

Inibitori di pompa protonica: uso appropriato e reazioni avverse

*Giordano Lorenza, Ilaria Russo, Enza Agostino, Elisa Bidese, Luboz Jacopo
Azienda USL Valle d'Aosta*

*Bestoso Elena, Cognein Paola, De Oliveira Santos Queliane, Zuccarelli Silvia
ASL 3 -Sistema Sanitario Regione Liguria*

*Ruggiero Rosanna, Rafaniello Concetta, Antonietta Anatriello, Cecilia Cagnotta,
Federica Fraenza, Capuano Annalisa*

Centro Regionale di Farmacovigilanza - Regione Campania

*Alice Restelli, Chiara Elli, Marina Azab, Alessandro Nobili, Luca Pasina
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS*

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono farmaci ampiamente prescritti per la loro efficacia nel ridurre l'acidità gastrica e prevenire o trattare patologie come l'ulcera peptica e il reflusso gastro-esofageo. A breve termine sono ben tollerati, tuttavia il loro uso eccessivo e prolungato comporta rischi non trascurabili per la salute, per via degli effetti avversi e delle interazioni con altri farmaci. In Italia gli IPP sono una delle classi terapeutiche più prescritte, evidenziando un consumo anormale e una spesa considerevole, specie nel paziente anziano. In tale prospettiva, le Note AIFA 1 e 48 svolgono un ruolo chiave nel regolamentare la prescrizione in regime SSN degli IPP. È necessario attivare iniziative concrete volte a limitare la prescrizione impropria di nuove terapie e a guidare una rivalutazione della terapia e la sospensione di terapie con IPP indebitamente prolungate nel tempo.

Maggio 2025

© 2025 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) costituiscono una classe di farmaci largamente prescritta e utilizzata a livello globale. La loro azione principale consiste nel ridurre la produzione di acido cloridrico nello stomaco, bloccando la secrezione acida. Questa caratteristica li rende particolarmente efficaci nel trattamento di numerose patologie gastrointestinali.

Gli IPP sono indicati principalmente per il trattamento e la prevenzione dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Trovano inoltre impiego nella terapia eradicante dell'*Helicobacter pylori* e nella prevenzione delle lesioni gastroduodenali indotte da farmaci gastrolesivi, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio, impiegato nella prevenzione cardiovascolare.¹ La loro elevata efficacia ha determinato nel tempo un incremento significativo delle prescrizioni, spesso inappropriate e prolungate oltre il necessario. Questo espone i pazienti a un rischio evitabile di effetti indesiderati e comporta un rilevante impatto economico, soprattutto per il Servizio Sanitario Nazionale.

Gli IPP possono interferire con l'assorbimento di alcuni farmaci, compromettendone l'efficacia terapeutica. Inoltre, un uso non giustificato e protratto nel tempo può determinare una riduzione dell'assorbimento di nutrienti essenziali, come magnesio e vitamina B12, contribuendo all'insorgenza di ulteriori problematiche cliniche e innescando potenzialmente cascate prescrittive non necessarie.²

I dati

Secondo il Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia, i medicinali per il trattamento dell'ulcera peptica e del reflusso gastroesofageo hanno generato, solo nell'ultimo anno, una spesa complessiva di circa 705 milioni di euro. La prevalenza d'uso aumenta progressivamente con l'età e l'utilizzo tra gli ultraottantacinquenni supera il 60% della popolazione, evidenziando un importante fenomeno di cronicizzazione della terapia nelle fasce d'età più avanzate.³

La crescente diffusione dell'impiego degli IPP fra gli anziani può essere in parte attribuita a un aumento delle patologie acido-correlate, tuttavia è spesso riconducibile a un uso inadeguato. Si

stima che, a seconda del contesto assistenziale, fino all'85% dei pazienti trattati con IPP non abbia in realtà una chiara indicazione all'uso.

L'assunzione contemporanea di numerosi farmaci (politerapia), la maggiore fragilità dei pazienti anziani, nonché l'impiego di anticoagulanti in assenza di una storia di sanguinamento gastrointestinale o dell'uso di farmaci gastrolesivi, rappresentano i principali fattori che favoriscono l'uso non appropriato. Ulteriori situazioni frequentemente associate a un impiego degli IPP non supportato da prove scientifiche includono:

- l'uso acuto o cronico di FANS in pazienti a basso rischio di sanguinamento gastrointestinale
- la sola terapia cortisonica
- la profilassi o terapia con eparina senza cosomministrazione di FANS
- l'uso di bifosfonati, antidepressivi, antibiotici o chemioterapici senza condizioni gastrointestinali preesistenti
- la presenza di gastropatia ipertensiva in assenza di una patologia acido-correlata clinicamente rilevante.⁴

La questione

Per promuovere un uso razionale degli IPP, prevedendone la prescrizione solo quando effettivamente necessaria, nelle dosi adatte e per un tempo congruo, l'AIFA ha introdotto due Note:

- la **Nota 1**: si concentra sulle patologie *farmaco-correlate*, fornendo indicazioni sull'uso appropriato degli IPP in relazione a farmaci che possono causare danni gastrici
- la **Nota 48**: si focalizza sulle patologie *acido-correlate*, stabilendo i criteri per l'uso degli IPP nel trattamento di condizioni come l'ulcera peptica e la malattia da reflusso gastroesofageo.⁵

Secondo tali indicazioni l'uso degli IPP è adeguato nel trattamento limitato nel tempo (massimo 8 settimane) in soggetti con ulcera peptica o reflusso gastroesofageo oppure nella prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in soggetti in trattamento cronico

con FANS o acido acetilsalicilico a basse dosi e almeno un altro fattore di rischio di sanguinamento (età ≥ 65 anni, terapia anticoagulante, utilizzo di cortisonici, storia di ulcera peptica).

La deprescrizione nei pazienti che non presentano una chiara indicazione al loro utilizzo è incoraggiata anche nella *“Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia”* pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida.⁶

Reazioni avverse

Gli IPP sono generalmente ben tollerati, tuttavia il loro utilizzo non è esente dalla comparsa di reazioni avverse di lieve entità, tra cui cefalea, nausea, dolore addominale e diarrea. L’ampio utilizzo ha rivelato inoltre effetti indesiderati gravi e l’uso cronico superiore a un anno, specialmente se il trattamento risulta inappropriato, è associato a un aumento della mortalità.⁷

Gli effetti collaterali più gravi hanno una bassa frequenza, ma sono rilevanti considerata la vasta popolazione esposta a questi farmaci. Tra questi effetti vi sono:

- infezioni batteriche, in particolare gastrointestinali, polmoniti comunitarie e infezioni da *Clostridium difficile*, dovute alla riduzione dell’acidità gastrica e all’alterazione della flora microbica intestinale, visibili già nel breve termine
- osteoporosi e rischio di fratture, conseguenti al ridotto assorbimento di calcio, associate a un utilizzo prolungato
- disturbi renali, come insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale, legati a reazioni immuno-mediate
- rischio di tumore dello stomaco, legato all’aumento di gastrina e alla crescita anomala di alcune cellule dello stomaco
- carenze di vitamine ed elettroliti, specie vitamina B12 e ferro a causa dell’aumento del pH gastrico
- ridotto assorbimento di magnesio con conseguente aumento del rischio cardiovascolare (ipomagnesiemia anche grave che può causare tetania, convulsioni, aritmie).

Sebbene la comparsa di reazioni avverse gravi sia molto rara, sono stati riportati anche casi di epatite associata all’uso di IPP come omeprazolo o lansoprazolo.²

Interazioni farmacologiche

Un ulteriore aspetto critico è dovuto all'innalzamento del pH gastrico indotto dagli IPP, che causa un malassorbimento di nutrienti ed è in grado di ridurre la solubilizzazione e il rilascio di farmaci cosomministrati o di modificare la biodisponibilità dei profarmaci. Un esempio classico di interazione è rappresentato dall'omeprazolo, responsabile dell'aumento del pH gastrico che riduce significativamente la biodisponibilità di altri farmaci come il ketoconazolo o il micofenolato mofetile.⁸⁻⁹

La biodisponibilità di certi principi attivi cosomministrati con gli IPP può essere alterata a causa della competizione per gli enzimi epatici, i citocromi P450, portando a un aumento degli effetti nocivi dei farmaci somministrati insieme (antiretrovirali inibitori proteasi, metotrexate, eccetera) o a una ridotta efficacia terapeutica, come nel caso del clopidogrel, antiaggregante che richiede l'attivazione metabolica epatica.¹⁰

La crescente sensibilità della comunità scientifica verso questi temi ha portato a un progressivo aumento degli studi che documentano un eccessivo e non giustificato uso degli IPP.

La maggior parte degli studi sostiene un impiego a breve termine degli IPP, generalmente compreso tra 2 e 12 settimane. In assenza di patologie gravi o di fattori di rischio persistenti, la terapia dovrebbe essere sospesa. Ciononostante, l'impiego cronico degli IPP è particolarmente frequente: circa un quarto dei pazienti in trattamento continua ad assumerli per oltre un anno. Si stima che tra il 40% e l'85% delle persone in trattamento con IPP non abbia un'indicazione documentata per una terapia prolungata, suggerendo un ampio margine di uso inappropriato.

È stato dimostrato che la cessazione dell'assunzione di IPP non comporta un aumento significativo delle recidive sintomatiche, una delle principali preoccupazioni dei malati e dei medici, e che, al contrario, contribuisce a ridurre l'incidenza di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche.¹¹

Oltre all'impatto clinico, l'uso improprio di IPP comporta elevati costi a carico dei Servizi Sanitari a livello globale e, come avviene per tutti i farmaci, contribuisce all'impatto ambientale negativo, attraverso i processi di produzione e lo smaltimento dei residui farmaceutici nelle acque reflue.

In questo contesto, la deprescrizione – ossia la riduzione o l'interruzione mirata dei farmaci non necessari – è promossa come strategia per contenere sia i costi sanitari sia l'impatto ambientale. In linea con questo approccio, campagne come Choosing Wisely, le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e altre raccomandazioni internazionali sottolineano la necessità di rivalutare periodicamente l'indicazione all'uso prolungato degli IPP e

di intraprendere, quando appropriato, processi di deprescrizione. L'obiettivo è ridurre l'uso non necessario, contenere i costi e minimizzare i potenziali effetti avversi.⁵

Ricadute pratiche

Al fine di promuovere un uso appropriato degli inibitori di pompa protonica ed evitare rischi non giustificati, è fondamentale che la terapia venga avviata solo dopo un'attenta valutazione della reale necessità, utilizzando la dose minima efficace e limitando la durata del trattamento. L'impiego a lungo termine deve essere riservato a situazioni cliniche che ne giustifichino la prosecuzione (persistenza dei sintomi o necessità di una terapia cronica) ed è pertanto essenziale che venga sempre indicata la durata prevista della terapia.

Al fine di evitare l'instaurarsi di un uso cronico non necessario, la deprescrizione andrebbe considerata qualora si osservi un miglioramento dei sintomi o la risoluzione del quadro clinico, risulta quindi cruciale una rivalutazione periodica della terapia.

Poiché l'interruzione brusca degli IPP può causare un "effetto rimbalzo", caratterizzato da iperacidità, reflusso e bruciore di stomaco, segnali che inducono il paziente a riprenderne l'assunzione, alcune linee guida raccomandano un approccio alla sospensione articolato in fasi:

- riduzione della dose (per esempio dimezzamento)
- riduzione della frequenza (per esempio da somministrazione quotidiana ad alterna)
- utilizzo "al bisogno" in caso di riacutizzazione dei sintomi
- sospensione completa della terapia.¹²

Durante le settimane successive all'inizio del processo di deprescrizione è raccomandato un attento monitoraggio, in modo da intercettare l'eventuale ricomparsa dei sintomi e intervenire, se necessario, con l'uso di antiacidi (per esempio sali di alluminio o magnesio, bicarbonato di sodio, carbonato di calcio) per alleviarne il disagio. Pur riconoscendo il profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità è fondamentale valutare la sospensione degli IPP ogni qualvolta sia possibile ricorrere a modifiche dello stile di vita o a una gestione personalizzata del rischio clinico.

Da un punto di vista generale, il termine "gastroprotezione", comunemente usato per descrivere questi trattamenti, andrebbe evitato, in quanto tale espressione enfatizza il beneficio atteso, oscurando la realtà che ogni trattamento farmacologico comporta potenziali effetti indesiderati. Infine, è importante ricordare che la prescrizione degli IPP tende spesso a protrarsi

dopo la dimissione ospedaliera, con un impatto significativo sulla spesa farmaceutica. Un'ottimizzazione dell'uso di questi farmaci, in linea con quanto previsto dalle note AIFA e dalla *"Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia"*, oltre a poter generare un risparmio stimato di circa 350 milioni di euro l'anno, ridurrebbe il rischio di effetti collaterali e interazioni farmacologiche su un numero molto ampio di pazienti, spesso fragili e con comorbidità.

Bibliografia

1. Chinzon D, Domingues G, et al. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59:219-25. [ooo](#)
2. Schoenfeld A, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med* 2016;176:172-4. [ooo](#)
3. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2023, <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023> [ooo](#)
4. Scoglio R, Belvedere A. Profilo di sicurezza degli inibitori di pompa protonica. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2018;vol 10, n. 4. http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2018-4_completo.pdf [ooo](#)
5. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - Nota 01, <https://www.aifa.gov.it/nota-01> [ooo](#)
AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - Nota 48, <https://www.aifa.gov.it/nota-48> [ooo](#)
6. Istituto Superiore di Sanità. Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia. 2021, https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-314-SIGG_multimorbilit%C3%A0-e-polifarmacoterapia_rev3.pdf/e5ed01a7-d6f6-2e14-346c-04205fed3591?t=1677495447516 [ooo](#)
7. Elli C, Novella A, et al. Proton pump inhibitors and 1-year risk of adverse outcomes after discharge from internal medicine wards: an observational study in the REPOSI cohort. *Intern Emerg Med* 2025;DOI:10.1007/s11739-025-03937-z. [ooo](#)
8. Blume H, Donath F, et al. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006;29:769-84. [ooo](#)
9. Wedemeyer R, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014;37:201-11. [ooo](#)
10. Tan C, Juurlink D. Navigating drug interactions with proton pump inhibitors. *JAMA Netw Open* 2024;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.19818. [ooo](#)
11. Farrell B, Lass E, et al. Reduce unnecessary use of proton pump inhibitors. *BMJ* 2022;379:e069211. [ooo](#)
12. *La Revue Prescrire*. Arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. 2022;464:452-3. [ooo](#)

Legenda

- ○ ○ assenza di conflitti di interesse
 - ○ ○ presenza di lievi conflitti di interesse
 - ● ○ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
 - ● ● presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- ND conflitti non dichiarati