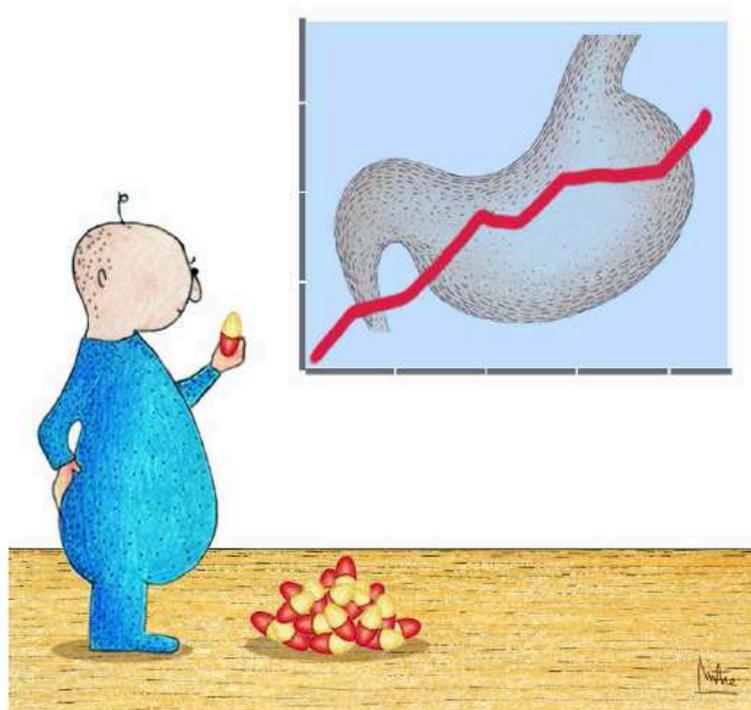


Raccomandazioni per l'appropriatezza prescrittiva **FARMACI PPI**



A cura di Dott. P. Pazzi, Prof.ssa T. Antonelli, Dott. S. Bartalotta, Dott.ssa I. Carandina, Dott.ssa ML. Grata, Dott.ssa A. Marra, Dott. P. Mazzucchelli, Dott. M. Navarra, Dott. M. Santini, Dott. B. Sassone, Dott.ssa P. Scanavacca

INDICE

Introduzione.....	3
Le Note AIFA.....	4
La Gastroprotezione.....	5
Fans e Gastrolesività.....	5
ASA a dosaggio antiaggregante (≤ 325 mg).....	7
Steroidi, Anticoagulanti e Antiplastici e danno Gastro – Intestinale.....	8
Sintomi extra-esofagei della Malattia da Reflusso Gastro – Esofageo: trattare sempre con IPP?.....	9
Tosse da reflusso.....	10
Laringite da reflusso.....	10
Asma da reflusso.....	11
Impiego degli IPP per via endovenosa.....	12
Politerapia ed utilizzo dei PPI in Geriatria.....	13
Trattamento farmacologico della malattia da Reflusso Gastro – Esofageo nei pazienti pediatrici.....	14
Principali eventi avversi da PPI.....	17
Principali interazioni.....	18
Dosi equivalenti per i diversi IPP.....	20
Bibliografia.....	21



introduzione

Col termine appropriatezza si definisce la misura della adeguatezza delle attività intraprese per trattare uno specifico stato patologico, in base a criteri di efficacia ed efficienza che coniugano l'aspetto sanitario a quello economico. Pertanto l'appropriatezza in campo clinico indica il corretto uso del livello prescrittivo o assistenziale per la soluzione del problema presentato dal paziente.

Quanto più l'intervento clinico-assistenziale si avvicina a comprendere e intervenire sul reale problema del paziente, sfruttando in maniera mirata le risorse che ha a disposizione, tanto più il suo uso sarà appropriato.

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

La possibilità di ridurre questo rischio con provvedimenti diversi rappresenta un argomento importante nella pratica clinica.

Alcune situazioni cliniche spesso trattate come condizioni "a rischio" non sono di per se indicazioni ad un trattamento con antisecretori, se non in casi particolari.

Le indicazioni "*ufficiali*" alla gastroprotezione derivano dalla disponibilità di prove di efficacia; nel caso queste non fossero chiaramente disponibili dovrebbe valere il concetto di "*buona pratica clinica*".

Alla sospensione della terapia con IPP (particolarmente se il trattamento è stato ≥ 8 settimane) si è osservato un rebound della secrezione acida, al quale tende ad associarsi la comparsa (o l'accentuazione) di sintomi dispeptici.

E' pertanto buona norma:

- non trattare in prima battuta la dispepsia e/o la malattia da reflusso di grado lieve con IPP;
- evitare la sospensione brusca della terapia con IPP, riducendola gradualmente (step-down) o eventualmente ricorrendo ad un periodo di trattamento con anti-H2;
- preferire la terapia intermittente con IPP (on demand) al trattamento continuo prolungato.





le note AIFA

La concedibilità a carico SSN degli inibitori di pompa protonica è regolamentata dalle note AIFA 1 e 48.

NOTA 1

La prescrizione degli inibitori di pompa a carico del SSN per le seguenti indicazioni cliniche:

Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore

- In trattamento cronico con 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

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

Durata del trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)

- Ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H.pylori)
- Per la prima o per 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 del 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)

Per il testo completo e la bibliografia delle note AIFA 1 e 48

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-1>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-48>



la Gastroprotezione

Il Medico dovrà valutare attentamente la storia clinica del malato e, in presenza di storia di emorragia digestiva o di malattia ulcerosa non guarita, è consigliabile attuare comunque la gastroprotezione, considerando i seguenti aspetti:

- **FANS E GASTROLESIVITA'**
- **ASA A DOSAGGIO ANTIAGGREGANTE (≤ 325 mg)**
- **STEROIDI, ANTICOAGULANTI E ANTIBLASTICI E DANNO GASTRO-INTESTINALE**

FANS E GASTROLESIVITA'

1. Utilizzare il Paracetamolo, quando non controindicato , come farmaco di prima scelta nella terapia analgesica

2. Ottimizzazione dell'uso dei FANS

a) Ibuprofene al dosaggio minimo efficace

b) In caso d'inefficacia utilizzare altri FANS secondo il profilo crescente di lesività gastrointestinale (vedi fig. 1)

c) E' sconsigliato :

- l'associazione di più FANS

- l'uso in situazioni cliniche per le quali un sanguinamento gastrointestinale acuto potrebbe mettere in pericolo di vita il paziente (ad es., insufficienza renale , cirrosi epatica, malattie dell'emostasi ad elevato rischio emorragico)

Utilizzare dosi superiori alle dosi raccomandate

d) Precauzioni d'uso dei FANS:

- in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV

- in pazienti in concomitante trattamento con anticoagulanti, steroidi

3. Uso appropriato degli inibitori delle COX-2

• Le indicazioni per il trattamento sintomatico dell'osteoporosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione all'artrite gottosa acuta.

• Per il trattamento a breve del dolore moderato associato alla chirurgia dentale.

• In questi pazienti, comunque, non è raccomandato l'uso routinario degli inibitori delle COX-2, che possono costituire un'alternativa ai FANS tradizionali solo nei pazienti a rischio elevato di lesioni gastrointestinali.

• La co-prescrizione di farmaci gastroprotettori ed inibitori della COX-2 è supportata solo da un RCT di modeste dimensioni.





Non esistono molecole che offrono un profilo di sicurezza assoluto: l'ibuprofene è il fans a minore tossicità gastrointestinale, altri fans sono associati ad un rischio medio o elevato di lesioni gastrointestinali

- Il rischio è maggiore durante il primo mese di trattamento e l'aumento del dosaggio fino al massimo delle dosi consentite ne aumenta la gastrolesività.
- Nonostante l'uso di FANS sia associato ad un ampio spettro di disturbi dispeptici i sintomi hanno, riguardo allo sviluppo dell'ulcera, un limitato valore predittivo, sia positivo (i disturbi dispeptici sono frequenti in pazienti senza ulcera), sia negativo (sino al 30-50% dei pazienti con ulcera da FANS sono asintomatici).
- I FANS hanno un'efficacia sovrapponibile a dosaggi equivalenti, anche se nel singolo paziente la risposta può essere variabile.
- Gli inibitori della COX-2 presentano una efficacia clinica sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali e un profilo di gastrolesività seppur inferiore .
- L'assunzione di ASA a dose antiaggregante vanifica la minore gastrolesività degli inibitori della COX-2

Figura 1. Classificazione dei FANS in base alla loro probabile gastrolesività

FANS a bassa lesività	Ibuprofene Diclofenac
FANS a media lesività	Sulindac Diflunisal Naproxene
FANS a medio-alta lesività	Indometacina Ketoprofene
FANS ad alta lesività	Piroxicam Ketorolac
FANS a lesività non definita	Nimesulide



ASA A DOSAGGIO ANTIAGGREGANTE (≤ 325 mg)

1. La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante dovrà essere valutata, caso per caso, in relazione al rischio basale del singolo paziente. In alternativa considerare la terapia con Tienopiridine.

2. Nella profilassi secondaria del sanguinamento gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante:

- ricercare l'*Helicobacter pylori* ed eradicarlo se positivo (strategia profilattica più conveniente) ad eradicazione avvenuta il trattamento con ASA a dosaggio antiaggregante può essere proseguito senza gastroprotezione;
- nei pazienti HP negativi o non eradicabili, profilassi farmacologica.



Da una revisione sistematica (24 RCTs con 66.000 pazienti), si è documentato che:

- nell'intervallo di dosaggio 75-300 mg non sono evidenti consistenti variazioni del rischio di lesioni gastrointestinali;
- al di sopra dei 300 mg il rischio subisce un incremento dose dipendente ed approssima quello connesso all'uso di altri FANS;
- la gastrolesività si dimezza dopo 180 giorni di terapia.

Non esistono evidenze dirette che, in assenza di storia di sanguinamento, la profilassi farmacologica riduca il rischio di lesioni gastrointestinali da ASA a dosaggio antiaggregante.

Nel marzo 2010 un comunicato stampa EMEA ha reso noto che il CHMP ed il Pharmacovigilance Working Party, in seguito alla rivalutazione di tutti gli studi disponibili, raccomandano di evitare l'uso concomitante di clopidogrel ed ESOMEPRAZOLO o OMEPRAZOLO.



STERIODI, ANTICOAGULANTI E ANTIBLASTICI E DANNO GASTRO-INTESTINALE

Non esistono evidenze epidemiologiche che gli steroidi siano uno dei cofattori dell'UP (ulcera peptica); questo è confermato anche dalla Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology che limita all'*Helicobacter pylori* ed ai FANS, oltre che a cause rare ben definite, i fattori causali dell'UP.

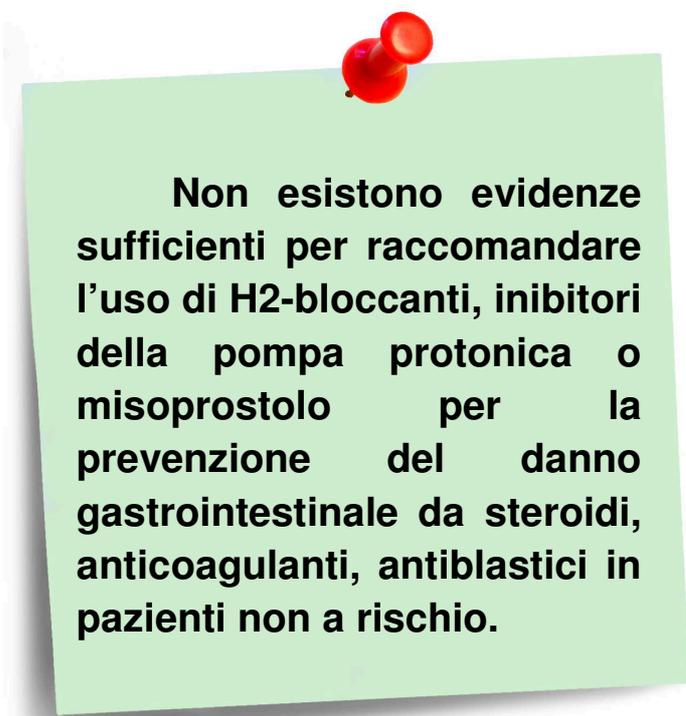
Non esiste alcuna evidenza per associare alla terapia steroidea farmaci gastroprotettori/antisecretori, ad eccezione dei pazienti che assumono contemporaneamente FANS. In questi ultimi è inoltre indicata la ricerca e l'eventuale eradicazione dell'infezione da HP, anche se questo non esonera dall'utilizzo della gastroprotezione.

In una recente metanalisi si conferma un rischio molto basso di sanguinamento GI da uso di corticosteroidi, in particolare per pazienti ambulatoriali (lievemente maggiore sarebbe il rischio per i pazienti ospedalizzati, anche se in questo caso potrebbero influire fattori confondenti quali ulcera da stress e terapie concomitanti intensive). Tra gli episodi di sanguinamento gastrointestinale quelli correlati all'uso di anticoagulanti sono frequenti.

Esistono numerosi fattori predisponenti: età, patologie concomitanti, storia di ulcera peptica, precedenti episodi di emorragia gastrointestinale, concomitante uso di FANS o aspirina, durata e intensità del trattamento anticoagulante, etc.

Le vere misure di profilassi del sanguinamento sono relative al monitoraggio intensivo del trattamento anticoagulante. La profilassi dei danni gastroduodenali indotti da antiblastici è stata poco studiata ed attualmente non si dispone di dati sufficienti a sostenerne l'utilità.

Ad oggi esiste un unico studio randomizzato, monocentrico, condotto su 228 pazienti in trattamento chemioterapico. Apparentemente ci sarebbe vantaggio dall'utilizzo degli inibitori di pompa protonica versus placebo ma la valutazione è di tipo qualitativo con l'utilizzo di uno score arbitrario, il dato non è confermato da altri studi e gli schemi chemioterapici utilizzati sono ormai desueti, in particolare l'utilizzo del 5FU in bolo.



Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2-bloccanti, inibitori della pompa protonica o misoprostolo per la prevenzione del danno gastrointestinale da steroidi, anticoagulanti, antiblastici in pazienti non a rischio.



Dalla pratica clinica si ha esperienza di effetti collaterali non particolarmente gravi, come dolore epigastrico, pirosi, acidità, che solitamente guariscono spontaneamente 2-3 settimane dopo la somministrazione della chemioterapia. Ad oggi tuttavia non vi sono studi epidemiologici che abbiano in qualche modo stabilito una correlazione causa-effetto tra i sintomi sopradescritti e l'impiego di farmaci antineoplastici.

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



sintomi extra-esofagei della Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo: trattare sempre con IPP?



E' corretto il trattamento con i PPI solo in presenza di sintomi tipici

- Le linee-guida statunitensi consigliano (pur con un grado di evidenza ritenuto insufficiente) il trattamento con IPP nei pazienti con tosse cronica e concomitanti sintomi esofagei da MRGE, ma lo sconsigliano in assenza di sintomi esofagei associati
- Le linee-guida statunitensi consigliano il trattamento con IPP nei pazienti con laringite e concomitanti sintomi esofagei da MRGE, ma lo sconsigliano in assenza di sintomi esofagei associati
- Le linee-guida statunitensi consigliano il trattamento con IPP nei pazienti con asma e concomitanti sintomi esofagei da MRGE, ma lo sconsigliano in assenza di sintomi esofagei associati

Nel corso dell'ultimo decennio si è assistito ad un crescente interesse per le cosiddette *manifestazioni extra-esofagee della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)*, tendendo ad interpretare molteplici problemi clinici spesso irrisolti –come la tosse cronica e la laringite cronica- quali presentazioni atipiche della MRGE e quindi potenzialmente trattabili con la terapia acido-soppressiva. Questa assunzione si basava in gran parte su studi non controllati o di piccole dimensioni campionarie. Mentre nella pratica clinica la diagnosi di manifestazioni atipiche della MRGE viene posta con sempre maggiore frequenza, queste condizioni sono però attualmente oggetto di profonda revisione critica.

La Consensus evidence-based di Montreal nel 2006 nel definire le sindromi extra-esofagee *associate* alla MRGE sottolineava che:

- Esiste una associazione tra queste sindromi e la MRGE
- Solo raramente le sindromi extra-esofagee si osservano isolatamente, senza concomitanti manifestazioni *tipiche* della MRGE
- Queste sindromi sono usualmente multifattoriali e la MRGE rappresenta solo uno dei molteplici potenziali cofattori aggravanti
- I dati a supporto di un effetto benefico del trattamento antireflusso sulle manifestazioni extra-esofagee sono piuttosto deboli

E' evidente che riconoscere una *associazione* non significa necessariamente indicare un *rapporto di causalità* tra MRGE e sindromi extra-esofagee. Il problema di base è che non esiste un gold standard per la diagnosi di MRGE e tantomeno per confermare una manifestazione extra-esofagea come conseguenza del reflusso. Mentre nei pazienti con contemporanea presenza della tipica sindrome esofagea e/o di esofagite erosiva all'endoscopia la diagnosi è relativamente semplice, nei molti pazienti che hanno invece manifestazioni extra-esofagee *isolate* la conferma diagnostica è piuttosto aleatoria.



tosse da reflusso

Per definizione, la tosse si definisce cronica quando persiste per oltre 8 settimane. Studi epidemiologici indicano che è *associata* a reflusso gastroesofageo dal 21 al 41% dei casi. Gli studi di metanalisi dei pochi trial pubblicati indicano un certo effetto degli IPP sulla tosse cronica nei pazienti che hanno contemporaneamente *anche sintomi tipici di MRGE*, pure se l'efficacia è relativamente modesta (NNT intorno a 5). Nei pazienti con tosse cronica ma *senza* la contemporanea presenza di sintomi tipici di MRGE, il trattamento con IPP invece non risulta più efficace del placebo; si osserva un trend positivo solo nel sottogruppo di pazienti con pH-metria esofagea indicativa di reflusso patologico.

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili si può pertanto affermare che la tosse cronica *può* essere causata dalla MRGE. Dopo l'esclusione accurata di altre possibili cause (abitudine al fumo, ambiente di lavoro, assunzione di ACE-inibitori, patologie della sfera ORL, asma, ecc.), un ciclo empirico di trattamento con IPP ad alto dosaggio per 2-3 mesi può essere utile: se questo non migliora la sintomatologia, è improbabile che il reflusso contribuisca alla patogenesi della tosse. Anziché iniziare un trattamento empirico con IPP, si può tentare di definire preliminarmente una diagnosi di MRGE o comunque di reflusso patologico (endoscopia, pH-metria): questo approccio è sempre preferibile quando non siano presenti segni clinici tipici di MRGE .

laringite da reflusso

Si stima che almeno il 10% dei pazienti che consulta lo specialista ORL lamenti sintomatologia correlabile a laringite cronica e la MRGE è ritenuta comunemente una causa importante di irritazione laringea. E' stato pertanto coniato il termine *laringite da reflusso* e quello di *reflusso laringo-faringeo*.

In realtà, questi pazienti sono candidati piuttosto atipici per una diagnosi di MRGE. Infatti:

In pressoché tutti gli studi <50% dei pazienti lamenta sintomi tipici di MRGE

Gli studi pH-metrici non indicano alcuna differenza significativa tra pazienti e controlli in termini di frequenza di episodi di reflusso faringo-esofageo

La laringoscopia è usualmente l'indagine che suggerisce la diagnosi di laringite da reflusso: edema ed eritema della laringe posteriore ne rappresentano i rilievi più comuni e frequenti. Ma si tratta di quadri piuttosto aspecifici ed estremamente comuni anche nella popolazione generale. Nell'87% di 105 volontari sani si è individuato almeno un segno laringoscopico "tipicamente" attribuito al reflusso acido. La correlazione tra sintomi di MRGE e segni laringei è molto modesta e, infine, la riproducibilità intraosservatore alla lettura ripetuta dello stesso quadro laringoscopico è estremamente variabile. Date queste considerazioni, la diagnosi laringoscopica di laringite da reflusso è altamente soggettiva; le linee-guida



raccomandano fortemente che la diagnosi di laringite da reflusso non sia basata unicamente sul rilievo laringoscopico.

Non è quindi sorprendente che il trattamento di questa condizione con terapia acido-soppressiva abbia sino ad ora fornito risultati decisamente insoddisfacenti. Anche una recente metanalisi degli studi controllati disponibili conferma i deludenti risultati di questo approccio terapeutico: il trattamento con IPP ad alto dosaggio non è più efficace del placebo nel migliorare o risolvere i sintomi laringo-faringei attribuiti al reflusso.

asma da reflusso

Studi epidemiologici evidenziano una forte associazione tra la MRGE e l'asma: nel 59.2% dei pazienti asmatici è presente anche malattia da reflusso (contro il 38.1% nei controlli), mentre l'asma è presente nel 4.6% dei soggetti con MRGE (contro il 3.9% nei controlli). Studi longitudinali indicano che il paziente asmatico tende a sviluppare MRGE, mentre è piuttosto controverso il contrario, cioè se i pazienti con MRGE tendano a sviluppare l'asma.

L'asma, ma anche i farmaci usualmente impiegati per il suo trattamento (teofillina, betamimetici) possono promuovere il reflusso. Il reflusso acido può essere considerato un potenziale trigger dell'asma, in particolare per microaspirazioni notturne. Tuttavia, una analisi critica dei dati attualmente disponibili non conferma l'ipotesi che il reflusso acido in esofago eserciti una influenza diretta sulla funzione broncopolmonare, anche se si è osservato che l'esposizione dell'esofago all'acido sembra incrementare l'ipereattività bronchiale.

Anche i dati sull'efficacia della terapia antireflusso (medica e chirurgica) sul controllo dell'asma sono piuttosto controversi. Una metanalisi di 11 trial controllati indica che il trattamento con IPP in asmatici adulti determina un significativo incremento (ancorchè di entità limitata e comunque di improbabile rilievo clinico) del picco di flusso espiratorio. Questo miglioramento era più evidente (seppure sempre di entità limitata) negli studi nei quali erano arruolati pazienti con evidenza di malattia da reflusso.

Raccomandazioni pro/contro la terapia con IPP e forza delle evidenze a loro supporto per il trattamento di pazienti con sospetta sindrome extraesofagea da MRGE.

	Con concomitante sindrome esofagea	Senza concomitante sindrome esofagea
Tosse cronica	SI (grado insufficiente)	NO (grado D, qualità discreta)
Laringite	SI (grado B, qualità discreta)	NO (grado D, qualità discreta)
Asma	SI (grado B, qualità discreta)	NO (grado D, qualità discreta)



impiego degli IPP per via endovenosa



L'unica indicazione assoluta per l'impiego dei PPI ev è per i pazienti che non possono essere alimentati per os.

L'impiego degli IPP per via ev è concordemente considerato appropriato nel trattamento dell'ulcera peptica sanguinante (in associazione o meno all'emostasi endoscopica). Per la profilassi dell'ulcera da stress è indicato il trattamento per via ev limitatamente ai pazienti a rischio ricoverati in ICU e non in grado di assumere terapia per via orale. In caso di impossibilità all'assunzione di terapia per os, la via ev può essere impiegata anche per il trattamento di patologie acido correlate (quali esofagiti e sindromi da ipersecrezione gastrica). A fronte di queste indicazioni cliniche piuttosto limitate, numerosi studi indicano che la maggioranza delle prescrizioni di IPP per via ev in ambito ospedaliero è *inappropriata*, con tassi di inappropriatezza che raggiungono il 71-75 % dei casi.

Le attuali linee-guida raccomandano nei pazienti con ulcera peptica sanguinante sottoposta ad emostasi endoscopica (o non trattata, ma con stimate ad alto rischio di risanguinamento) terapia con IPP per via ev ad alto dosaggio: 80 mg in bolo, poi infusione a 8mg/ora per 72 ore. Tuttavia, esistono numerosi studi clinici e metanalitici che mettono in discussione sia l'elevato dosaggio che la modalità di somministrazione. L'impiego intermittente dell'IPP (da 1 a 4 somministrazioni giornaliere) dà risultati del tutto sovrapponibili al regime tradizionale di infusione continua (in termini di risanguinamento, unità di sangue trasfuso, necessità di intervento chirurgico, durata della degenza ospedaliera). Il trattamento ev a basso dosaggio più frequentemente valutato negli studi comparativi è stato quello di 40 mg in bolo giornaliero per 3 giorni.

Per quanto concerne la via di somministrazione degli IPP nei pazienti con sanguinamento da ulcera peptica, sono attualmente disponibili numerose evidenze che indicano come – nei pazienti in grado di assumere terapia orale - l'IPP per os (somministrato a dosaggio elevato, mediamente pari al doppio della dose "piena" usuale) sia in grado di prevenire il risanguinamento in misura del tutto simile a quella osservata con la tradizionale somministrazione per infusione ev continua.

Questa serie di osservazioni ha indotto vari autori a sollecitare una revisione delle attuali linee-guida e la Società Europea di Endoscopia Digestiva, pur continuando a *raccomandare* per il trattamento dell'ulcera peptica sanguinante il tradizionale bolo di 80 mg ev seguito dall'infusione a 8 mg/ora per 72 ore, *suggerisce* di considerare anche il trattamento ev intermittente (bd per 72 ore) e, se le condizioni del paziente lo consentono, la terapia orale con IPP a dose elevata può rappresentare una valida opzione.



politerapia ed utilizzo dei PPI in Geriatria

Il paziente anziano è solitamente un paziente polipatologico ed in quanto tale soggetto a politerapia. La politerapia si associa ad aumento delle ADRs e della inappropriata prescrizione.

I PPI sono tra i medicinali più frequentemente prescritti nell'anziano; in alcuni studi si arriva a parlare di inappropriata prescrizione in oltre il 60% dei casi.

Il trattamento con PPI (specie se protratto) si associa a ridotto assorbimento di ferro, B12, sodio, calcio e magnesio.

Si associa anche ad aumento del rischio di Polmonite Comunitaria e di infezioni da Clostridium Difficile.

Studi osservazionali hanno segnalato nei pazienti trattati con PPI un aumento delle fratture da fragilità ed una riduzione di efficacia della concomitante terapia con difosfonati (entrambi i dati sono ancora oggetto di dibattito); aumentato rischio di insufficienza renale acuta e cronica.

Esistono studi osservazionali che mettono in rapporto l'uso cronico di PPI con un aumento di incidenza del declino cognitivo e di Alzheimer.



Il paziente anziano è solitamente un paziente polipatologico ed in quanto tale soggetto a politerapia, spesso cronica e non sufficientemente sottoposta ad un periodico processo di ricognizione e riconciliazione tra farmaci prescritti da più specialisti o in più ricoveri ospedalieri. Esistono diversi studi che mettono in rapporto ADRs con la polifarmacoterapia così come esiste un rapporto tra polifarmacoterapia ed aumento della inappropriata prescrizione.

I PPI, che nello studio collaborativo REPOSI (condotto in Italia dal 2008) risultano essere, assieme agli antitrombotici, i medicinali maggiormente prescritti sia all'ingresso sia alla dimissione, rappresentano anche la classe di farmaci che va incontro al più consistente aumento di prescrizioni durante il ricovero (dal 41 al 56%), indicando una potenziale area di inappropriata prescrizione, anche in relazione all'evidenza, segnalata da studi precedenti, che in oltre il 60% dei casi questo tipo di medicinali è somministrato a pazienti che potrebbero farne a meno.

Questo aspetto della inappropriata prescrizione dei PPI riveste particolare importanza se si considera che tali farmaci, oltre a presentare numerose interferenze con altri farmaci, si associano anche da soli a rischi ben documentati.

Vi sono studi (più o meno recenti) sugli effetti avversi del trattamento prolungato con PPI nell'anziano e non. Tra gli effetti indesiderati più noti quelli connessi alla riduzione dell'ambiente acido gastrico con ricadute sull'assorbimento di ferro, B12, sodio e magnesio.

Sempre in rapporto con le modificazioni dell'ambiente acido non solo gastrico, ma anche di laringe e colon, sembra essere l'aumento dei casi di polmoniti comunitarie specie nell'anziano (una meta-analisi su 26 studi ha riscontrato un aumento di rischio di CAP di 1,5



volte nei trattati con PPI rispetto ai non trattati); così come l'aumentato rischio di infezione da *Clostridium difficile* riscontrato in pazienti ricoverati in ospedale in terapia antibiotica e che assumevano contemporaneamente PPI (rischio di infezione da *Clostridium*

difficile tre volte superiore rispetto ai non trattati e rischio di recidiva dell'infezione dopo eradicazione quattro volte maggiore).

Alcuni studi osservazionali e loro meta-analisi hanno rilevato un lieve aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con PPI (l'aumentato rischio sembra essere dose e durata dipendente); in contrasto altri studi hanno dimostrato l'assenza di un nesso di causalità tra PPI e fratture ossee.

In un ampio studio osservazionale è stata riscontrata una perdita di efficacia del trattamento con alendronato nelle persone che assumevano contemporaneamente PPI: l'effetto sfavorevole era più marcato nelle persone con età > 70 anni; un altro studio, numericamente meno ampio, non riscontrava alcuna perdita di efficacia del risedronato. Entrambi gli argomenti (aumentato rischio di frattura e riduzione efficacia dei bifosfonati) sono tuttora oggetto di discussione scientifica.

Studi recenti hanno anche segnalato tra i rischi emergenti una maggior probabilità di sviluppare insufficienza renale acuta tra chi faceva uso di PPI rispetto a chi non ne faceva uso.

Infine un ampio studio osservazionale sui dati del *German study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients* segnala un aumento di incidenza del declino cognitivo e di Alzheimer in chi fa uso cronico di PPI; esistono poi alcune segnalazioni di aumento della mortalità e del declino funzionale sempre nell'anziano che fa uso cronico di PPI



trattamento farmacologico della malattia da reflusso gastro-esofageo nei pazienti pediatrici

Il reflusso gastro-esofageo è un normale processo fisiologico nei bambini al di sotto di un anno di età (almeno il 50% dei lattanti) e non necessita abitualmente di indagini o trattamenti.

E' da valutare un trattamento di 4 settimane di un PPI o H2RA per coloro che non sono in grado di raccontare i loro sintomi (per esempio, bambini della prima e seconda infanzia e quelli con neurodisabilità associata a difficoltà di comunicazione espressiva) che hanno rigurgito con uno o più dei seguenti sintomi:

- difficoltà di alimentazione inspiegabili (per esempio, rifiuto del cibo, conati di vomito o soffocamento);
- comportamento sofferente-disturbato;
- rallentamento della crescita.



Il reflusso gastro-esofageo è un normale processo fisiologico nei bambini al di sotto di un anno di età (almeno il 50% dei lattanti) e non necessita abitualmente di indagini o trattamenti.

Il Reflusso **gastroesofageo** (GER) inoltre si verifica in più di due terzi dei bambini sani. In una piccola popolazione di neonati e bambini il reflusso gastro-esofageo può essere associato con complicanze che necessitano di trattamento, tali condizioni sono note come malattia da reflusso gastro-esofageo.

In accordo con le LLGG NICE (Jan 2015) è opportuno:

1. Non prescrivere farmaci acido-soppressori, quali gli inibitori della pompa protonica (PPI) o antagonisti del recettore H2 (H2RAs), per il trattamento di rigurgito nei bambini >1 anno di età che si verificano come un sintomo isolato.

2. E' da valutare un trattamento di 4 settimane di un PPI o H2RA per coloro che non sono in grado di raccontare i loro sintomi (per esempio, bambini della prima e seconda infanzia e quelli con neurodisabilità associata a difficoltà di comunicazione espressiva) che hanno rigurgito con 1 o più dei seguenti sintomi:

- difficoltà di alimentazione inspiegabili (per esempio, rifiuto del cibo, conati di vomito o soffocamento);
- comportamento sofferente-disturbato;
- rallentamento della crescita.



Si valuti un trattamento di 4 settimane di un PPI o H2RA per i bambini e i giovani con pirosi persistente, retrosternale o dolore epigastrico.

NOTA BENE: i trail empirici con IP non devono essere presi in considerazione nei neonati e nei bambini <1 anno. Vanno sempre indagati e pensate diagnosi alternative ad esempio allergia alle proteine del latte vaccino prima della Malattia da reflusso gastroesofageo.

Dopo aver valutato la risposta al trattamento di 4 settimane del PPI o H2RA, prendere in considerazione il rinvio ad uno specialista per l'endoscopia possibile se i sintomi:

- non si risolvono;
- si ripresentano dopo l'interruzione del trattamento.

Al momento di scegliere tra PPI e H2RAs, tener conto:

- la disponibilità di preparati adatti alla loro età.

E' opportuno trattare con PPI o H2RA neonati, bambini e giovani con esofagite da reflusso provata attraverso endoscopia, e considerare di ripetere gli esami endoscopici come necessari per guidare il trattamento successivo.

Si riportano le indicazioni terapeutiche autorizzate in pediatria, ricavate dall'analisi delle schede tecniche italiane relative ai principi attivi in commercio in Italia appartenenti alla classe farmacologica "Inibitori di pompa protonica". Nel dettaglio, sono stati consultati i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità medicinali branded con particolare riferimento a indicazioni terapeutiche e posologia registrate per le varie formulazioni per adulti o pediatriche (granulati, sospensioni), qualora presenti, ed eventuali controindicazioni assolute e/o relative.



PPI: indicazioni nei pazienti pediatrici	
Principio attivo	INDICAZIONI
OMEPRAZOLO	Esofagite da reflusso, trattamento sintomatico di pirosi e rigurgito acido nella GERD ≥ 1 anno (≥ 10 kg) Eradicazione H.pylori nell'ulcera duodenale in assoc. ad ATB. ≥ 4 anni
PANTOPRAZOLO	Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva, trattamento sintomatico di pirosi e rigurgito acido nella GERD, trattamento di mantenimento a lungo termine e prevenzione recidive dell'esofagite da reflusso ≥ 12 anni Autorizzato dalla legge 648 per: GERD lieve e sintomi correlati, Trattamento a lungo termine e prevenzione recidive dell'esofagite da reflusso, prevenzione ulcere gastriche e duodenali indotte da FANS (Allegato P4 legge 648) \geq un mese < 12 anni
LANSOPRAZOLO	Non indicato in pediatria
RABEPRAZOLO	Non indicato in pediatria
ESOMEPRAZOLO	Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva, Trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenz. di recidive, Trattamento sintomatico della GERD ≥ 1 anno (≥ 10 Kg) Autorizzato dalla legge 648 per Prevenzione e terapia del reflusso ed ulcere gastro duodenali > 1 anno (non solo sospensione ma anche cpr 40 mg- Allegato P4 legge 648)



principali eventi avversi da PPI

	NON GRAVI	GRAVI
Apparato Gastrointestinale	Dolore addominale, Diarrea, Flatulenza, Nausea, Vomito, Xerostomia, Costipazione, Gastrite atrofica, Diarrea da Clostridium difficile	Pancreatite
Sistema nervoso	Mal di testa	
Sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Agranulocitosi, Anemia emolitica
Infezioni	Infezioni polmonari	
Reazioni Immunologiche		Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Eritema multiformi, Anafilassi
Sistema muscolo - scheletrico	Disturbi osteoporotici, Disordini muscolari, Fratture ossee	Rabdomiolisi
Apparato renale	Nefrite interstiziale	
Sistema endocrino – metabolico	Ipomagnesemia	

La valutazione della gravità è definita secondo IME (Important Medical Event) List 19.0

ADR GRAVE:

Una reazione è definita grave quando:

- è fatale;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha provocato invalidità grave o permanente;
- ha messo in pericolo la vita del paziente;
- ha causato anomalie anche quando:

a. riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME Important Medically Event). Nel caso in cui, pur valutando la lista IME, permangono dubbi sulla rilevanza clinica dell'evento riportato, la scheda mantiene l'indicazione "non grave";

b. viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;

c. si tratta di qualunque reazione riconducibile a:

1. disturbi congeniti, familiari e genetici;
2. neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi);
3. infezioni e infestazioni





Principali interazioni

	ESOMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	OMEPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	
Antimicrobici	Ciprofloxacina					
	Claritromicina		conc ematiche	conc ematiche		
	Esteri ampicillina		↓ assorbimento		Rischio perdita di efficacia	Rischio perdita di efficacia
	Ketoconazolo Itraconazolo	↓ assorbimento				
	Etravirina			↓ clearance		
	Indinavir			conc ematiche		
	Atazanavir / ritonavir	↓ AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)				
	Saquinavir	conc ematiche				
	Reltegravir			conc ematiche		
	Lepipasvir / Sofosbuvir	↓ conc ematiche, rischio perdita di efficacia				
	Ombitasvir			conc ematiche		
	Paritaprevir			conc ematiche		
	Dasabuvir		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Rilpivirine	↓ conc ematiche				
Gemifloxacina						
Immunosop pressori	Ciclosporina			alterate conc ematiche		conc ematiche
	Micofenolato Mofetile	↓ conc ematiche				
	Tacrolimus	conc ematiche	↓ clearance	conc ematiche		
Cardiovascolari	Clopidogrel	↓ 50% efficacia				
	Digossina	conc ematiche	conc ematiche	assorbimento		assorbimento
	Metoprololo					
	Nifedipina			assorbimento, ↓ clearance		
	Fenprocumone		Possibile innalzamento INR	↓ clearance	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare	
	Dicumarolo		Possibile innalzamento INR			
	Acenocumarolo		Possibile innalzamento INR			
	Fluvastatina			conc ematiche		
Ivabradina						
Warfarin	↓ clearance	Possibile innalzamento INR	↓ clearance	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare		

Segue tabella a pagina successiva.



		ESOMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	OMEPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO
Endocrinologia - Metabolismo	Contraccettivi orali		conc ematiche	conc ematiche		
	Cinacalcet					
	Glibenclamide					
	Levotiroxina	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH	livelli TSH
FANS	Fenazone		clearance	↓ clearance		
	Diclofenac					
	Naprossene					
	Piroxicam					
SNC	Carbamazepina	conc ematiche	conc ematiche	↓ clearance		
	Citalopram	conc ematiche	conc ematiche	↓ clearance	conc ematiche	conc ematiche
	Triazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Midazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Alprazolam	□	□	tossicità BDZ	□	□
	Clobazam	□	□	conc ematiche	□	□
	Clozapina	□	□	↓ conc ematiche	□	□
	Diazepam	↓ clearance		↓ clearance		
	Clomipramina	conc ematiche				
	Imipramina	conc ematiche				
	Fenitoina	↓ clearance	↓ conc ematiche	↓ clearance		
	Bortezomib					
Altri	Gefitinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Pazopanib	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità
	Dabrafenib	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità
	Erlotinib	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento	↓ assorbimento
	Nilotinib	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità
	Bosutinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Dasatinib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Vismodegib	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche	↓ conc ematiche
	Ponatinib	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia	↓ efficacia
	Caffeina					
	Etanolo					
	Ataluren		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Bendamustina		□	↓ conc ematiche	□	□
	Topotecan		conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche	conc ematiche
	Methotrexate	conc ematiche		conc ematiche	conc ematiche	rischio tossicità methotrexate
	Vitamina B12			↓ assorbimento		
	Disulfiram	□	□	tossicità disulfiram	□	□
	Sali di ferro	↓ biodisponibilità	↓ assorbimento	↓ biodisponibilità	↓ biodisponibilità	
	Teofillina		↓ conc ematiche			

Fine tabella.



dosi equivalenti per i diversi PPI

Equivalenza espressa in base alla capacità di inibire l'acidità gastrica

IPP	Dosi equivalenti	Dosi in commercio
Omeprazolo	20 mg	10-20 mg
Lansoprazolo	30 mg	15-30 mg
Pantoprazolo	40 mg	20-40 mg
Rabeprazolo	20 mg	10-20 mg
Esomeprazolo	14-16 mg	20-40 mg

Fonte CEVEAS 2006



Bibliografia

Steroidi, anticoagulanti e antitumorali e danno gastro-intestinale.

R Bhatia and C Reid BPCG Steroid Guidelines - Review April 2015.

Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5):e004587.

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*. 2000 Feb;18(3):463-7.

Mercadante S, David F, Riina S, Girelli D. Injustifiable use of gastroprotection in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 2007 Oct;21(7):631-3.

Sintomi extra-esofagei della Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo: trattare sempre con IPP

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al Global consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus *Am J Gastroenterol* 2006, 101: 1900-20

Labenz J

Facts and fantasies in extra-esophageal symptoms in GORD

Best Pract Clin Gastroenterol 2010, 24: 893-904

Chang AB, Lasserer TJ, Gaffney J et al

Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults

Cochrane Database Syst Rev 2011; CD004823

Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Gastroenterology 2008, 135: 1383-91

Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF

American Gastroenterological Association Institute Technical review on the management of Gastroesophageal Reflux Disease

Gastroenterology 2008, 135: 1392-1413

Katz PO, Gerson LB, Vela MF

Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease

Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-28

Barry DW, Vaezi MF

Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers

Cleve Clin J Med 2010, 77: 327-34

Hicks DM, Ours TM, Abelson TI et al

The prevalence of hypopharyngeal findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers

J Voice 2002; 16: 564-79

Branski RC, Bhattacharya N, Shapiro J

The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease

Laryngoscope 2002; 112: 1019-24

Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N

Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease

Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 385-92

Havemann BD, Henderson C, El-Serag H

The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review

Gut 2007, 56: 1654-64

Chan WW, Chiou F, Obstein KL et al

The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis

Arch Intern Med 2011; 171: 620-9



Impiego degli IPP per via endovenosa

Craig DGN, Thimappa R, Anand V, Sebastian S: Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice – a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *Q J Med* 2010; 103: 327-35

Hoover JG, Schumaker AL, Franklin KJ: Use of intravenous proton pump inhibitors in a teaching hospital practice. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1947-52

Sachar H, Vaidya K, Laine L: Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 174: 1755-62

Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al.: Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD007999. doi: 10.1002/14651858.CD007999.pub2

Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al.: High- versus Low-Dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3011-18

Yen HH, Yang CW, Su WW et al.: Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterology* 2012; 12: 66

Tsai JJ, Hsu YC, Perng CL, Lin HJ: oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 326-32

Sung JJ, Suen BY, Wu JC et al.: Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005-10

Jian Z, Li H, Race NS et al. : Is the era of intravenous proton pump inhibitors coming to an end in patients with bleeding peptic ulcers? Meta-analysis of the published literature. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 18. doi: 10.1111/bcp.12866. [Epub ahead of print]

Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47:a1-46

Politerapia ed utilizzo dei PPI in Geriatria

Quaderni del Ministero della Salute N 6 "Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano" 2010; capitolo 11 "Anziani e farmaci": 133-149

Pasina L et al. on behalf of SIMI Polypharmacy Project Investigators. Utilizzo e appropriatezza d'uso dei farmaci anti-ulcera peptica/reflusso gastroesofageo in una coorte di anziani ricoverati in reparti di medicina interna. *Intern Emerg Med*, 2009; 4:S69

Benmassaoud A et al potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs *CMAJ* cmay.150570, 2015

Cheungpasitporn W et al Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Ren Fail.* 2015 Jun 25:1-5

Hoorn EJ et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia *Am J Kidney Dis* 2010; 56:112-6

Regolisti G et al. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor *Am J Kidney Dis* 2010;56:168-74

Liamis G et al. A review of drug-induced hyponatremia *Am J Kidney Dis.* 2008 Jul;52(1):144-53.

Chun-Sick Eom et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9

Lambert AA et al Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis *PLoS One.* 2015 Jun 4;10(6)

Yang XY et al. Long term proton pump inhibitor therapy and risk hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53

Ngamruengphong S et al .Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta- analysis of observational studies .*Am J gastroenterol* 2011;106:1209-18

Eom CS et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67

Fraser LA et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2012

Khalili H et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:372

Targownik LE et al. Proton- pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904

Targownik LE et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis study(CaMos).*Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9



Roux C et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2012;23;277-84

Abrahamsen B et al. Proton pump inhibitor use the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Int Med* 2011;171(11):998-1004

Yang SD et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis *Int J Clin Exp Med* 2015 Apr 15;8(4):4899-910.

Klepser DG et al. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case control study *BMC Nephrol.* 2013 Jul 16;14:150.

Maggio M et al. Proton Pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalisation in older patients discharged from acute care hospitals *JAMA Intern Med* 2013 Apr 8;173(7):518-23

Fusco S et al. Inibitori di pompa protonica e declino funzionale in pazienti anziani dimessi dall'ospedale .abstract 58° Congr Naz SIGG 2013

Ralph-Steven Wedemeyer, Henning Blume. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf* (2014) 37:201–211 - Schede tecniche Ubaldi E, Tosetti C. Gli inibitori di pompa Protonica. *SIMG* 4/5, giugno/luglio 200 - Micromedex

** US Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). US Food and Drug Administration. Silver Spring, MD. 2012. Available from URL: <http://www.fda.gov...> . As accessed 2012-02-08.*