://www.aifa.gov.it/nota-48) (accesso verificato il 13.06.23)
5. Islam M, Poly NP, Walther BA et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors; a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30(12): 1395-1405
6. Turshudzhyan A, Samuel S, Tawfik A et al. Rebuilding trust in pump inhibitor therapy. World J Gastroenterol 2022; 28(24): 2667-2679
7. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-2953
8. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Med 2016; 176: 238-246
9. Park CH, Kim EH, Roh YH et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0112558
10. Farmainforma numero speciale agosto 2023
11. InfoFarma numero 2 aprile-giugno 2023