

## Proposte per migliorare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci in nota 1 e 48

di Luigi Galvano\*

All'Assessore alla Salute  
On. Baldassare Gucciardi  
SEDE

Onorevole Assessore,  
di seguito alcune proposte come da pari oggetto.

Si premette che a parere dello scrivente che data la massa delle prescrizioni, la enorme variabilità delle motivazioni che hanno portato alla prescrizione dei farmaci della nota 1 e 48, esistono ampi margini che agendo con un programma che veda l'azione sinergica e convergente di tutti i soggetti interessanti si possano avere risultati consistenti se non eccezionali sia sotto il profilo della quantità delle prescrizioni (DDD) ma, e ciò che più conta in termini di farmaco protezione, sulla qualità delle stesse.

Puntare non al contenimento dei costi, ma alla farmaco-vigilanza e alla farmaco protezione su una categoria di farmaci come i gastroprotettori che ormai è uscita dal campo sanitario ed è entrata in maniera distorta nella memoria collettiva della gente a causa di diversi fattori non ultimo una sorta di medicina difensiva attiva da parte dei medici.

Uso dei media (TV, Giornali, Social network), per diffondere la cultura che non ci sono farmaci miracolosi, ma che ogni farmaco può avere degli effetti collaterali specie quelli a lungo termine.

Quindi se si assume un farmaco inutile, a dosaggio molto alto, o per un tempo troppo lungo, prima o poi se ne pagano le conseguenze.

Proporrei per i primi di settembre che ci sia un incontro in ogni asp con i Responsabili di distretto per indire un incontro urgente con tutti i MMG informandoli ancora una volta sul corretto uso dei farmaci, sulla corretta applicazione delle note 1 e 48, sui rischi emersi negli ultimi tempi correlati all'uso anche appropriato dei farmaci IPP.

Distribuzione di materiale educativo per i medici, per i pazienti, per i farmacisti in occasione di manifestazioni ad hoc.

Avvisi nelle sale d'aspetto, nei punti di raduno dei pazienti, negli ingressi degli ospedali, nei CUP (vedi modello di avviso).

Utilizzare i mesi di Settembre e Ottobre 2017 per inserire nella ricetta dematerializzata il messaggio di sanità pubblica:

### Avviso

**L'uso non appropriato dei gastroprotettori può nuocere alla salute. Parlane con il tuo medico.**

Contemporaneamente fornire gli elementi al MMG per potere fare il miglior counselling al paziente. In altri termini utilizzate il tempo non per riempire schede avendo come focus una ulteriore medicina difensiva, ma per migliorare la qualità professionale ed ottenere un risultato a lungo termine.

Materiali informativo e formativo che accompagni **una circolare regionale ad hoc** che deve essere recapitata e notificata a tutti i medici che operano nel SSN o per conto dello stesso (convenzionati esterni e privati accreditati). A questo proposito c'è da dire che i principali induttori dell'uso di questi farmaci ovviamente non sono i gastroenterologi ma medici che si occupano totalmente di altro, compresi i Pronto Soccorso.

Rimarcare nella circolare che se per motivi eccezionali il farmaco viene prescritto fuori dai criteri di concedibilità (nota 1 e 49) o addirittura off-label, quindi fuori dai criteri di prescrivibilità, ammesso che ricorrano i presupposti per la prescrizione off-label, quindi in Fascia C, il medico deve apporre la dicitura "FARMACO A TOTALE CARICO DELL'ASSISTITO", così come recita l'Art. 3 comma 3.1 del DECRETO 19 settembre 2005 pubblicato sulla GURS N. 42 DI VENERDÌ 7 OTTOBRE 2005. I medici di medicina generale che fossero destinatari da parte dei medici specialisti di prescrizioni dei farmaci in oggetto senza le suddette indicazioni operative, non debbono dare seguito alla prescrizione a carico del SSN e debbono metterne a conoscenza il Direttore generale della ASP presso il Dipartimento del farmaco e l'OMCeO provinciale, per i provvedimenti di conseguenza.

Interrogare le diverse ASP sulle iniziative che hanno messo in atto sul piano dei controlli in questo senso al fine di bloccare fenomeni certamente distorti e fuori da ogni logica e ciò che intendono fare sul piano propositivo, informativo e formativo. Ovviamente l'Assessorato potrebbe fornire materiale educativo (allegato).

Pubblicare su tutti i siti web istituzionali, compreso i siti web degli OMCeO siciliani il materiale informativo formativo.

In ultimo ove tale impegno non conduca ai risultati auspicanti riproporre le schede solo nelle ASP o nei Distretti dove si è fuori da parametri individuati. Infatti non sarebbe gestibile anche da parte dei farmacisti la spedizione delle ricette se tale prerogativa fosse deputata ai singoli medici super prescrittori.

Si allega in formato elettronico all'insirizzo mail tutto il materiale di supporto alle iniziative.

**L'occasione mi è gradita per porgerLe i più cordiali saluti**

\* Segretario Generale Regionale

## Un'estate da incubo

di Paolo Giarrusso

Questo vuole essere solo un modesto contributo riassuntivo della attività sindacale che questa estate ha svolto la FIMMG Palermo (in primis il suo Segretario Provinciale Luigi Galvano) nell'interesse esclusivo di tutti i medici di medicina generale (al di là delle varie sigle sindacali). Un'azione sindacale intensa ed efficace che si è svolta in un periodo in cui piuttosto si pensa alle vacanze e al riposo (vedi cronologia). Attività sindacale che obiettivamente è stata coronata da successi anche in considerazione delle difficili posizioni di partenza (volumi prescrittivi dei PPI in Sicilia rispetto al resto del Paese) e della necessità di un' immediata per modificare le abitudini prescrittive da parte di tutti i sanitari (MMG, specialisti, ospedalieri, etc) che intervengono nel percorso assistenziale dei cittadini.

Ma andiamo con ordine: i funzionari della Regione Siciliana forti dei dati di sfioramento della spesa per i PPI hanno pensato bene di limitare la spesa introducendo per decreto e con immediata esecutività il 10.0817 una scheda di monitoraggio sulla prescrizione dei PPI. Scheda che di fatto viene utilizzata come deterrente per limitare l'uso dei PPI a causa sia dell'aggravio burocratico (duplicazione di richieste di ee sia per l' inutile perdita di tempo che tale procedura comporta per la sua compilazione. Il tutto ben sapendo che tale modus operandi colpisce quasi esclusivamente l'ultima parte della filiera prescrittiva (i medici di medicina generale) e non anche quei medici induttori di spesa che non vogliono vigliaccamente utilizzare il ricettario SSN. Inoltre non differenziando fra i MMG quelli che esercitano in province senza sfioramento da quelli in cui obiettivamente esiste il problema (vedi dati prescrittivi SOGEI). Il tutto senza tener conto dell'impatto sociale che un tale Decreto avrebbe potuto comportare per l'immediata esecutività sulla popolazione siciliana, infatti, da anni i PPI sono in tutta Italia e in Sicilia in particolare una fra le categorie di farmaci più prescritti (vengono utilizzati saltuariamente o cronicamente almeno dal 50% della popolazione) inoltre il loro uso è entrato nell'immaginario popolare come un efficace rimedio per proteggere la mucosa gastrica in corso di pluriterapie resesi necessarie per affezioni oncologiche, cardiovascolari, ortopediche etc. Inoltre l'immediata operatività in un periodo in cui

## ***GASTROPRO***

### **RISCHI NELL'USO**

### **AD ALTE DOSI O NE**

**L'uso a lungo termine dei comuni  
è collegato ad un aument**

**Si è diffusa l'idea che siano  
recentemente (2017) che l'ass  
causare: danno renale, frattur  
ridotto assorbimento intesti**

**Parlane con i**

Continua da pag. 1

## Un estate ...

gli assistiti sono affidati ai medici sostituiti avrebbero solamente raggiunto lo scopo di oberare di lavoro i MMG al suo ritorno contribuendo ad alterare il già precario rapporto medico-paziente in un momento in cui a volte artatamente alcuni specialisti non si limitano al loro ruolo di consulenti del MMG (ruolo riconosciuto dal SSN) ma pretendono la gestione in toto del paziente.

E quanto sopra senza alcuna concertazione con una categoria che da sempre è stata collaborativa e prodiga di iniziative informative (manifesto sull'uso degli antibiotici) e formative (qualificazione della spesa sanitaria) ma sempre rispettosa dei bisogni e delle necessità della popolazione assistita

Tutto questo ha fatto sì che la FIMMG abbia ottenuto una sospensiva di tale improvvido Decreto cosciente che tali criticità dovranno essere affrontati da tutti i medici operanti a qualsiasi titolo (dipendenza, convenzione) nel SSR facendosi parte attiva nel proporre entro il 31.10.17 di tutte quelle iniziative informative e formative (manifesto per gli studi medici, assemblee, riunioni distrettuali etc) atti a promuovere comportamenti di autogoverno della professione che possano incidere in modo fattivo di allineare la Sicilia alla media prescrittiva nazionale senza portar nocimento alla salute dei cittadini.

Una sfida epocale che le organizzazioni sindacali e le società scientifiche più responsabili e rappresentative si sono assunte nella speranza di poter dimostrare come l'autogoverno della professione sia un metodo più efficace delle misure coercitive ed umilianti per i medici che alcuni funzionari della Regione Siciliana volevano imporre alla categoria. Queste considerazioni esposte dalla delegazione FIMMG all'Assessore Baldo Gucciardi il 14 e il 16 agosto ha portato al rinvio della esecutività di tale Decreto al 31.10.17 nella convinzione appunto di un ridimensionamento dei volumi prescrittivi possano portare al ritiro di tale decretazione. Infine non possiamo non sottolineare gratitudine all'On. Baldo Gucciardi per la buona volontà e la capacità di ascolto dimostrata.

## Cronistoria estate 2017

Luglio 2017

*Elezioni consiglio provinciale Ordine dei Medici Palermo*

11 agosto

*Pubblicazione GURS schede monitoraggio PPI*

14 agosto

*Prima riunione con l'Assessore alla Salute  
On Baldo Gucciardi (vedi foto)*

16 agosto

*Seconda riunione con l'Assessore alla Salute  
On Baldo Gucciardi*

18 agosto

*Sospensiva assessoriale decreto sui PPI*

19 agosto

*Consiglio regionale FIMMG Caltanissetta*

20-28 agosto

*Elaborazione proposte FIMMG*

29 agosto

*Consiglio provinciale FIMMG Palermo*

2 settembre

*Assemblea degli iscritti FIMMG Palermo*



Riunione del 14 agosto 2017.

## Dati prescrittivi SOGEI dei PPI espressi in DDD

Dati prescrittivi SOGEI PPI espressi in DDD, periodo di osservazione primo semestre 2017.

Agrigento	93,40
Caltanissetta	67,79
Catania	71,26
Enna	58,74
Messina	88,03
Palermo	84,31
Ragusa	77,03
Siracusa	89,91
Trapani	100,27
Regione	82,23
Italia	60,2

## Modifiche sito INPS

di Salvatore Terranova

Nel tentare di collegarmi al solito sito dell'INPS, ho accarezzato l'idea di torturare l'ideatore di tutte le "belle" novità che si frappongono fra il medico certificatore e il povero paziente che guarda perplesso il proprio medico ancora più disorientato di lui. Uccidere coloro che hanno deciso, inventato, costruito questo labirinto da manicomio criminale, sarebbe ben poca cosa, dato che solo la tortura potrebbe compensare lo stato di ansia per la pressione a cui siamo sottoposti pur volendo ottemperare peccorinamente a tutte la scienza che ogni giorno ci viene ammannita dall'alto, laddove c'è sempre qualcuno che una ne fa e cento ne pensa, ma che pedissequamente invece che con utilità fa più rima con scemenza.

Dopo aver vagato per ore fra mille link tutti simili attraverso pagine e pagine web di assoluta follia, ho trovato un numero telefonico 06 164164 che mi ha salvato la vita, dato che il paziente che mi stava davanti aveva esaurito la sua di pazienza...

Dunque per raggiungere lo stesso sito che fino a ieri si apriva troppo facilmente ecco dove cliccare:

- 1) Internet explorer
- 2) Inps.it
- 3) Prestazioni e servizi
- 4) Tutti i servizi
- 5) Lettera i
- 6) Sulla penultima riga (Invalidità civile: invio domanda di riconoscimento dei requisiti sanitari) NON cliccare ma andare a destra e cliccare su Scheda Prestazione.
- 7) Si apre una tendina e cliccare su Accertamento sanitario.
- 8) Accedi al Servizio
- 9) Si apre un lungo menu; scendere all'ultimo posto (medici curanti e certificatori) e cliccare su Certificato medico per il riconoscimento dell'invalidità civile.
- 10) Finalmente: codice fiscale, pin e codice di controllo.

Spero così essere stato utile ai colleghi che eviteranno inutili perdite di tempo.

## L'uso prolungato ad alte dosi dei PPI può determinare effetti collaterali?

Il presente articolo pubblicato a firma di Maria Rita Montebelli il 23 novembre 2015 su: [quotidianosanita.it](http://quotidianosanita.it)

**Hanno rivoluzionato il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso, ma adesso se ne sta francamente abusando (in Italia ben tre PPI sono nella top ten dei farmaci più venduti). Assumere a lungo e magari ad elevati dosaggi i PPI non comporta solo uno spreco di risorse ma anche concreti pericoli per la salute che gli autori di una review appena pubblicata su CMAJ inquadrano in tre categorie**

Sono tra i farmaci più prescritti in assoluto. Ma gli inibitori di pompa protonica (PPI) dovrebbero essere prescritti al dosaggio inferiore e per il minor lasso di tempo possibile, in relazione alla condizione trattata. E non certo all'infinito e senza alcuna rivalutazione, come purtroppo spesso avviene.

Il motivo non è solo quello dello spreco di risorse, ma del pericolo degli effetti indesiderati anche gravi che una somministrazione sconsiderata di questa categoria di farmaci può causare.

Un messaggio questo che dovrebbe arrivare anche a tutti i medici e i pazienti italiani, visto che nel nostro Paese pantoprazolo, lansoprazolo e omeprazolo figurano nella top ten dei farmaci più prescritti. Con buona pace dell'appropriatezza e della *evidence based medicine*.

A fare il punto sugli effetti collaterali da PPI, ancora poco conosciuti, provvede adesso una *review* pubblicata su *CMAJ* (*Canadian Medical Association Journal*). "La somministrazione di PPI si può associare ad un numero di effetti avversi rari, ma potenzialmente molto seri – rimarca il dottor **Todd C. Lee**, specialista in medicina interna presso il Dipartimento di Medicina della *McGill University Health Centre*, Montréal (Canada) – Si tratta di eventi non frequenti, ma se rapportati alla moltitudine di persone in trattamento con questi farmaci, decine di milioni nel mondo, il loro impatto diventa decisamente rilevante". Molti pazienti – scrivono gli autori nella loro *review* – come gli adulti in trattamento con FANS, cortisonici o anti-aggreganti, richiedono un trattamento a lungo termine con i PPI per ridurre il rischio di emorragie gastrointestinali. Tuttavia, per il fatto che sono generalmente ben tollerati, i PPI vengono sempre più spesso prescritti per sintomi gastrointestinali banali e senza indicazioni *evidence-based*. E in ogni caso, anche chi li assume per un motivo valido, dovrebbe essere rivalutato periodicamente dal proprio medico curante.

L'assunzione prolungata può essere infatti gravata da effetti collaterali. Al punto che sia la FDA che *Health Canada* hanno lanciato degli allarmi sulla loro *safety*, soprattutto per quanto riguarda il rischio di infezioni da *Clostridium difficile*, di fratture e di grave ipomagnesemia.

Gli autori della *review* pubblicata su *CMAJ* distinguono tre diverse categorie di possibili eventi indesiderati da PPI: interazioni farmacologiche, complicanze non infettive e complicanze infettive.

### Interazioni farmacologiche.

La più famosa e discussa interazione farmacologica con i PPI, è quella relativa al clopidogrel. Uno studio di popolazione su 13.636 pazienti in trattamento

con clopidogrel dopo un infarto del miocardio ha evidenziato che l'uso concomitante di omeprazolo si associava ad un aumento rischio di recidiva di infarto (OR 1,27).

Questa associazione non veniva osservata con il pantoprazolo. Alla luce di questo allarme, è stata effettuata una revisione e metanalisi di 25 studi su 159.138 pazienti che confermava come l'uso concomitante di PPI e

di clopidogrel si associava ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) del 29% e ad un aumentato rischio di infarto del 31 %, senza tuttavia un impatto sulla mortalità.

Di risultato opposto, il COGENT (*Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease*) uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato versus placebo, che ha valutato l'associazione di aspirina, clopidogrel e omeprazolo in un'unica compressa, in soggetti con indicazione alla doppia terapia antiaggregante. Lo studio ha dimostrato che questo trattamento preveniva i sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore (NNT 200), senza peraltro evidenziare un'associazione tra uso di PPI e aumentato rischio di infarto.

Il dibattito insomma è ancora aperto, ma nel frattempo l'FDA consiglia di "evitare l'uso concomitante di esomeprazolo/omeprazolo e clopidogrel".

I livelli terapeutici di diversi farmaci possono risultare alterati dall'assunzione di PPI, in particolare di omeprazolo, che presenta un'elevata affinità per il citocromo P450 2C19 e una moderata affinità per il P450 3A4. A rischio l'associazione tra PPI e terapie sostitutive per la tiroide, chemioterapici (es. metotrexate), antimicotici e antiretrovirali.

### Eventi indesiderati non infettivi.

Sono diversi quelli possibili e molto eterogenei. Due trial randomizzati su volontari sani che avevano assunto per 4-8 settimane dei PPI, hanno dimostrato nel 20-44% dei partecipanti la comparsa di dispepsia alla sospensione del farmaco, dovuta agli elevati livelli di gastrina e di cromogranina A. Questa **ipersecrezione acida di 'rimbalzo'** richiede dunque lo scalaggio graduale dei PPI nei soggetti sottoposti a trattamenti prolungati.

L'alterazione dei livelli di pH gastrici, riduce l'**assorbimento della vitamina B12 e del ferro** non eme. La revisione sistematica degli studi osservazionali suggerisce che l'impiego dei PPI a lungo termine (oltre 2 anni) si associa ad un rischio aumentato dell'83% di deficit di vitamina B12.

Uno studio ha dimostrato che l'assorbimento di ferro inorganico risulta ridotto già dopo due mesi di terapia con PPI, mentre un altro trial ha dimostrato che i soggetti in terapia cronica con PPI presentano un ridotto valore di emoglobina e un volume corpuscolare medio inferiore.

A rischio, con il trattamento prolungato con PPI (soprattutto in chi li assume da oltre 5 anni), anche l'assorbimento di magnesio. L'ipomagnesemia grave può causare a sua volta una serie di problemi, dalla tetania, alle convulsioni, alle aritmie. Per questo l'FDA raccomanda a tutti i cardiopatici ad alto rischio, che richiedano un trattamento prolungato con PPI, di controllare periodicamente la magnesemia.

Diverse metanalisi e revisioni sistematiche hanno dimostrato un'associazione tra impiego recente e cronico di PPI e il **rischio di fratture**, sia negli uomini che nelle donne. Un'associazione questa mai osservata con la ranitidina. Alla base di questo effetto potrebbe esserci la ridotta biodisponibilità orale di calcio indotta dai PPI; ipergastrinemia e lieve ipomagnesemia inoltre stimolano la produzione di PTH che induce un maggior riassorbimento dell'osso. Un'altra ipotesi vuole che i PPI inibiscano le pompe protoniche

degli osteoclasti, portando così ad un'aumentata attività degli osteoclasti e ad un'alterazione diretta del metabolismo osseo.

Secondo i ricercatori, il rischio appare collegato all'impiego di PPI in sé e non alle sue cause sottostanti, in quanto gli antagonisti dei recettori per l'istamina, a loro volta impiegati per trattare il reflusso gastroesofageo, non hanno presentato associazioni simili. Alcuni esperti affermano che prima di prescrivere PPI andrebbero considerate delle alternative, come anche variazioni dello stile di vita. Benché gli studi che hanno collegato i PPI a molteplici effetti collaterali quali nefriti interstiziali acute, ipomagnesemia, infezioni da *C. difficile*, polmoniti e fratture osteoporotiche siano stati osservazionali, si tratta comunque di studi di qualità elevata e le correlazioni osservate sono molto probabilmente causali. (*JAMA Intern Med* online 2016, pubblicato l'11/1)

Uno studio francese sulle **nefriti interstiziali acute** indotte da farmaci e uno studio retrospettivo americano indicano un ruolo dei PPI rispettivamente nel 16,7% e nel 14% dei casi di nefriti interstiziali da farmaci. L'incidenza di questo effetto indesiderato è molto bassa, per questo è necessario pensare ai PPI come 'colpevoli' per arrivare ad individuarli come responsabili di questa condizione e interromperne la somministrazione.

I PPI sono associati ad un incremento del rischio di **nefropatie croniche**. Due recenti indagini suggeriscono, infatti, che questi popolari farmaci potrebbero rappresentare parte della motivazione per cui la prevalenza delle nefropatie croniche sia aumentata più rapidamente di quanto sarebbe stato lecito attendersi in base ai fattori di rischio noti quali diabete ed ipertensione.

Secondo Benjamin Lazarus della *Johns Hopkins University* di Baltimora, autore delle due ricerche che hanno complessivamente preso in esame quasi 250.000 soggetti, la possibile correlazione causale fra uso di PPI e nefropatie croniche potrebbe avere un peso notevole sulla salute pubblica data la frequenza dell'impiego di questi farmaci. Nel 2013 più di 15 milioni di americani hanno fatto uso di PPI sotto prescrizione medica, ma quasi il 70% di queste prescrizioni risulta privo di indicazione ed il 25% dei soggetti che fanno uso a lungo termine di PPI potrebbe sospendere la terapia senza sviluppare sintomi.

Uno studio osservazionale su dati provenienti dal *German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients*, ha dimostrato che l'uso di PPI si associa ad un'aumentata incidenza di tutte le forme di **demenza** (+ 38%) e soprattutto di Alzheimer (+ 44%). Varie le ipotesi messe in campo per spiegare questa associazione. Il lansoprazolo aumenterebbe la produzione di proteina beta amiloide, implicata nella patogenesi dell'Alzheimer. Il *gastrin releasing peptide*, che risulta elevato negli utilizzatori di PPI, è implicato nella modulazione delle funzioni cerebrali correlate allo stress e all'ansia.

### Complicanze infettive

Una vasta metanalisi su 23 studi e 272.636 pazienti dimostra che l'impiego di PPI si associa ad un aumento del 69% del rischio relativo di **infezione da Clostridium difficile**, una condizione causa di importante morbilità e mortalità. L'NNH (*Number Needed to Harm*) per il PPI sarebbe dunque di 50 a 14 giorni nei soggetti ospedalizzati e in trattamento sia



Assessorato  
della Salute

**ISO**

**OTETTORI?**

**O PROLUNGATO**

**ON APPROPRIATO**

**ni “farmaci gastro protettori”  
o degli effetti collaterali.**

**o molto sicuri, ma si è visto  
unzione di questi farmaci può  
e ossee, turbe della memoria,  
nale di alcune sostanze, ecc.**

**il tuo medico**

Palermo Medica, n.9, 2017; *Direttore responsabile: Paolo Giarrusso*

Editore FIMMG Palermo; Redazione P.zza Sturzo, 14 Palermo – Tel. 091 331902 - 091 331832 – E-mail fimmgpa@tiscali.it  
Autorizzazione Tribunale di Palermo n. 25 del 2 novembre 1983 - Stampato dalla Tipolitografia Luxograph s.r.l., Via Amilcare Barca, 1/h, Palermo

*Le opinioni espresse nei vari articoli rispecchiano solamente l'opinione dell'Autore e possono anche essere divergenti dalla linea politica della Redazione:  
tutto ciò arricchisce la dialettica all'interno della professione per un suo continuo miglioramento.*

*I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D. Lgs del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati.  
I dati sono utilizzati dall'editore esclusivamente per la spedizione della presente pubblicazione.*

www.fimmgpa.it

Il giornale è stato chiuso in tipografia il 13 settembre 2017

Tiratura di questo numero: 3000 copie.

Continua da pag. 4

## L'uso prolungato ...

con PPI, che con antibiotici. L'uso dei PPI è stato associato anche ad un aumento delle recidive di diarrea da *C. difficile*. Eppure, nonostante queste evidenze – sottolineano gli autori – sono ancora pochissimi i pazienti ai quali viene sospeso il trattamento con PPI durante un'infezione da *Clostridium difficile*; una tragedia nella tragedia se si considera che il 50% circa delle prescrizioni di PPI sono potenzialmente inappropriate.

Un'altra metanalisi ha dimostrato che l'uso di PPI si associa anche ad un aumentato rischio di altre infezioni intestinali; tra le più frequenti quella da **Campylobacter** e da **Salmonella**.

I pazienti con cirrosi e ascite possono presentare la cosiddetta **peritonite batterica spontanea** che rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità. Questa condizione sarebbe dovuta ad una traslocazione batterica e i soggetti in trattamento con PPI sarebbero ad aumentato rischio. Due metanalisi suggeriscono infatti che i soggetti in trattamento con PPI presentano un rischio di 2-3 volte maggiore di sviluppare una peritonite batterica spontanea. Alla luce di queste evidenze, le linee guida dell'*American Association for the Study of Liver Diseases* suggeriscono di utilizzare con estrema cautela i PPI nei pazienti con cirrosi, facendo grande attenzione alla durata della terapia in quelli con patologia ulcerosa o utilizzando i PPI per un periodo di tempo molto contenuto dopo un intervento di legatura delle varici esofagee.

Una metanalisi su 23 studi randomizzati e controllati e su 8 studi non randomizzati ha dimostrato che i PPI sarebbero associati anche ad un aumentato rischio (+27%) di **polmonite**; il rischio è più elevato (+34%) per le polmoniti acquisite in comunità, è maggiore entro i primi 7 giorni dall'inizio del trattamento con PPI, ma persiste fino a 180 giorni dall'avvio dello stesso. Va detto che questi studi non tengono conto della presenza o meno di reflusso gastroesofageo, una condizione che di per sé può associarsi sia all'impiego di PPI che alla comparsa di polmonite.

Insomma ce n'è abbastanza di che riflettere sull'opportunità di continuare a prescrivere i PPI in maniera indiscriminata, spesso senza una corretta indicazione e a tempo indefinito. Gli autori della *review* suggeriscono di prescrivere questi farmaci, preziosi se usati correttamente, al dosaggio più basso e per il periodo di tempo più breve possibile.

Fortemente raccomandata anche la rivalutazione periodica dei pazienti che li assumono cronicamente, per cogliere eventuali stati carenziali o effetti indesiderati da trattamento prolungato con PPI.

Infine gli autori, sulla scorta dei principi della campagna *Choosing Wisely Canada* (e di quella analoga condotta negli Stati Uniti), invitano medici e pazienti a confrontarsi sempre circa la necessità di effettuare una serie di esami, di assumere farmaci o sottoporsi a procedure, per arrivare ad operare scelte efficaci e *smart* che assicurino dei trattamenti di elevato livello.

## Nuove evidenze nell'uso prolungato dei PPI

di Maurizio Pastorello\*

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano la classe di farmaci tra i più prescritti nel mondo e, secondo il rapporto OSMED 2016, la più prescritta e venduta in Italia. Eppure non vi è accordo unanime sulla durata del loro uso prolungato o cronico, tanto che negli ultimi tre mesi sono stati pubblicati alcuni contributi che, sulla base dell'Evidenza, cercano di definire compiutamente il tema.

La Società Americana di Gastroenterologia (AGA) nel Marzo 2017 ha pubblicato una rassegna sui rischi e benefici dell'uso a lungo termine degli IPP (1), con uno sguardo particolarmente attento alle possibili conseguenze negative dell'uso di questa classe di farmaci segnalate in letteratura. Le raccomandazioni di buona pratica clinica sono:

1. **Pazienti con malattia da reflusso (MRGE) e complicanze legate all'acido** (cioè esofagite erosiva o stenosi di origine peptica) dovrebbe assumere un IPP per la guarigione a breve termine, il mantenimento della guarigione e il controllo del sintomo a lungo termine.

2. **Pazienti con MRGE non complicata**, che risponda a IPP a breve termine, dovrebbero successivamente tentare di fermare l'assunzione degli IPP o ridurli. Per i pazienti che non possono ridurre gli IPP si dovrebbe considerare il monitoraggio ambulatoriale della pH/impedenzometria esofagea prima di impegnarsi cogli IPP per tutta la vita, ciò per aiutare a distinguere la MRGE da una sindrome funzionale. I migliori candidati per questa strategia possono essere pazienti con prevalenti sintomi atipici o quelli che non dispongono di una evidente predisposizione alla MRGE (es. obesità centrale, grande ernia iatale).

3. **Pazienti con esofago di Barrett e MRGE sintomatica** dovrebbero assumere un IPP a lungo termine.

4. **Pazienti asintomatici con l'esofago di Barrett** dovrebbero considerare l'uso di un IPP a lungo termine.

5. **Pazienti ad alto rischio di sanguinamento** causato da ulcera da FANS dovrebbero assumere un IPP se continuano a prendere i FANS.

6. **La dose di IPP a lungo termine dovrebbe essere periodicamente rivalutata in modo che possa essere prescritta la dose minima effettiva di IPP per gestire la condizione.**

7. **Gli utenti di IPP a lungo termine** non dovrebbero usare di routine probiotici per prevenire possibili infezioni associate descritte in letteratura.

8. **Gli utenti di IPP per lunga durata** non dovrebbero aumentare regolarmente la loro assunzione di calcio, vitamina B12 o magnesio oltre la dose giornaliera raccomandata (RDA).

9. **Gli utenti di IPP per lunga durata non dovrebbero** routinariamente valutare o monitorare la densità minerale ossea, la creatinemia, il magnesio o la vitamina B12 ematica.

10. **Non dovrebbero essere selezionate specifiche formulazioni di IPP in base ai rischi potenziali.**

**A queste indicazioni sono seguite quelle canadesi sulle modalità di deprescrizione degli IPP. (2).**

Queste linee guida, sulla base delle evidenze che sottolineano i possibili danni da uso cronico e le implicazioni economiche del loro uso continuativo, delineano le modalità di deprescrizione degli IPP (riduzione della dose, sospensione o utilizzo di dosaggi "on-demand") e consigliano di deprescrivere gli IPP in adulti che hanno completato un minimo di 4 settimane di IPP per il trattamento del bruciore di stomaco o reflusso gastroesofageo o esofagite, da lieve a moderato, i cui sintomi sono risolti.

Le raccomandazioni non si applicano a coloro che hanno o hanno avuto un esofago di Barrett, una esofagite grave di grado C o D, o una storia documentata di sanguinamento di ulcera gastro-duodenale, cioè in condizioni speciali e non routinarie. Infine come ci si deve comportare, particolarmente nei soggetti anziani in trattamento antiaggregante cronico con aspirina? La risposta arriva da una recentissima pubblicazione (3), ripresa anche dal BMJ (4).

Gli Autori dello studio, pubblicato sul Lancet (3), avevano seguito in modo prospettico 3166 pazienti, tra cui 1582 di età superiore ai 75 anni, che avevano avuto un primo attacco ischemico transitorio, o ictus ischemico, o infarto miocardico e che erano stati trattati con farmaci antiplastrinici (per lo più aspirina) ma senza IPP.

I pazienti sono stati seguiti a 30 giorni, a sei mesi, e ad uno, cinque e dieci anni per controllare eventi ischemici ricorrenti, sanguinamento e disabilità. Il rischio di sanguinamento maggiore è aumentato ripetutamente con l'età, in quanto i pazienti oltre i 75 anni avevano un rischio tre volte maggiore che i pazienti più giovani. E il rischio di sanguinamenti fatali era ancora più alto, più di cinque volte maggiore nelle persone anziane ( $P < 0,001$ ).

La metà dei sanguinamenti più importanti nei pazienti oltre i 75 si è verificata nel tratto gastrointestinale superiore. Il numero di pazienti da trattare (NNT) con IPP per prevenire un sanguinamento maggiore era di 25 persone nei soggetti ultra 85enni contro 338 in pazienti sotto i 65 anni.

Ciò era noto anche se gli autori pensano che il trattamento, in queste situazioni cliniche particolari, sia sottoutilizzato. Quindi gli IPP in associazione con antiaggreganti, si confermano farmaci ad efficacia indiscutibile e potenzialmente salva-vita in soggetti anziani a grave rischio di recidiva di malattia.

\* Direttore Dipartimento Farmaceutico ASP 6