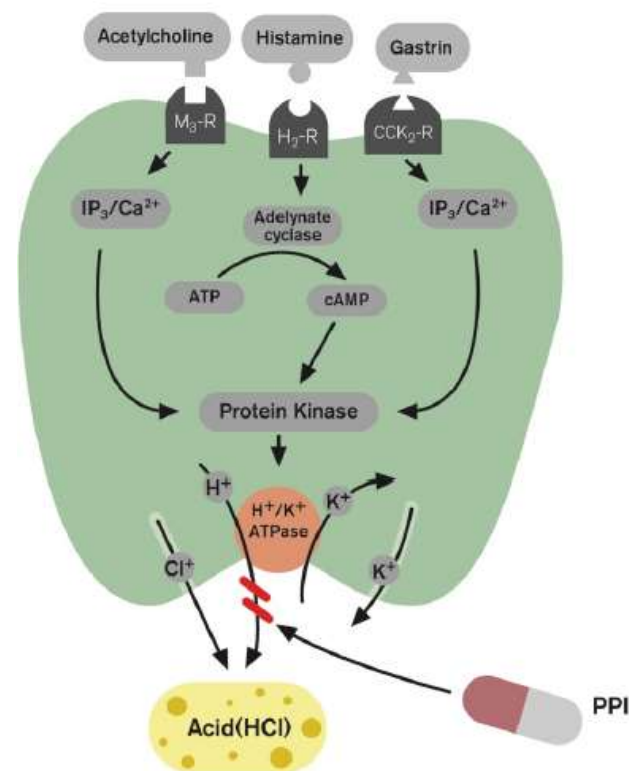
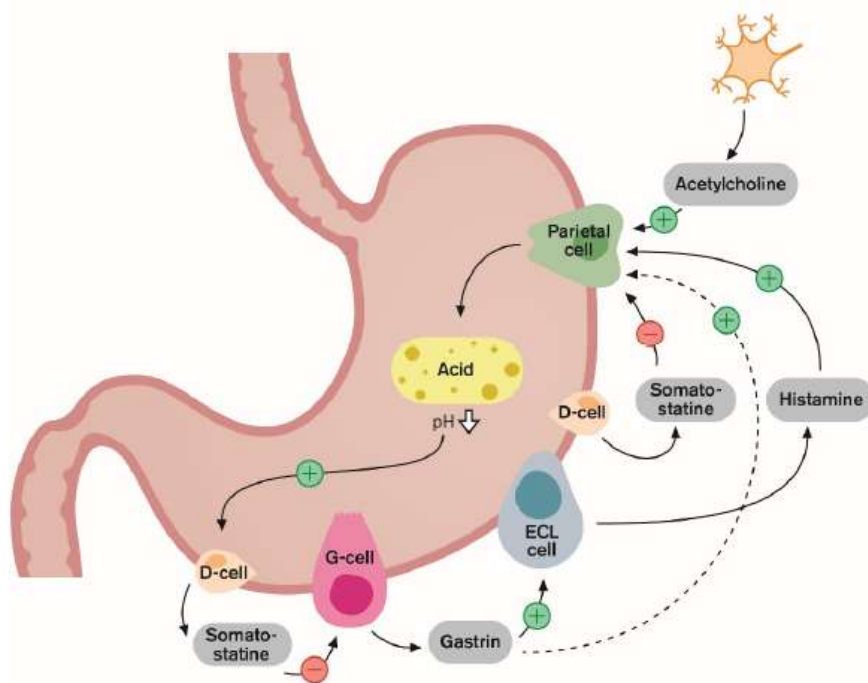


USO APPROPRIATO DEGLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (IPP)



DOTT. PAOLO FEDELI
U.O.C. GASTROENTEROLOGIA
OSPEDALE SANTO SPIRITO

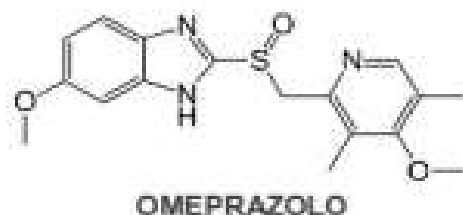
SECREZIONE GASTRICA ACIDA E RUOLO DEGLI IPP



IPP - MECCANISMO D'AZIONE

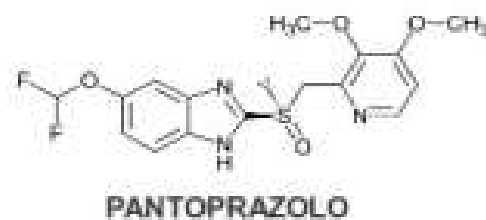
- Blocco irreversibile dell'enzima $H^+/K^+ATPasi$ (pompa protonica), per la produzione dell'acido cloridrico da parte della cellula parietale gastrica
- Può sopprimere l'80-95% della produzione giornaliera di acido
- Soppressione prolungata della secrezione acida che riprende solo dopo una nuova sintesi di molecole-pompa.

IPP - INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA



IPP: Inibitori di Pompa Protonica

PPI: Proton Pump Inhibitors



IPP E SECREZIONE GASTRICA ACIDA

Gastric Acid Control With Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study

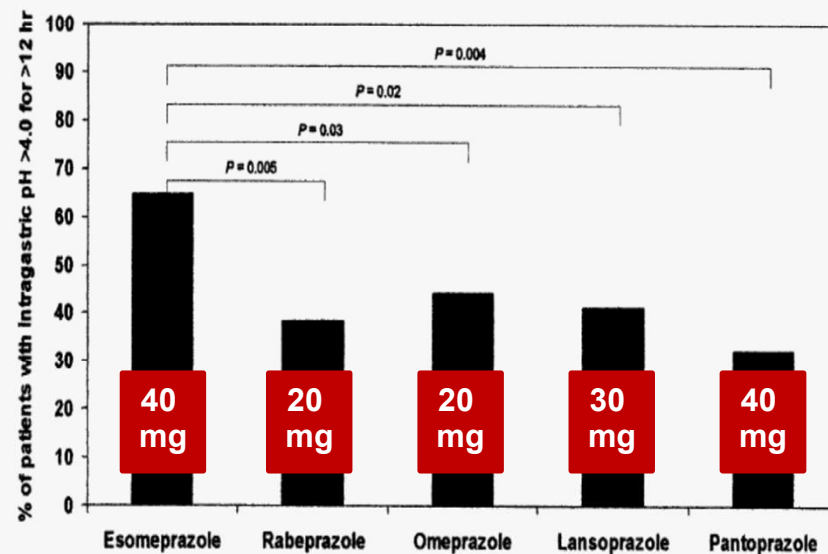


Figure 2. Percent of subjects with intragastric pH >4.0 for >12 hours (N = 34).

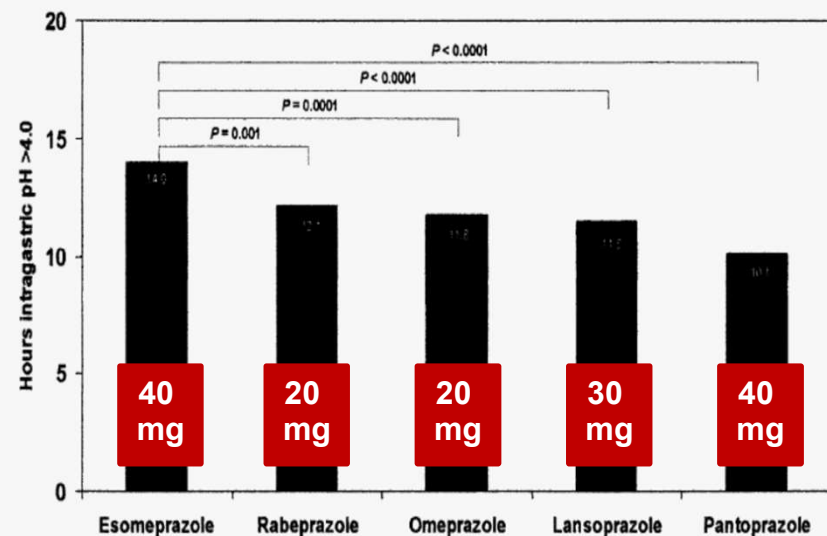


Figure 1. Mean number of hours on day 5 that intragastric pH was >4.0 by treatment group (N = 34).

IPP: Costi per la Sanità

Table 13. Total Expenditures in Millions By Prescribed Acid-Suppressing Drug in the United States, 2001–2015

Prescribed drug	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Dexlansoprazole	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	646	709	681	—	1131
Famotidine	562	295	225	202	316	184	332	349	128	214	144	141	267	236	140
Lansoprazole	2250	2633	2983	3031	3517	3122	3654	3478	3601	1559	1079	894	857	688	509
Omeprazole	3161	2103	1797	1604	1328	2267	2225	2567	2318	3638	3034	2944	3099	3185	3298
Pantoprazole	539	840	1348	1640	2129	1973	2512	2056	1906	1908	689	644	974	1102	1528
Rabeprazole	383	720	1316	1098	1105	973	1039	1340	1168	672	—	—	—	—	—
Esomeprazole	181	1083	2049	3264	4412	3006	6050	7586	6257	6731	6250	5338	6016	6448	5326
Ranitidine	866	838	893	711	1250	1150	990	561	320	225	221	326	280	517	505
Total	7942	8512	10,611	11,550	14,057	12,675	16,802	17,937	15,698	14,947	12,063	10,996	12,174	12,176	12,437

NOTE. "—" indicates that estimates were suppressed due to inadequate precision.

Source: Center for Financing, Access and Cost Trends, Agency for Healthcare Research and Quality, MEPS.

In Italia:

Peery et al Gastroenterology 2019

- Prevalenza uso IPP nella popolazione >75 anni:
22%-55%

- Nel 2013 costo PPI per il SSN: 900 milioni

National Report on Medicine Use in Italy; Year 2013

PPI - Costo della prescrizione

I valori di spesa netta 2013 e di risparmio previsto 2014, suddivisi per ASL, sono mostrati nella sottostante tabella

ASL	Spesa netta IPP 2013	DDD	differenza DDD media Italia = 74	risparmio netto previsto 2014
RM/A	€ 7.380.539	86,1	12,1	€ 1.034.331
RM/B	€ 10.766.967	95,8	21,8	€ 2.447.470
RM/C	€ 8.321.943	86,4	12,4	€ 1.194.050
RM/D	€ 7.656.172	78,2	4,2	€ 409.602
RM/E	€ 7.138.171	81,3	7,3	€ 642.623
RM/F	€ 4.303.635	88,1	14,1	€ 689.624
RM/G	€ 7.187.442	95,2	21,2	€ 1.600.235
RM/H	€ 7.285.801	83,4	9,4	€ 822.161
VITERBO	€ 4.978.292	93,8	19,8	€ 1.049.802
RIETI	€ 2.522.946	88,4	14,4	€ 410.755
LATINA	€ 8.113.457	91,0	17,0	€ 1.518.771
FROSINONE	€ 7.020.504	84,9	10,9	€ 900.771
Totale Lazio	€ 82.675.868			€ 12.720.194

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano una delle classi terapeutiche più prescritte nel Lazio: nell'anno 2013 il numero di DDD erogate sono state 184.434.108, con un incremento dell'8,7 % rispetto al 2012 e la spesa netta nell'anno 2013 è stata di circa 82,7 milioni di euro pari a l'8,6% della spesa farmaceutica convenzionata e con un incremento del 6,4% rispetto al 2012.

La prescrizione a carico del SSR è autorizzata solo in base alle indicazioni previste dalle note AIFA 1 e 48.

IPP indicazioni all'uso

- Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (GERD)
- Terapia eradicante l'H.pylori (+ antibiotici)
- Ulcera peptica (H.pylori-neg o da FANS)
- Dispepsia in Pz in terapia con FANS
- Dispepsia funzionale
- Sindrome di Zollinger-Ellison
- Pz ricoverati in terapia intensiva ed in trattamento con ventilazione meccanica (>48 h)
- Sanguinamento GI Alto

IPP indicazioni all'uso PROLUNATO

- Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo per controllo dei sintomi
- Esofagite erosiva moderata/severa per mantenimento della remissione
- Esofago di Barrett
- Sindrome di Zollinger-Ellison
- Terapia con FANS in pz a rischio di sanguinamento
- Terapia antiaggregante in pz a rischio di sanguinamento

IPP indicazioni all'uso: FANS e profilassi con IPP

FATTORI DI RISCHIO

- Età >65 anni
- Pregressa ulcera (+++ sanguinamento GI)
- FANS ad alte dosi o in combinazione con terapie (steroidi, SSRIs, TAO)
- Aspirina, anche a basso dosaggio in Pz anziani, o quando in terapia combinata (FANS, steroidi, TAO o clopidogrel)
- Ticlopidina o clopidogrel in Pz ad alto rischio
- FANS in acuto in Pz in NAO o TAO o antiaggreganti

IPP – modalità di utilizzo

- IPP numerosi effetti collaterali (++ da studi osservazionali - devono essere considerati)
- I benefici della terapia devono essere maggiori rispetto ai rischi
- Dose di IPP più bassa ed efficace
- Se tollerata preferire la terapia on-demand o intermittente (vs terapia continuativa)
- Associare variazioni dello stile di vita

IPP indicazioni all'uso: MRGE

IPP TEST

- Omeprazolo 40 mg/die (o altro IPP)
- Terapia per 2 settimane
- Riduzione della sintomatologia del 75%

Limited Ability of the Proton-Pump Inhibitor Test to Identify Patients With Gastroesophageal Reflux Disease

CONCLUSIONS: In a well-characterized population of primary care patients with frequent upper-gastrointestinal symptoms of any type, the PPI test has limited ability to identify patients with GERD, diagnosed by current standard tests.

Bytzer et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012

IPP indicazioni all'uso: MRGE

- Esofagite erosiva (EE) - MRGE non erosiva (NERD) - Esofago ipersensibile all'acido (NON nel Bruciore Retrosternale Funzionale)
- Terapia per 4-8 settimane (short-term)
- Dopo 6 mesi: 90 % dei Pz con EE recidiva
- Dopo 6 mesi: 75 % dei Pz con NERD recidiva
- MRGE con sintomi extra-esofagei: terapia con PPI a doppio dosaggio per 4-8 settimane
- Esofago di Barrett: terapia con PPI cronica

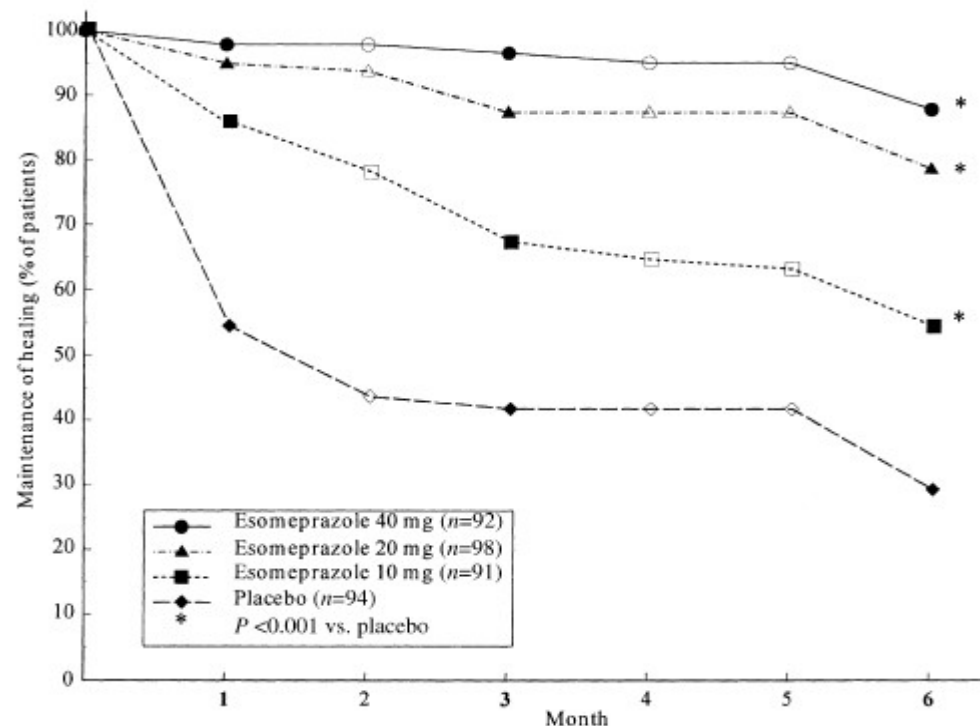
MRGE: terapia di mantenimento

- Terapia giornaliera con IPP
 - Esofagite Erosiva
 - Sintomi extra-esofegei (rispondenti agli IPP)
 - Esofago di Barrett
 - Sintomatologia ricorrente (NERD, EE)
- Terapia On Demand
 - Da eseguire alla comparsa dei sintomi e sospendere con la risoluzione della sintomatologia

MRGE: terapia di mantenimento

The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety

Vakil et al. Aliment Pharmcol Ther 2001



MRGE: terapia di mantenimento

Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study

Tsai et al. Aliment Pharmcol Ther 2004

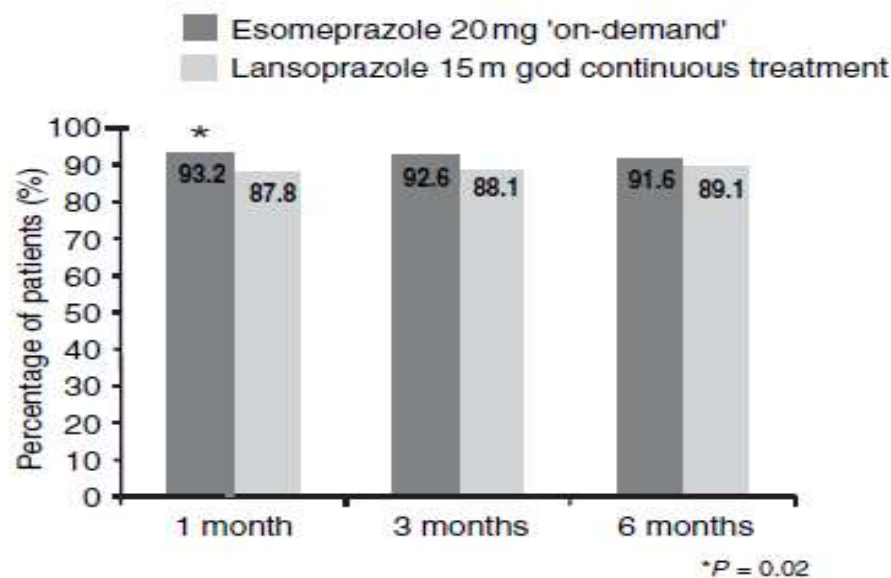


Figure 3. Percentage of patients indicating that they were 'satisfied' with their treatment at 1, 3 and 6 months using the The Treatment Satisfaction Questionnaire.

MRGE: Stile di vita

Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study
De Bortoli et al. Diseases of the Esophagus 2014

**100 pz sovrappeso/obesi
con esofagite erosiva (grado: A-D)**

**50 dieta ipocalorica e
esomeprazolo 40 mg**

**50 dieta libera e
esomeprazolo 40 mg**

	Pre	Post
BMI	30.3 ± 4.1	25.7 ± 3.2
Peso	82.1 ± 16.9	69.9 ± 14.4
IPP interruzione	27 (54%)	
IPP dimezzata	16 (32%)	
IPP stessa dose	7 (14%)	

	Pre	Post
BMI	30.6 ± 3.9	30.4 ± 3.8
Peso	83.2 ± 15.6	82.9 ± 14.9
IPP interruzione	0	
IPP dimezzata	22 (43.1%)	
IPP stessa dose	29 (56.9%)	

IPP indicazioni all'uso: Esofagite Eosinofila

- Nel 30-50% dei Pz buona risposta alla terapia con PPI a doppio dosaggio per 8-12 settimane
- In caso di risposta: Terapia con PPI nel mantenimento (75% di remissione isto. ad un anno)

ULCERE IDIOPATICHE

- Incidenza: 4% in Italia
- Terapia con PPI prolungata

IPP indicazioni all'uso: Dispepsia funzionale

Tipico paziente con PDS (Sindr da distress pot-prandiale)

- Donna, giovane, con significativo calo ponderale
- Asintomatica a digiuno
- Ripienezza post-prandiale
- Incapacità a terminare un pasto normale
- Nausea/vomito occasionale

Almeno
3 gg/sett



Tipico paziente con EPS

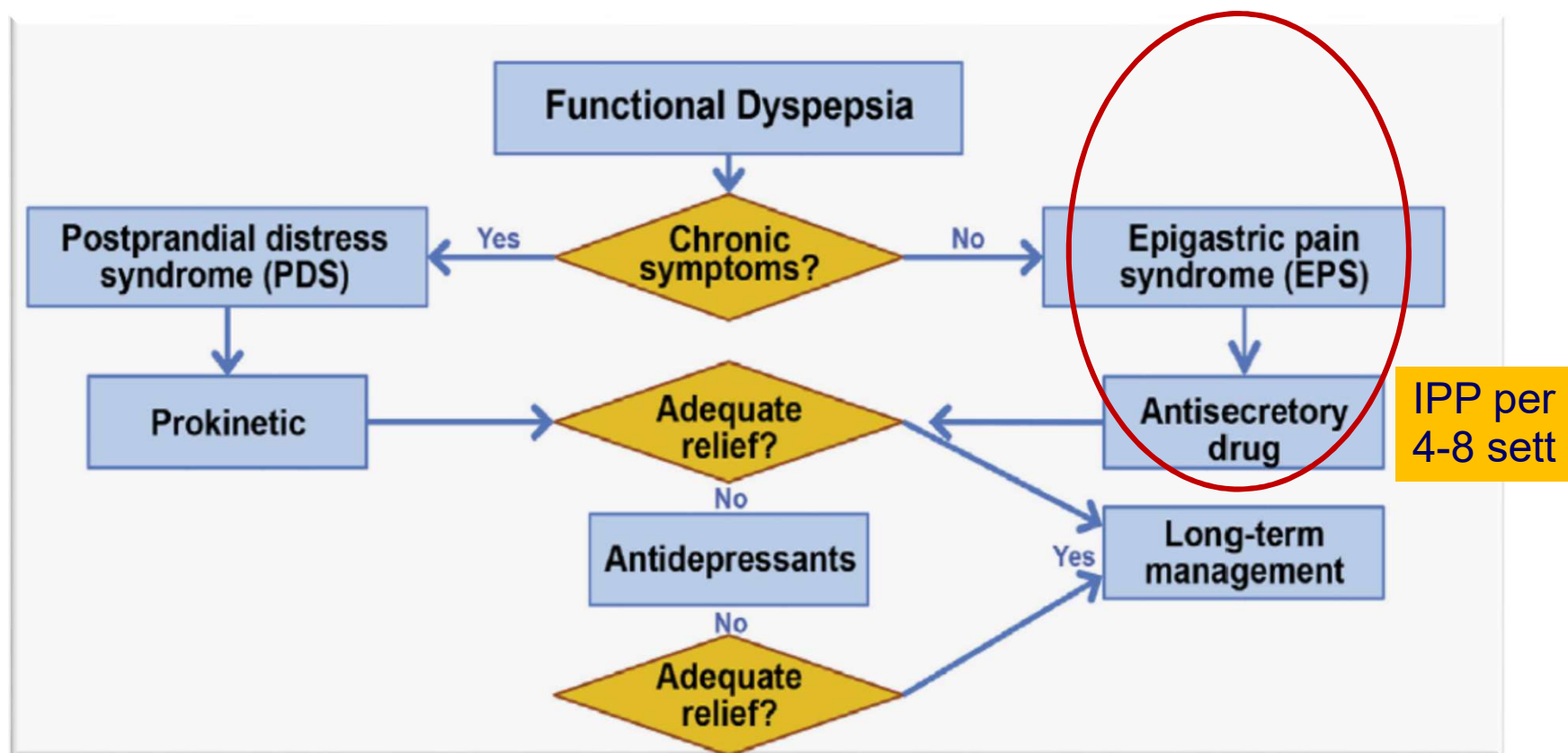
- Maschio, sovrappeso con buon appetito
- Dolore epigastrico /bruciore
- Non necessariamente associato al pasto
- Spesso a digiuno o durante la notte

Almeno
1 gg/sett

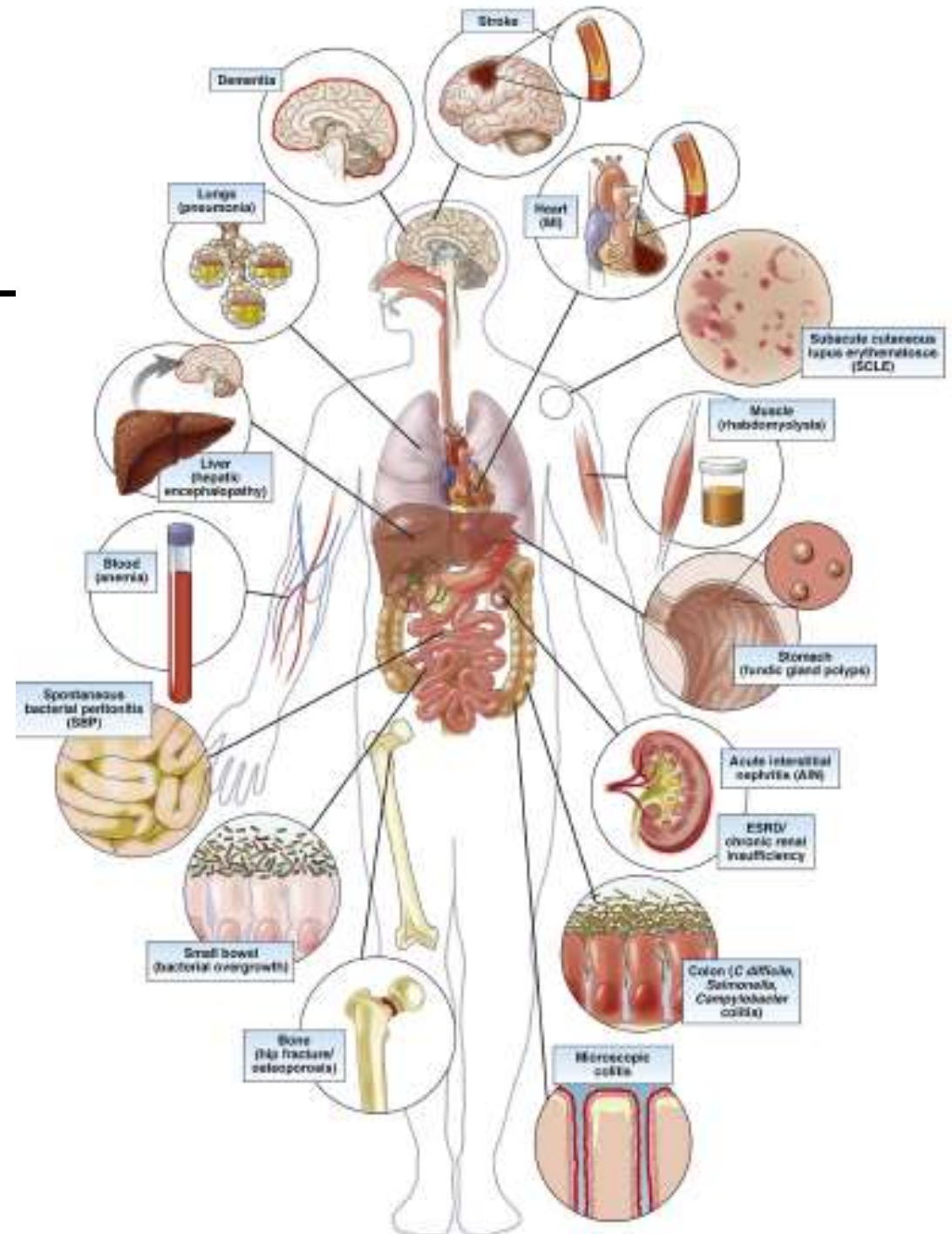
(Sindr da dolore epigastrico)



IPP indicazioni all'uso: Dispepsia funzionale



IPP: Rischi associati



IPP: Rischi Associati

Summary of adverse effects.

Category of adverse effects	Specific adverse effects that have been associated with PPI use
Infections due to hypochlorhydria	<i>Clostridium difficile</i> infection Enteric infections Spontaneous bacterial peritonitis Liver diseases Community-acquired pneumonia
Impaired absorption of nutrients due to hypochlorhydria	Bone fractures Vitamin B12 deficiency Hypomagnesemia Iron deficiency
PPI-induced hypergastrinaemia	Gastric hyperplasia/metaplasia Rebound acid hypersecretion
Other	Kidney disease and acute kidney injury Dementia

IPP: Rischi Associati

Potential adverse effect	Types of studies	Threats to validity	Overall quality of evidence
Kidney disease	Observational only	- Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm - Absence of dose-response effect	Very low
Dementia	Observational only	- Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm	Very low
Bone fracture	Observational only	- Inconsistent results - Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm	Low or very low
Myocardial infarction	- Observational - RCT	- Results differ between RCTs and observational studies - Secondary analysis of RCT data - Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm	Very low
Small intestinal bacterial overgrowth	- Observational - Crossover	- Sparse data - Residual confounding would bias towards harm - Protopathic bias	Low
Spontaneous bacterial peritonitis	Observational only	- Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm	Very low
<i>Clostridium difficile</i> infection	Observational only	- Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm	Low
Pneumonia	- Observational - RCT	- Results differ between RCTs and observational studies - Secondary analysis of RCT data - Modest effect size - Absence of dose-response effect - Residual confounding would bias towards harm - Protopathic bias	Very low
Micronutrient deficiencies	Observational only	- Inconsistent results - Modest effect size - Absence of dose-response effect - Residual confounding would bias towards harm	Low or very low
Gastrointestinal malignancies	- Observational - RCT	- Results differ between RCTs and observational studies - RCTs use surrogate outcomes - Modest effect size - Residual confounding would bias towards harm - Confounding by indication and protopathic bias	Very low

IPP: Rischi Associati

Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin

Moayyed et al Gastroenterology 2019

Outcome	Incident events, n (%)		Pantoprazole, 40 mg od, vs placebo	
	Pantoprazole, 40 mg od (n = 8791)	Placebo (n = 8807)	OR (95% CI)	P value
Gastric atrophy	19 (0.2)	26 (0.3)	0.73 (0.40–1.32)	.30
<i>Clostridium difficile</i>	9 (0.1)	4 (<0.1)	2.26 (0.70–7.34)	.18
Other enteric infection	119 (1.4)	90 (1.0)	1.33 (1.01–1.75)	.04
Chronic kidney disease	184 (2.1)	158 (1.8)	1.17 (0.94–1.45)	.15
Dementia	55 (0.6)	46 (0.5)	1.20 (0.81–1.78)	.36
Pneumonia	318 (3.6)	313 (3.6)	1.02 (0.87–1.19)	.82
Fracture	203 (2.3)	211 (2.4)	0.96 (0.79–1.17)	.71
COPD	146 (1.7)	124 (1.4)	1.18 (0.93–1.51)	.17
Diabetes mellitus	513 (5.8)	532 (6.0)	0.96 (0.85–1.09)	.56

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; od, once daily.

IPP: Rischi Associati

ORIGINAL ARTICLE

Proton pump inhibitors affect the gut microbiome

Imhann et al Gut 2016

What are the new findings

- ▶ PPI use is associated with decreased bacterial richness and profound changes in the gut microbiome: 20% of the identified bacteria in this study showed significant deviation.
- ▶ Oral bacteria and potential pathogenic bacteria are increased in the gut microbiota of PPI users.
- ▶ On the population level we see more microbial alterations in the gut associated with PPI use than with antibiotics or other drug use.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Given the widespread use of PPI, the morbidity and mortality associated with enteric infections, and the increasing number of studies investigating the microbiome, healthcare practitioners and researchers should take into consideration the influence of PPI on the gut microbiome.

IPP - Interazioni farmacologiche

- PPI sono metabolizzati dal citocromo P450 (CYP450), nelle sue due varianti CY P25C19 e CYP3A4.
- I PPI prolungano l'eliminazione del warfarin,
- Esomeprazolo ed omeprazolo: interferiscono con la clearance di diazepam,
- Omeprazolo: diminuisce la clearance della fenitoina, compete con il clopidogrel per il CY P25C19.
- Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di clopidogrel ed omeprazolo.
- Pantoprazolo e Rabeprazolo NON interferiscono con CY P25C19

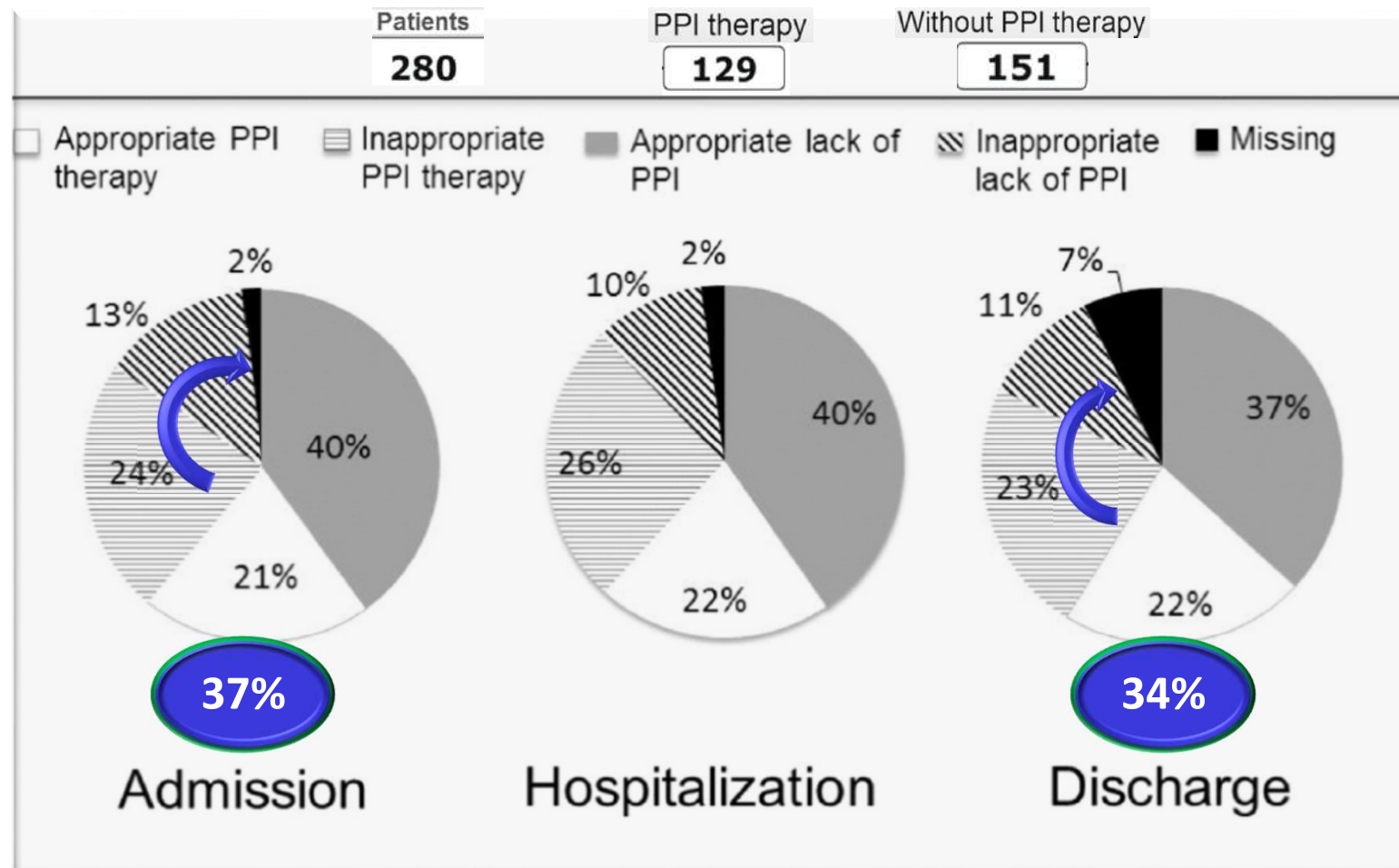
Condizioni in cui la terapia con IPP **NON** è indicata

- Steroidi o Bifosfonati o SSRI o Antibiotici
- Terapia conica con FANS/ASA in Pz <65 anni e senza altri FR
- Warfarin o eparina a b.p.m. in assenza di FR
- Ticlopidina o Clopidogrel in assenza di FR
- Sindrome da distress post-prandiale
- Sindrome da bruciore retrosternale funzionale
- Epatopatia cronica o ipertensione portale
- Gastrectomia totale/parziale
- Gastrite atrofica

IPP: appropriatezza prescrittiva

Appropriateness of Proton Pump Inhibitor prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy

Lodato et al; Eur J Int Med 2016



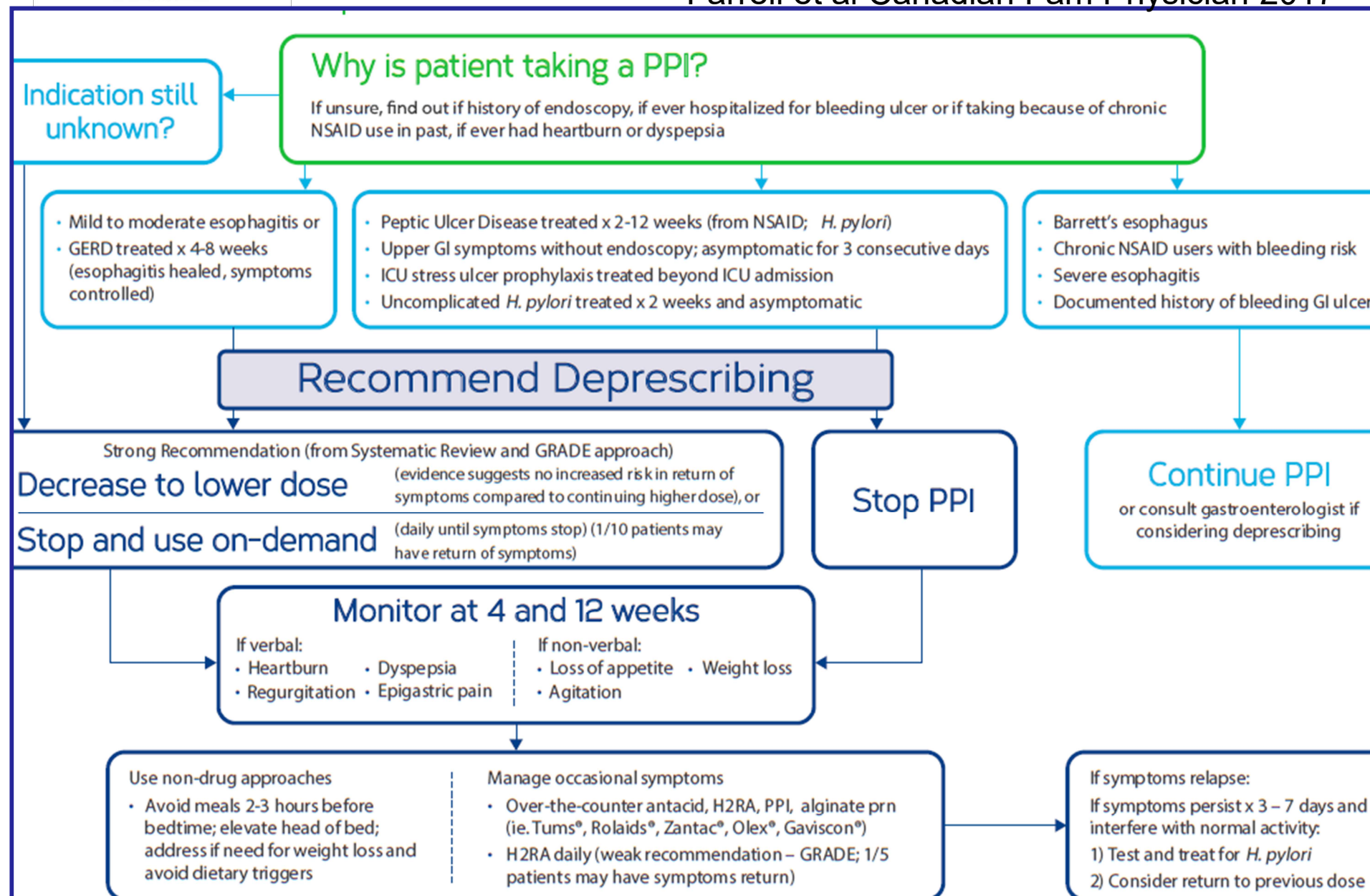
IPP: ridurre/interrompere

- Valutare la appropriatezza
- Interrompere la terapia
- Ridurre la terapia e poi interrompere
- Ridurre/modificare la terapia
 - Intermittente: terapia ciclica (2-8/sett)
 - On-Demand: terapia ciclica (da eseguire dalla comparsa della sintomatologia alla risoluzione)
 - Dose basse: nel mantenimento

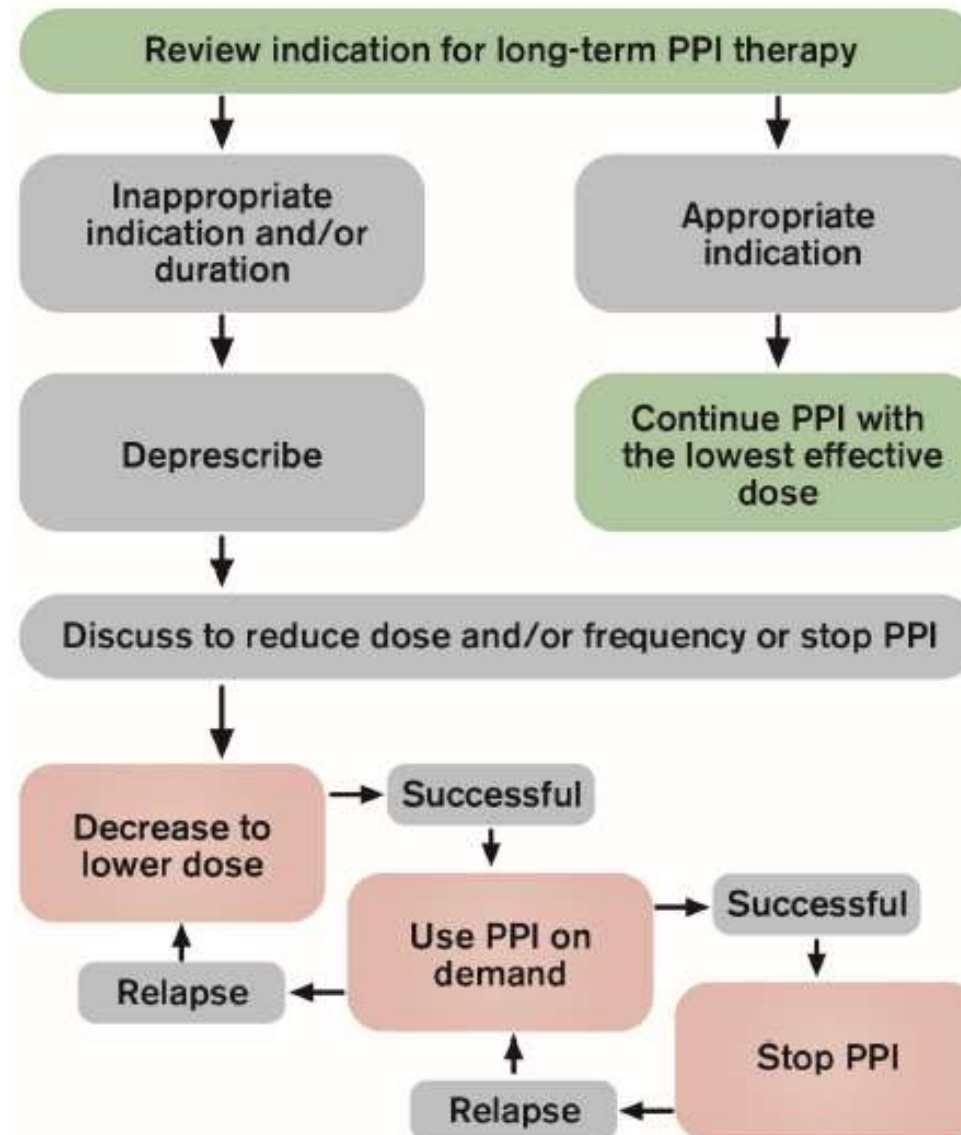
All'interruzione della terapia: Rebound
Hypersecretion

IPP: ridurre/interrompere

Farrell et al Canadian Fam Physician 2017



IPP: ridurre/interrompere





SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Assistito: Cognome e Nome _____

Codice Fiscale _____ Età _____ Sesso M ☐ F ☐

Regione di appartenenza _____ ASL _____ Distretto _____

Diagnosi formulata in data _____

(Barrare le caselle corrispondenti)

☐ **Nota 1**

• **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

☐ **Nota 48**

• **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)

PROGRAMMA TERAPEUTICO

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA	
	mg al giorno _____	compresse al giorno n. _____

Durata prevista del trattamento¹ _____

Medico Prescrittore Dr / Prof _____

Tel. _____ Data _____

Firma e timbro del medico prescrittore² _____

Timbro del Centro Prescrittore _____

1. Validità massima 12 mesi

2. I dati identificativi del Medico devono essere tali da permettere eventuali tempestive comunicazioni

Nota 1

• **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

Nota 48

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)

S)

con

e

udio)

IPP: Conclusioni

- Il 25-80% dei pazienti trattati con PPI riceve il farmaco senza una indicazione appropriata
- In assenza di una chiara indicazione i PPI andrebbero sospesi
- Selezionare bene i casi che necessitano terapia di mantenimento privilegiando la terapia on-demand e usando il dosaggio più basso compatibile con la scomparsa di sintomi

