



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE
MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi Sperimentale di Laurea Magistrale a Ciclo Unico

**La Deprescrizione Farmacologica:
uno Studio Clinico sui Farmaci Inibitori di Pompa Protonica**

Relatore: Prof.ssa Antonietta Martelli

Candidato: Giammarco Baiardi

ANNO ACCADEMICO 2019/2020

Indice

1.INTRODUZIONE.....	3
1.1.La Polifarmacoterapia.....	3
1.2.Inibitori di Pompa Protonica.....	5
a)Farmacocinetica.....	6
b)Uso Clinico.....	7
c)Interazioni ed Effetti Avversi.....	11
1.3.Appropriatezza Prescrittiva e Strategie di Deprescrizione.....	15
2.PAZIENTI E METODI.....	16
2.1.Disegno dello Studio.....	16
a)Questionario GIS.....	19
b)La Flow Chart.....	22
3.RISULTATI.....	25
3.1.Risultati dello Studio.....	25
4.DISCUSSIONE FINALE.....	34
4.1.Analisi dei Risultati.....	34
4.2.Ripercussioni di Natura Economica.....	40
5.RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	42

1.INTRODUZIONE

1.1.La polifarmacoterapia

La politerapia farmacologica, nella sua definizione contemporanea, prevede l'uso di 5 o più farmaci assunti giornalmente dal medesimo paziente o l'utilizzo di più farmaci di quanti clinicamente indicati¹.

Secondo quanto riportato da Onder et al.² in Italia il gruppo di pazienti maggiormente esposto a questo approccio prescrittivo è quello nella fascia di età 75-84 anni. Di questi il 55% riceve da 5 a 9 farmaci, mentre il 14,1% ne riceve 10 o più e, in generale, secondo l'analisi dei dati di prescrizione nazionali 2011 dell'OsMed più di 13 milioni di cittadini (11,3%) ricevono prescrizioni di oltre 10 farmaci².

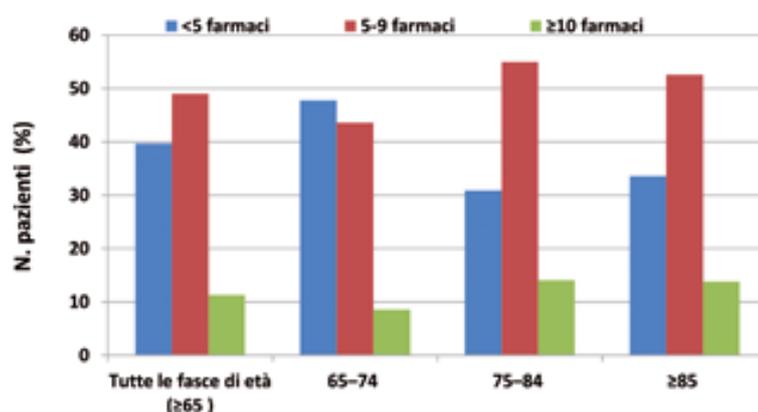


Figura 1. Distribuzione percentuale (%) delle politerapie negli anziani, stratificata per fasce di età.

Le proiezioni epidemiologiche Eurostat 2008 evidenziano come i soggetti ultrasessantacinquenni dall'attuale 17% della popolazione europea (dati 2008) possano crescere per rappresentarne il 30% entro il 2060, il che, associato alla tendenza dei soggetti ultraottantenni di triplicare fino a raggiungere i 12,14%

rispetto al 4,4% del 2008, renderà necessaria una riorganizzazione delle terapie allo scopo di ottimizzare le cure di questi pazienti con co-morbilità e di contenere la spesa del Sistema Sanitario Nazionale.

Perciò strategie deprescrittive in un prossimo futuro si renderanno indispensabili considerando che, secondo il rapporto OsMed 2011, la popolazione ultrasessantacinquenne ha assorbito il 60% della spesa sanitaria nazionale, ma con una scarsa aderenza alla terapia per patologie croniche che aumenta all'aumentare dell'età dal 56,1% negli over65 al 70,1% negli individui con età maggiore o uguale a 85 anni².

Dal rapporto OsMed 2017, invece, si evince che fra i farmaci a maggiore spesa convenzionata vi siano due inibitori di pompa protonica o PPI: il pantoprazolo connesso ad una spesa di 277,9 milioni di euro e il lansoprazolo con una spesa di 180,4 milioni di euro, ma in generale la categoria dei PPI ha tutti e 4 i principi attivi più comuni (pantoprazolo, lansoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo) compresi nei primi 30 posti di questa classificazione OsMed.

Questi dati, se associati all'analisi delle sottocategorie che evidenzia come i PPI rimangano al primo posto in termini di spesa convenzionata con 13,15 euro pro capite (sebbene in leggero calo del 2.9% rispetto il 2016), suggeriscono come i PPI possano rappresentare una prima categoria di farmaci su cui applicare strategie di deprescrizione e ottimizzazione della polifarmacoterapia.

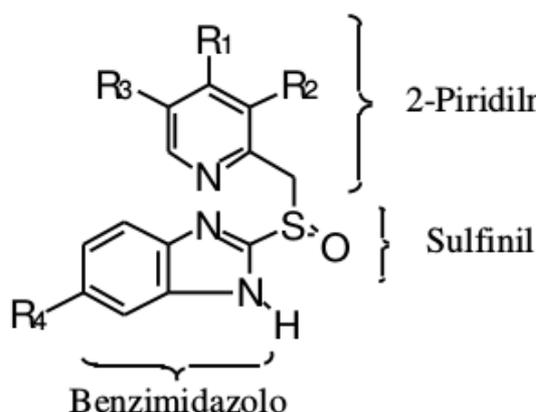
Per un migliore inquadramento del problema, descriveremo quindi brevemente le caratteristiche di questa classe di farmaci.

1.2. Inibitori di Pompa Protonica

Gli inibitori della H^+,K^+ ATPasi gastrica, definita anche pompa protonica, rappresentano i più potenti inibitori della secrezione gastrica, riuscendo a ridurre, a dosaggi standard, la produzione giornaliera di acido, sia basale sia dopo stimolazione, dell'80-95%.

Sono disponibili sei PPI ad uso clinico: l'omeprazolo e il suo S-isomero esomeprazolo, il lansoprazolo e il suo R-isomero deslansoprazolo, il rabeprazolo e infine il pantoprazolo, anche se non tutti sono in commercio in Italia.

Ciò che accomuna questa categoria farmacologica è la presenza di una porzione di 2-piridilmetil-solfinilbenzimidazolo.



Essendo tutti profarmaci, i PPI necessitano di essere attivati. Tale processo di attivazione si verifica all'interno dell'ambiente acido dei canalicoli secretori gastrici dove i profarmaci si accumulano. Essi, infatti, diffondono dalla circolazione sistemica attraverso le cellule parietali gastriche

senza capacità di retrodiffusione. Ciò è dovuto alla protonazione dell'azoto piridinico e conseguente attivazione a sulfenamide tetraciclica a seguito della deidratazione dell'acido sulfenico originatosi.

Successivamente la sulfenamide reagisce rapidamente con il gruppo sulfidrilico della CYS_{813} e/o CYS_{822} appartenente alla H^+,K^+ ATPasi generando un ponte disolfuro fra le due. Questo legame covalente inattiva irreversibilmente la pompa protonica, ostacolandone la variazione conformazionale necessaria ad immettere nel lume gastrico protoni.

La secrezione gastrica potrà quindi riprendere solamente quando nuove ATPasi gastriche verranno sintetizzate e espresse in membrana. Situazione che si

verifica indipendentemente dall'accumulo di fattori stimolanti la secrezione come istamina, acetilcolina e gastrina, in quanto si trova ad essere inibito l'elemento finale della catena di produzione dell'acido gastrico³.

a) Farmacocinetica

I PPI rappresentano una categoria di farmaci acido-sensibili dal momento che dall'ambiente acido sono attivati, perciò, al di fuori della somministrazione endovenosa che ne garantisce una biodisponibilità del 100%, vengono generalmente somministrati per os come compresse gastroprotette o formulazioni a rilascio ritardato. Entrambe consentono la liberazione del farmaco a livello dell'intestino tenue stimolato dall'ambiente alcalino. A questo livello il farmaco è assorbito rapidamente e successivamente trasportato nel torrente ematico per la gran parte legato alle proteine plasmatiche. La biodisponibilità orale, che risulta quindi condizionata dalla formulazione, varia dal 50 al 90%, mentre il legame alle proteine plasmatiche dal 95 al 98%.

La metabolizzazione epatica avviene ad opera dei citocromi della famiglia P450, in particolare dal CYP 2C19 e CYP 3A4. L'espressione del CYP 2C19, il più coinvolto nella metabolizzazione dei PPI, è correlata all'entità della soppressione della secrezione acida nei pazienti affetti da reflusso gastroesofageo, anche se purtroppo studi mirati in questo senso hanno fallito nel verificare se l'espressione genotipica del CYP 2C19 potesse predire l'efficacia clinica del trattamento. Tuttavia, è invece noto e dimostrato che i soggetti asiatici posseggono un CYP 2C19 che dà luogo ad una lenta metabolizzazione dei PPI e questo è stato posto in relazione con la più frequente tossicità e spesso maggiore efficacia del trattamento con PPI in questa popolazione.

L'emivita è compresa fra le 0,5 e le 2 ore, ma questo non ne inficia la risposta clinica: il legame fra farmaco e enzima è irreversibile e quindi saranno necessarie dalle 24 alle 48 ore per sintetizzare e esprimere nuove H⁺,K⁺ ATPasi sulla membrana luminale delle cellule parietali gastriche. Poiché però non tutte

le pompe presenti sulle cellule parietali sono attive contemporaneamente, la massima soppressione della secrezione gastrica si ottiene dopo somministrazioni ripetute del farmaco. Sono perciò necessari dai 2 ai 5 giorni di monosomministrazioni giornaliere a dosaggio pieno per raggiungere il 70% di inibizione allo steady state³. Per questo motivo, alcuni gastroenterologi propongono un regime di somministrazione più frequente a inizio trattamento, solitamente 2 volte al dì, mattina e sera, e questa strategia effettivamente accorcia il tempo necessario a raggiungere il pieno controllo della sintomatologia. Tuttavia questo trattamento, deve essere limitato, quando necessario, solo ai primi tempi di trattamento (7-15 giorni). In quanto, essendo l'inibizione irreversibile, la sintomatologia è poi ben controllata da un'unica somministrazione giornaliera.

b) Uso Clinico

La somministrazione dei PPI deve preferibilmente avvenire a digiuno, circa 30 minuti prima dei pasti, per un migliore effetto, visto che le pompe protoniche si trovano aperte e quindi risultano sensibili all'azione del farmaco.

Se il paziente presentasse difficoltà nella deglutizione delle compresse che, essendo gastroresistenti, non devono essere frantumate o masticate bensì ingerite intere, vi possono essere diverse strategie di somministrazione alternativa: come l'aprire le capsule gastroresistenti e scioglierne il contenuto in un ambiente leggermente basico come il latte, oppure in bevande come i succhi di frutta. In questo modo una certa quota di farmaco riesce a superare (almeno in parte) l'ambiente acido gastrico e a raggiungere il tratto intestinale deputato all'assorbimento.

Poiché si tratta di pro-farmaci sono previsti dosaggi più alti a inizio terapia e un dosaggio inferiore per il mantenimento, i dosaggi terapeutici medi sono riportati nella seguente tabella:

PPI	Dose standard per terapia (mg/die)	Dose di mantenimento protratto (mg/die)
Omeprazolo	20 mg	10 mg
Esomeprazolo	20 mg o 40 mg	20 mg
Lansoprazolo	30 mg	15 mg
Pantoprazolo	40 mg	20 mg
Rabeprazolo	20 mg	10 mg

Tabella 1. Dosaggi terapeutici medi dei 5 PPI in commercio in Italia

Per quanto concerne le indicazioni terapeutiche gli inibitori di pompa protonica sono indicati, nella popolazione adulta, nel trattamento delle ulcere duodenali e gastriche, nella prevenzione delle loro recidive, nell'eradicazione del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), nell'esofagite da reflusso, nelle manifestazioni sintomatiche della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), nella gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite da reflusso cicatrizzata, nella Sindrome di Zollinger-Ellison, nel trattamento delle ulcere gastro-duodenali associate all'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e nella loro prevenzione in pazienti a rischio, in associazione a FANS; questi trattamenti sono quelli rimborsati in Italia e indicati nelle Note di Aifa che li riguardano (Note 1 e 48), riportate sotto. Le indicazioni non prevedono il rimborso per la semplice dispepsia, che pure è un'indicazione d'uso per questi farmaci e ciò per ridurre l'uso in indicazioni di minore importanza, dove il paziente potrebbe ricorrere alle prescrizioni in regime OTC, cioè con spesa a suo carico.

Nella popolazione pediatrica, invece, le prescrizioni sono riservate ai bambini di età superiore a 1 anno con peso corporeo maggiore o uguale a 10 Kg nel trattamento dell'esofagite da reflusso e in quello della piroisi retrosternale associata a rigurgito acido nella MRGE.

Nei bambini di età superiore ai 4 anni e negli adolescenti vi è indicazione nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori*, in associazione a terapia antibiotica.

Le Note Aifa, che riportiamo per completezza, sono state predisposte per cercare di indirizzare le prescrizioni dei farmaci per la protezione gastrica, soprattutto in ambito territoriale, dove consentono l'erogazione o meno del farmaco a carico del SSN a seconda dell'indicazione d'uso. Le Note relative ai PPI sono due in quanto la prima, la n. 1, è stata aggiunta per chiarire le modalità di protezione gastrica da attuarsi nei pazienti sottoposti a terapia con FANS, mentre la n. 48 è specificatamente mirata all'uso dei farmaci nelle patologie gastriche.

Nota Aifa n. 1

Farmaci in Nota: pantoprazolo, omeprazolo, misoprostolo, lansoprazolo, esomeprazolo.

La prescrizione di farmaci di protezione gastrica (PPI, ma non solo) a carico del SSN è limitata:

- **alla 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.

Farmaci in Nota: Roxatidina, Ranitidina, Rabeprazolo, Pantoprazolo, Omeprazolo, Nizatidina, Lansoprazolo, Famotidina, Esomeprazolo, Cimetidina.

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

- **durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)**
 - *ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter 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)*

c) Interazioni ed effetti avversi

I più comuni effetti indesiderati dei PPI sono: nausea, dolori addominali, stipsi, flatulenza e diarrea³.

Questi farmaci quindi, nell'immaginario collettivo, sono ritenuti molto sicuri, ma, in realtà, molteplici studi osservazionali hanno documentato probabili nessi casuali fra l'utilizzo di PPI e reazioni avverse ben più gravi. Fra queste sono annoverate infezioni da *Clostridium difficile* (*C. difficile*)⁴, fratture ossee⁹, ipomagnesemia¹⁰, malattie renali acute e croniche¹¹, oltre – ad un rischio cardiovascolare aumentato¹² ed una possibile associazione con demenza¹⁷ e tumori gastrointestinali¹⁸.

In particolare, l'infezione da *C. difficile* sembra essere correlata all'aumento del pH gastrico causato dall'azione farmacodinamica dei PPI. Un aumento dei livelli di pH nel lume gastrico favorirebbe, infatti, la conversione delle spore di *C. difficile* in patogeno attivo nei successivi tratti gastrointestinali. Questa teoria è avvalorata dalla registrazione di un aumento del 26% di sviluppare tale infezione nei pazienti che fanno uso di PPI rispetto ai non utilizzatori⁴.

Nei pazienti ospedalizzati il numero di somministrazioni di PPI correla con il rischio di infezione ad un aumento del 74% con una somministrazione giornaliera di PPI, e del 236% per più di una somministrazione al giorno rispetto al non uso del farmaco⁵.

Diversi studi caso controllo hanno dimostrato un aumento del rischio di frattura ossea negli utilizzatori di PPI. In particolare gli utilizzatori di dosi crescenti di PPI manifestano un rischio crescente di frattura dell'anca⁶.

I PPI potrebbero, infatti, interferire con il metabolismo del calcio influenzando negativamente l'assorbimento di calcio non solubile⁷ e il rimodellamento osseo⁸. L'omeprazolo, infatti, è in grado di ridurre l'assorbimento di carbonato di calcio (un sale insolubile) in donne di età superiore ai 65 anni in condizione di digiuno⁷

e, nonostante, la H⁺,K⁺ ATPasi gastrica sia differente dalla H⁺ ATPasi di tipo vacuolare degli osteoclasti, lo studio condotto da Mizunashi K et al. ha dimostrato come l'omeprazolo possa anche sopprimere il riassorbimento osseo in vivo⁸.

Uno studio pubblicato sulla rivista J.A.M.A. suggerisce che per avere un impatto significativo sull'assorbimento di calcio sia, in realtà, necessaria una profonda inibizione della secrezione acida ottenibile solo con alti dosaggi di PPI. Nonostante ciò, un'inibizione inferiore, ottenibile con dosaggi regolari di PPI, se sommata all'alta prevalenza di infezione di *H. pylori* nella popolazione anziana (che di per se riduce la capacità secretiva dell'acido gastrico necessario a solubilizzare i sali di calcio) può comunque avere un effetto significativo sull'assorbimento di calcio⁹.

Sempre lo stesso studio evidenzia che il rischio di frattura dell'anca è strettamente correlato alla durata del trattamento. Questa correlazione temporale è evidente nei pazienti che assumono PPI per lunghi periodi rispetto a chi non ne fa uso. Ad un anno dall'inizio del trattamento, gli utilizzatori di PPI hanno un rischio di frattura incrementato del 22%, del 41% a due anni, del 54% e del 59% dopo quattro anni⁹.

In una recente metanalisi di 9 studi osservazionali per un totale di 109.798 pazienti, è stato dimostrato un aumento del 63% del rischio di ipomagnesiemia in chi assume PPI. Ciò sottolinea un possibile ulteriore aumento di rischio per eventi cardiovascolari correlati alla stessa¹⁰, essendo i bassi livelli di magnesio a loro volta connessi allo sviluppo di malattie renali.

Questa correlazione diviene evidente in uno studio di coorte prospettico che evidenzia come, in generale, negli utilizzatori di PPI il rischio di sviluppare malattia renale cronica (CKD) è del 50% e di malattia renale acuta (ACK) del 64% rispetto i non utilizzatori. Nello specifico il rischio di sviluppare malattia renale raddoppia negli utilizzatori al raddoppiare delle somministrazioni giornaliere. Per gli utilizzatori il rischio di sviluppare CKD passerebbe dal 15%

in monosomministrazione al 46% nella somministrazione due volte al giorno, e di malattia renale acuta (AKD) da 28% a 62%¹¹.

Dunque, risulta necessario, in tutti i pazienti ad alto rischio di sviluppare queste condizioni e, maggiormente in quelli che fanno uso di PPI ad alto dosaggio, di monitorare i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgenza di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

Il rischio cardiovascolare dei pazienti che fanno uso di PPI può risultare aumentato, anche a causa di interazioni. Infatti, i PPI sono metabolizzati dai citocromi epatici CYP 2C19 e CYP 3A4 su cui sono anche deboli inibitori e capaci quindi di interferire con tutti i farmaci la cui eliminazione dipende da queste vie metaboliche. In ambito cardiovascolare sono possibili, per questo motivo, interazioni di tutti e cinque i PPI con il warfarin³. Inoltre, in particolare, omeprazolo inibendo il CYP 2C19 può compromettere l'attivazione del clopidogrel con importanti ripercussioni cliniche. Il CYP 2C19 è, infatti, il citocromo responsabile di entrambe le tappe biotrasformative del clopidogrel a farmaco attivo³. Questa interazione è stata dimostrata con test di fosforilazione VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) che evidenzia come omeprazolo possa significativamente diminuire l'azione inibitoria di clopidogrel sul recettore piastrinico P2Y₁₂¹².

In contrasto con questo antagonismo, pantoprazolo e esomeprazolo, non sembrano indebolire la risposta piastrinica al clopidogrel¹³. Anzi l'associazione di pantoprazolo e clopidogrel sembra ridurre l'incidenza di sanguinamento gastroenterico e connessa ospedalizzazione del 50%, senza esercitare effetti avversi cardiovascolari¹⁴.

Pare giusto in ultimo ricordare che ci sono evidenze che gli inibitori di pompa protonica siano potenzialmente coinvolti nel declino cognitivo nei pazienti che ne fanno uso. L'azione patogenetica più probabile potrebbe essere legata al deficit di vitamina b12 che il farmaco può indurre¹⁵ sommato alla stimolazione

della produzione di A β amiloide. Quest'ultima è risultata aumentata in modelli cellulari e murini esposti a lansoprazolo¹⁶.

Soprattutto negli anziani l'utilizzo di PPI a lungo termine andrebbe attentamente valutato considerando che i pazienti con età superiore ai 75 anni che ne fanno uso hanno un rischio di sviluppare demenza del 44%, rischio nettamente aumentato, rispetto a chi non ne assume¹⁷.

Ovviamente l'assunzione cronica di PPI può generare ipergastrinemia nel 5-10% dei soggetti³. Questo effetto collaterale è stato nel tempo associato al rischio di insorgenza di tumori neuroendocrini gastrointestinali.

Nonostante i dati a disposizione non siano sufficienti per chiarire in modo definitivo questa associazione, alcuni case-report evidenziano un nesso fra i due, correlando l'ipergastrinemia, secondaria a trattamento prolungato con PPI per MRGE, all'insorgenza di NET scarsamente differenziati¹⁸.

L'evidenza di tutti questi possibili effetti avversi, affiancata ad una maggiore probabilità di eventi letali fra gli utilizzatori di PPI, addirittura del 20% circa anche in chi non presenta patologie gastrointestinali¹⁹, mostra come l'appropriatezza della prescrizione di tali farmaci vada attentamente valutata.

Considerando poi che, in alcuni studi effettuati in ambito ospedaliero è risultato che fino al 60% circa delle prescrizioni di PPI sia in ingresso che in dimissione sono state giudicate inappropriate e senza documentazione di una diagnosi di patologia gastrointestinale²⁰, la deprescrizione pare senz'altro un processo da considerare.

1.3. Appropriata prescrizione e strategie di deprescrizione

L'appropriata prescrizione è garantita quando il farmaco è prescritto per curare patologie contenute nell'ambito delle indicazioni della scheda tecnica.

In realtà questa definizione è parziale in quanto si basa su criteri di efficacia, sicurezza e efficienza contenuti nella sua sola accezione farmacologica. Dovrebbe, per completezza, includere anche ciò che il paziente desidera e il "ben comune", ossia le conseguenze sociali e familiari della prescrizione stessa²¹.

Proprio in quest'ottica si vanno a porre strategie di deprescrizione volte a razionalizzare le polifarmacoterapie allo scopo di migliorare gli esiti clinici, l'aderenza dei pazienti al trattamento e ridurre il peso socio-economico di prescrizioni poco giustificate.

La deprescrizione deve poi essere, non solo in grado di valutare il rischio associato al singolo farmaco da interrompere, bensì il rischio cumulativo indotto da più molecole con le loro interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche^{22e28}.

Tenendo, inoltre, presente che il rischio di errori prescrittivi può aumentare del 16%²³ e di reazioni avverse del 13%²⁴ per ogni ulteriore farmaco prescritto, questa Tesi si pone un primo obiettivo nel validare una strategia di deprescrizione guidata dei PPI (una delle categorie di farmaci maggiormente sovraprescritte in Italia) in ambito della Sanità genovese.

2.PAZIENTI E METODI

2.1.Disegno dello studio

Lo studio messo a punto dalla S.S.D. Farmacologia Clinica dell'Ospedale Galliera a Direzione Universitaria si compone di varie fasi; questa Tesi riferirà quanto condotto nelle prime fasi del progetto alle quali ho partecipato.

L'obiettivo primario dello studio osservazionale proposto è quello di: analizzare l'andamento delle prescrizioni di PPI nei pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna dell'Ospedale Galliera in un periodo di 3 mesi considerato "standard" di riferimento, sensibilizzare contemporaneamente i Medici del Reparto ai problemi legati ad una prescrizione poco controllata dai PPI e, quindi, rivalutare le prescrizioni di questa classe di farmaci, dopo detti incontri di sensibilizzazione, a seguito dell'applicazione di una flow chart di prescrizione/deprescrizione in un'ottica strategica di riduzione complessiva dell'uso dei PPI.

Lo studio può quindi essere suddiviso in varie fasi che qui verranno brevemente descritte.

Fase 1

Questo primo periodo della durata di tre mesi, da Gennaio 2019 a Marzo 2019, prevedeva la programmazione e lo svolgimento di incontri con il fine di sensibilizzare il personale Medico del Reparto di Medicina Interna dell'Ospedale Galliera di Genova sul tema della razionalizzazione delle prescrizioni sottolineando il rischio di possibili interazioni farmacologiche durante la somministrazione di politerapie. Venivano quindi forniti chiarimenti sulla modalità di svolgimento dello studio; veniva proposta una flow chart e il ricorso alla versione italiana validata del questionario GIS (GERD Impact Scale); questi due documenti sono descritti nel dettaglio nel successivo

paragrafo. Parallelamente la Farmacia Ospedaliera avrebbe elaborato la valutazione dei consumi dei PPI del reparto in quel periodo.

Fase 2

Nel trimestre da Aprile 2019 a Giugno 2019 è iniziata la prima fase operativa dello studio, di verifica dell'applicabilità del sistema, con l'arruolamento dei pazienti che rispondevano ai criteri previsti per la partecipazione allo studio. Nel successivo trimestre da Luglio a Settembre 2019, l'applicazione del sistema veniva considerata a tutti gli effetti la fase operativa, essendosi completata la fase precedente "di rodaggio" del sistema.

In sintesi i criteri per l'arruolamento dei pazienti prevedevano naturalmente che essi fossero maggiorenni, accettassero la partecipazione firmando lo specifico modulo di informazioni e consenso e, inoltre, fossero in grado di comprendere l'italiano scritto. Ovviamente i pazienti dovevano essere in trattamento con un PPI, ma non veniva fatta differenza né in relazione al tipo di molecola prescritta né se il farmaco risultasse già in terapia al momento del ricovero, oppure fosse stato prescritto nel corso di questo. Di ogni paziente venivano raccolte le caratteristiche clinico-demografiche.

Ai pazienti veniva poi richiesto di compilare il questionario GIS, in due occasioni, così come descritto in seguito.

Fase 3

A questo punto si prevedeva che i Medici valutassero la prescrizione dei PPI applicando i criteri riportati nella flow chart, decidendo in base a questa se il PPI fosse da prescrivere o da deprescrivere, cioè se nella particolare situazione clinica del paziente l'assunzione risultasse più negativa che favorevole.

In estrema sintesi si potevano ipotizzare i seguenti scenari:

→ prosecuzione del PPI alla dimissione

A)PPI all'ingresso → modifica della posologia o del principio attivo

→ deprescrizione del PPI

B)PPI prescritto *de novo* → prosecuzione del PPI alla dimissione

→ deprescrizione del PPI alla dimissione

I Medici, per prendere le decisioni, dovevano basarsi su quanto previsto dalla flow chart; ogniqualvolta il Medico curante si discostava dalle indicazioni della stessa, doveva giustificare la scelta compilando un apposito modulo.

La Farmacia Ospedaliera avrebbe in parallelo raccolto i dati dell'andamento della prescrizione dei PPI in relazione al numero di pazienti ricoverati e alle confezioni di PPI consegnati al reparto nei 3 trimestri:

- Gennaio 2019-Marzo 2019, antecedente alla consegna della flow chart;
- Aprile 2019-Giugno 2019 periodo di validazione della flow chart;
- Luglio 2019-Settembre 2019 periodo di applicazione generale della flow chart.

Il protocollo prevede infine un confronto con i dati di prescrizione dei sei mesi dell'anno precedente corrispondenti ai sei mesi di applicazione della flow chart per effettuare un confronto.

a) Questionario GIS

Il questionario GIS è stato specificamente messo a punto per cercare di valutare in modo obiettivo la sintomatologia indotta dalla malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) e l'effetto dei farmaci sulla stessa in modo pratico e rapido. La MRGE, infatti, influisce negativamente sulla qualità della vita dei pazienti condizionandone spesso anche il sonno e l'attività lavorativa. Nonostante i sintomi siano di rilevante importanza, accade spesso che i pazienti non riferiscano in modo adeguato la loro sintomatologia rendendo possibile una loro sottovalutazione da parte del Medico.

Benché siano disponibili altri tipi di test, da quando è stato proposto da Jones nel 2007, il Gastro-oesophageal Reflux Disease Impact Scale o GIS ha riscosso unanime successo²⁵.

Il questionario, che prevede l'auto-compilazione, è formulato in un linguaggio semplice, il più possibile vicino a soggetti senza alcuna formazione medica. Esso si basa su 5 domande di cui la prima è suddivisa in ulteriori 5 sotto-domande. Tutte si riferiscono ai sintomi gastro-esofagei occorsi al paziente nell'ultima settimana; per ciascun sintomo il paziente deve riferire se esso è comparso quotidianamente, di frequente, qualche volta, oppure mai.

Le successive 4 domande valutano l'impatto della MRGE su altre attività quali il sonno, l'alimentazione, le attività lavorative e le incombenze abituali; viene infine indagato se la sintomatologia patita dal paziente lo ha costretto all'assunzione di altre terapie rispetto a quelle prescritte dal Medico, cioè se è stato (o sarebbe stato) necessario, a giudizio del paziente, ricorrere a preparati OTC.

Benché il questionario GIS sia relativamente noto, lo riportiamo nella versione italiana validata²⁶; esso è riportato nella Tabella 2. Nel corso del protocollo si prevedeva la compilazione del questionario da parte del paziente in due occasioni. Precisamente, all'ingresso in reparto e durante la degenza (visita 2

dello studio) in modo da verificare l'effetto del PPI prescritto o della sua sospensione sulla sintomatologia del paziente.

Tabella 2. Il questionario GIS (versione italiana validata)

SCALA DI AUTOVALUTAZIONE DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO				
<p>Risponda alle seguenti domande barrando una sola casella per domanda. Il periodo di tempo da considerare è quello della scorsa settimana. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Risponda a tutte le domande.</p>				
Negli ultimi 7 giorni.....	Ogni giorno	Spesso	Qualche volta	Mai
1. Con che frequenza ha provato i seguenti sintomi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Dolore al petto o dietro allo sterno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bruciore al petto o dietro allo sterno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Rigurgito o sapore acido in bocca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Dolore o bruciore alla bocca dello stomaco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Mal di gola o raucedine collegate al reflusso acido o al bruciore al petto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Con che frequenza ha avuto un sonno notturno disturbato a causa dei suoi sintomi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Con che frequenza i suoi sintomi le hanno impedito di consumare qualcuno dei cibi o delle bevande che preferisce?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Con che frequenza i suoi sintomi hanno ridotto il suo rendimento lavorativo o le sue attività abituali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Con che frequenza ha dovuto assumere farmaci extra oltre quelli consigliati dal suo Medico (come Maalox o Gaviscon)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La scelta di ricorrere a questo questionario è legata alla sua facile comprensione. Infatti, come si può notare, non si utilizzano termini di difficile comprensione (ad es. si noti l'omissione del termine piroso sostituito da bruciore al petto) e, considerato che i pazienti ricoverati presso il Reparto di Medicina interna del Galliera hanno età avanzata, questa scelta era mirata a favorire la loro comprensione senza rinunciare ad una completa e adeguata conoscenza dei sintomi, necessaria per assumere decisioni corrette in accordo con i criteri di Montreal che definiscono la MRGE²⁷.

La valutazione delle risposte al questionario è stata condotta come suggerito dallo stesso Jones, attribuendo i punteggi sul conteggio delle risposte "Mai" (score M) alle 9 domande del questionario; in particolare si considerano:

- **Molto ben controllati** i pazienti che hanno sempre risposto "Mai" (score M = 0);
- **Discretamente ben controllati** i pazienti che hanno risposto "Mai" ad un numero di domande comprese fra 6 e 8 (score M = 1);
- **Scarsamente controllati** i pazienti che hanno risposto "Mai" a 4-5 domande (score M = 2);
- **Non controllati** i pazienti che hanno risposto "Mai" a 1-3 domande (score M = 3);
- **Gravemente non controllati** i pazienti che hanno risposto a tutte le domande in modo differente da mai (score M = 4).

b) La Flow Chart

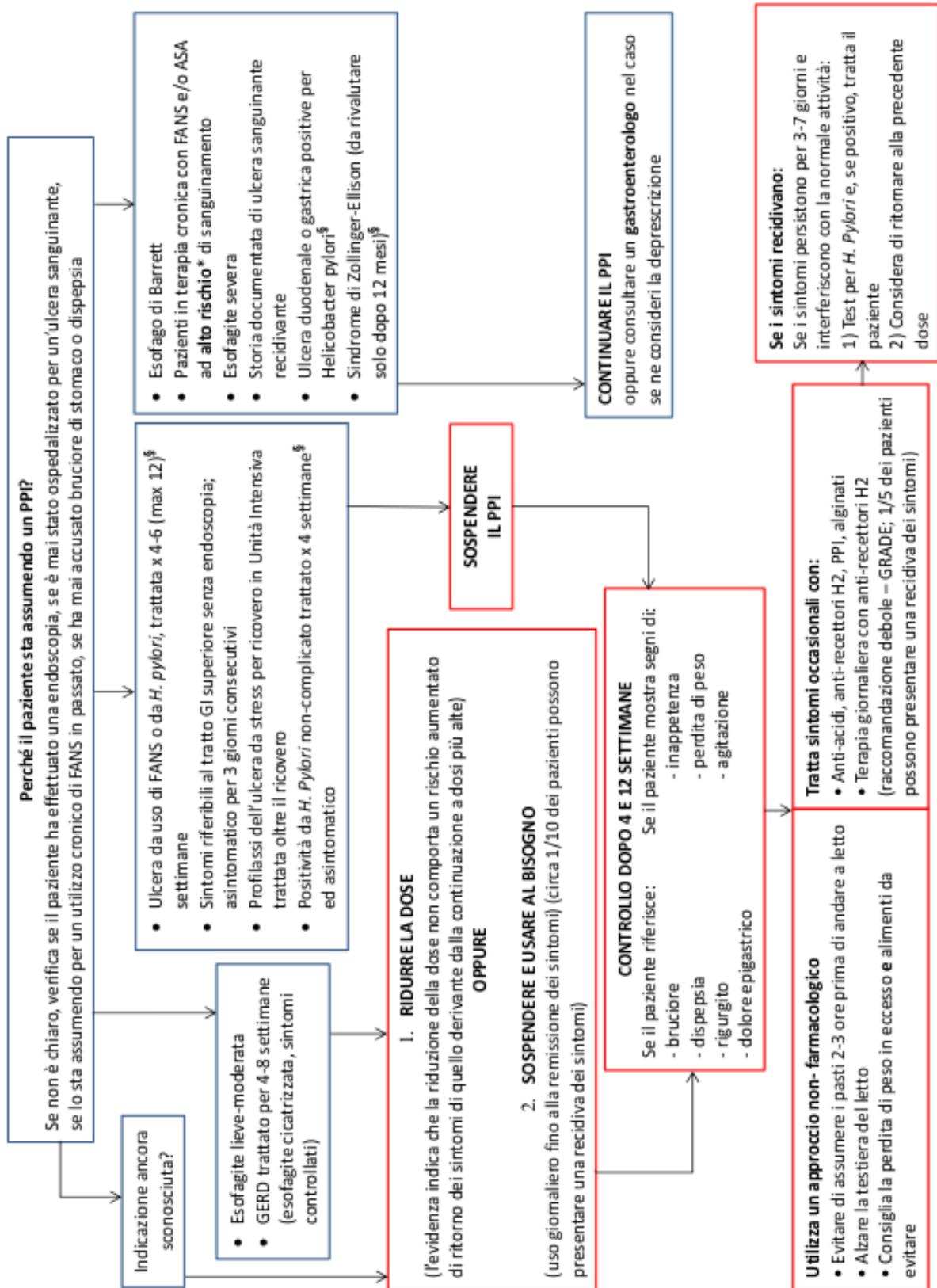
La prima a proporre una flow chart per orientare la deprescrizione dei PPI è stata la Farrel²⁸ nel 2017. Tale flow chart cercava di essere in linea con le prescrizioni del trattamento utilizzate a livello internazionale. Basandosi su ciò, cercava di fornire consigli e raccomandazioni il più possibile adeguate ai bisogni clinici dei pazienti per favorire la deprescrizione o almeno la riduzione del dosaggio dei PPI.

In Italia, però, la prescrizione dei PPI è guidata dalle già citate Note Aifa 1 e 48 che modificano leggermente l'accesso a questa classe di farmaci rispetto all'impiego generale (ad esempio non prevedono il rimborso dei farmaci per il solo sintomo dispeptico). Ne consegue che la flow chart utilizzata in questo protocollo è la versione modificata, validata in lingua italiana da Maio e Del Canale per la Asl di Parma, dove questi Medici portano avanti vari tentativi di deprescrizione di farmaci soprattutto nei soggetti anziani.

La flow chart è stata tradotta, al fine di applicarla nella realtà italiana, seguendo le raccomandazioni pubblicate sul sito Canadian Family Physician. Tali raccomandazioni sono "evidence-based", cioè sono basate su studi clinici e focalizzate su esiti importanti per i pazienti che considerino rischi e benefici legati alla modificazione del dosaggio delle terapie prescritte.

La flow chart utilizzata è riportata nella Figura 2.

Figura 2. Flow Chart di deprescrizione dei PPI da Farrel et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline*, versione modificata, validata in lingua italiana da Maio e Del Canale per la Asl di Parma.



Annotazioni

Riduzione del dosaggio

Due validi approcci ugualmente raccomandati sono la riduzione del dosaggio di PPI (per esempio, da due volte al dì a una volta al dì, o il dimezzamento della dose, o la assunzione a giorni alterni), oppure la interruzione del PPI e il suo uso al bisogno. Si consiglia di scegliere ciò che è più opportuno e accettabile per il paziente

PPI	Dose standard per terapia (1vv/die)	Dose bassa per mantenimento (1 vv/die)
Omeprazolo	20 mg ^a	10 mg ^a
Esomeprazolo	20 mg ^a o 40 mg ^b	20 mg
Lansoprazolo	30 mg ^a	15 mg ^a
Pantoprazolo	40 mg	20 mg
Rabeprazolo	20 mg	10 mg

Legenda

- a) Malattia da reflusso non-erosiva
 b) Esofagite da reflusso
 # La dose standard di PPI può essere presa due volte al dì solo per il trattamento di ulcera peptica durante la terapia di eradicazione di *Helicobacter pylori*. L'uso del PPI dovrebbe, in genere, terminare una volta conclusa la terapia eradicante.

GERD = malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
FANS = anti-infiammatori non steroidei
Anti-recettori H2 = Antagonisti dei recettori H2
GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

§ secondo quanto prescritto da nota 1 e 48 di AIFA

* Per alto rischio si intende:

- storia pregressa di emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- età avanzata (> 65 aa).

Definizione di uso al bisogno

Il PPI va utilizzato giornalmente per un periodo sufficiente alla risoluzione dei sintomi individuali del paziente relativi al reflusso. Una volta risolti i sintomi, il farmaco va discontinuato. Nel caso i sintomi nel soggetto dovessero comparire, il farmaco va utilizzato di nuovo, quotidianamente, fino alla risoluzione della sintomatologia

Coinvolgimento dei pazienti e "caregivers"

È più semplice coinvolgere pazienti e/o caregivers se li si mette in condizione di capire il 'razionale' legato alla deprescrizione (rischi associati all'uso continuativo di PPI: la terapia a lungo termine può non essere necessaria) e le modalità del processo di deprescrizione.

In questa Tesi saranno analizzati i dati raccolti durante le fasi iniziali dello studio sinteticamente descritto sopra, ricorrendo al questionario e alla flow chart riportate; in particolare verranno riferiti i dati della Fase 2 dello Studio, relativa al periodo Aprile 2019-Giugno 2019, ossia durante il periodo di prima applicazione della flow chart.

3.RISULTATI

3.1.Risultati dello Studio

Nel periodo considerato sono stati inseriti nel progetto 112 pazienti di cui 55 donne e 57 uomini; per alcuni di questi non si è giunti alla valutazione finale o perché deceduti nel corso del ricovero (3, di cui un maschio e due femmine) o perché trasferiti in strutture protette prima della conclusione della valutazione (in totale 11 di cui 7 maschi e 4 femmine).

Il campione su cui la valutazione è stata portata a termine è stato quindi di 98 pazienti (49 maschi e 49 femmine), la cui età media è risultata pari a $75,64 \pm 10,59$ anni; le età medie dei soggetti femminili e maschili erano sostanzialmente simili essendo pari a $77,22 \pm 12,04$ per le donne e $74,06 \pm 8,88$ per gli uomini.

Nel nostro campione di 98 soggetti, 54 avevano un PPI già prescritto prima dell'ingresso in reparto, mentre a 44 di loro esso è stato prescritto durante il ricovero; per quanto riguarda il tipo di farmaco prescritto, il pantoprazolo alla dose piena di 40 mg/die è quello che è risultato di gran lunga preferito, infatti era assunto da ben 72 pazienti, seguito dal lansoprazolo 30 mg/die con 14 pazienti che lo ricevevano. Le altre alternative sono risultate molto meno rappresentate con 6 pazienti trattati con pantoprazolo alla dose di 20 mg/die, 2 pazienti hanno ricevuto lansoprazolo 15 mg/die e, per quanto concerne gli ultimi 4 pazienti, 1 è stato trattato con omeprazolo, 1 con esomeprazolo, 1 con rabeprazolo e, infine, per l'ultimo non è stato possibile risalire alla tipologia di PPI prescritto.

Tabella 3. Sintesi delle prescrizioni di PPI nei pazienti del campione

N. pazienti	PPI prescritto prima del ricovero	PPI prescritto durante il ricovero	Pazienti trattati con pantoprazolo 40 mg/die
98	54	44	72

Il secondo aspetto che è stato valutato, anche in considerazione dell'età elevata del campione dei pazienti è stato quanto incidesse la presenza di un trattamento polifarmacologico.

A questo fine, nella Tabella 4, si riportano i dati grezzi del numero di pazienti non sottoposti a politerapia, cioè il numero di soggetti che assumevano al massimo una media di 2-3 farmaci, confrontato con il numero di soggetti che ricevevano, invece, 5 trattamenti contemporaneamente o addirittura più di 10, configurando quindi una pesante politerapia.

Tabella 4. Dati semplificati relativi all'esposizione a politerapia dei pazienti del campione

Numero di pazienti trattati:	No politerapia (2-3 farmaci al massimo)	>5 farmaci in contemporanea	>10 farmaci in contemporanea
98	20	52	26

A questo punto il quadro sembra sufficientemente completo per passare a valutare qual è stato l'andamento delle prescrizioni, de-prescrizioni e modifiche del dosaggio attuate dai medici del reparto in accordo alla flow-chart proposta e quanti pazienti, invece, hanno mantenuto il PPI perché, in base alla flow chart, non si riscontravano motivazioni valide alla deprescrizione.

Tabella 5. Numero di pazienti ai quali il PPI è stato prescritto/deprescritto o modificato in accordo a quanto stabilito dalla flow chart.

PPI prescritto secondo flow chart	PPI de-prescritto secondo flow chart	PPI scalato di dosaggio secondo flow chart	PPI mantenuto perché giustificato secondo flow chart
18	17	2	31

In totale quindi in 68 casi dei 98 totali considerati, pari al 69,4% dei pazienti considerati nel corso di questa valutazione preliminare, le prescrizioni della flow chart sono state correttamente applicate. I 30 pazienti che hanno avuto una prescrizione di un PPI non prevista dalla flow chart o non hanno ricevuto de-prescrizione di un PPI la cui prescrizione poteva essere sospesa sono risultati suddivisi così come descritto nella Tabella 6.

Tabella 6. Numero di pazienti ai quali il PPI è stato prescritto/deprescritto non in accordo a quanto previsto dalla flow chart.

Prescrizione PPI fuori flow chart	Mancata de-prescrizione di PPI secondo flow chart
18	12

Più che la mancata de-prescrizione che poteva risultare anche una cosa nuova e quindi forse nei 12 casi in cui questa non è stata attuata si è trattato soprattutto di una dimenticanza, colpiscono i 18 casi di prescrizione poco motivata del PPI, che risultano pari al 18,4% del campione. Per comprendere meglio la dinamica è stata fatta una valutazione incrociata dei dati andando a verificare se si trattasse di prescrizione avvenuta durante il ricovero o precedentemente e, sorprendentemente (in relazione all'ampio coinvolgimento che si è cercato di dare all'iniziativa dello studio che era considerato di interesse anche dalla Direzione dell'Ospedale e quindi aveva avuto una sufficiente "visibilità") si è rilevato che solo in 2 casi la prescrizione era antecedente al ricovero, alla quale è seguita una breve de-prescrizione secondo flow chart e un re-inserimento in terapia di cui discuteremo nelle Conclusioni. Quindi in ben 16 casi vi è stata una prescrizione ospedaliera di un PPI non giustificata in base alla flow chart di trattamento condivisa.

A questo punto quindi si è deciso di andare a verificare se ci fossero particolari motivi che, pur fuori delle indicazioni della flow chart potessero giustificare la scelta della prescrizione del PPI.

Dei 18 pazienti con prescrizione extra-flow chart di PPI, 11 erano maschi con età media pari a $72,09 \pm 11,40$, mentre le 7 femmine avevano età pari a $73,29 \pm 6,75$; in generale quindi, benché questi valori siano in linea con i valori di età medi dei due gruppi totali, si può dire che, si tratta di un campione di soggetti non particolarmente anziani. In particolare nel gruppo degli uomini, che infatti presenta una deviazione standard molto elevata, erano presenti ben 2 soggetti cinquantenni, oltre a persone più anziane. Questo è importante in quanto, come noto, la protezione gastrica ha un significato di maggiore importanza nei soggetti più anziani nei quali prevale il rischio di una maggiore atrofia delle mucose.

Analizzando poi le terapie concomitanti per verificare la motivazione della prescrizione si rileva che, almeno in 1 caso questa era particolarmente giustificata, infatti, pur trattandosi di una donna di 77 anni non in politerapia, era stata ricoverata per accertamenti in merito ad una anemizzazione per la quale erano in corso accertamenti; nel dubbio si potesse trattare di un danno ulcerativo delle mucose, la somministrazione del PPI poteva senz'altro considerarsi accettabile.

Negli altri casi si è riscontrata la prescrizione di un cortisonico in 10 casi, in 5 di questi il cortisonico era assunto contemporaneamente ad un anticoagulante e in 1 caso a Cardioaspirina; negli altri 5 casi il cortisonico era prednisone somministrato per una riacutizzazione di BPCO.

In ulteriori 4 pazienti l'unica impropria giustificazione alla prescrizione di PPI era la terapia con anticoagulanti (in 2 casi enoxaparina e in 2 un nuovo anticoagulante orale), mentre negli ultimi 3 casi non è stato trovato nulla nelle terapie concomitanti che giustificasse la prescrizione del PPI, in più l'età media di questi pazienti, tutti di sesso maschile era di $62 \pm 4,36$ anni.

Nel caso di queste prescrizioni concomitanti a cortisonici e anticoagulanti c'è notevole dibattito sull'utilità della protezione gastrica, pertanto questo aspetto verrà più dettagliatamente indagato nella Discussione della Tesi.

Infine, i dati relativi al questionario GIS sono riportati nella Tabella 7 che riferisce i punteggi rilevati nel questionario proposto all'ingresso in reparto; il questionario, al contrario di quanto previsto all'inizio nel protocollo, è stato ripetuto solo nei pazienti sottoposti a de-prescrizione, i dati di questa seconda valutazione sono riferiti più avanti.

Tabella 7. Valori dello “score M” del questionario GIS proposto ai pazienti all'ingresso in reparto.

Score M:	0	1	2	3	4
Numero pazienti:	44	38	8	7	1

Dai dati della Tabella 7 si conferma che generalmente i pazienti che sono stati ricoverati avevano scarsi sintomi da reflusso, fatto che, in una certa misura, giustifica la scelta di cercare di deprescrivere questa classe di farmaci, a volte mantenuti in terapia, dopo una iniziale prescrizione, forse più per abitudine che per reale necessità e in considerazione di una tossicità ritenuta sempre modesta. Come già riportato, il questionario GIS è stato riproposto solo ai 17 pazienti in cui c'è stata deprescrizione dei PPI secondo lo schema della flow chart. Questa valutazione limitata è dovuta al fatto che le esigenze del Reparto e la notevole mole di lavoro ha reso impraticabile per i clinici dedicarvi il tempo necessario, infatti, benché il questionario preveda l'autocompilazione, molti pazienti, la cui età media è assai elevata, chiedevano supporto o tendevano a rimandare la compilazione, rendendo la gestione veramente difficoltosa.

I dati essenziali dei 17 pazienti con il valore dei due GIS a confronto è riportato in Tabella 8, tuttavia pare utile commentare i dati riportati.

La prima considerazione è che la deprescrizione è avvenuta più spesso in soggetti di sesso femminile ciò può essere legato ad una maggiore attenzione

prestata dai medici del reparto donne al progetto, ma anche a una più attenta gestione dei sintomi lamentati. Infatti tutti i clinici erano informati che generalmente gli effetti avversi dei farmaci si manifestano più spesso nei soggetti di sesso femminile e potrebbe inoltre aver intensificato l'attenzione dimostrata verso le pazienti l'informazione che l'assunzione di PPI riduce l'assorbimento intestinale di calcio aumentando il rischio di osteoporosi e fratture nelle donne in età avanzata.

La seconda considerazione è che la deprescrizione ha riguardato più spesso i PPI già presenti in terapia al momento del ricovero, infatti in 10/17 casi il PPI deprescritto era stato introdotto in terapia in precedenza. In ben 6 casi di questi 10 la prescrizione è stata considerata impropria. Nella maggior parte dei casi la prescrizione impropria è stata ricondotta ad un trattamento con anticoagulanti che tuttavia, non hanno potenzialità di danno alla mucosa: in 3 casi si trattava di nuovi anticoagulanti ad azione diretta e in 1 caso di warfarin. Ancora più corretta l'eliminazione del PPI negli altri 2 casi, in quanto in un caso la paziente non assumeva alcun farmaco con potenzialità irritanti o lesive sulla mucosa e nell'altro addirittura la paziente, di 93 anni, era in trattamento con calcitriolo, che fa supporre una condizione di ipocalcemia, certamente peggiorata dall'assunzione di un PPI che riduce l'assorbimento del calcio contenuto nella dieta.

Nei restanti 4 casi di deprescrizione di un PPI già presente in terapia si è trattato di pazienti che, oltre all'assenza di motivazioni al mantenimento della prescrizione, non manifestavano sintomi; come confermato dai valori del GIS compilato al momento del ricovero che variava da 0 a 1 e si è mantenuto su tali valori anche alla nuova valutazione post-deprescrizione.

Un po' diversi i casi dei 7 pazienti nei quali il PPI era stato prescritto al ricovero ed è stato deprescritto prima della dimissione, infatti solo in un caso si era trattato di prescrizione impropria legata alla presenza di un anticoagulante ad azione diretta in terapia.

Considerando i pazienti nell'ordine alfabetico nel quale sono riportati in Tabella 8, la paziente B.S., ricoverata per riacutizzazione di BPCO, era stata trattata durante il ricovero con fluticasone ad alte dosi; per questo, anche in considerazione dell'età avanzata, era stato prescritto il PPI in totale assenza di sintomi gastrici, come confermato dal valore di 0 del GIS al ricovero. Avendo progressivamente ridotto le dosi del cortisonico già nel corso del periodo in Ospedale e non essendoci specifica indicazione alla prescrizione della protezione gastrica in presenza di cortisonico, per di più inalatorio con scarso se non nullo effetto sistemico, essa è stata sospesa alla dimissione e il valore del GIS si è mantenuto negativo.

Simile problematica per la paziente L.N.A. trattata nel corso del ricovero con alte dosi di prednisone, nella quale poi è stata accertata un'infezione da *Clostridium difficile*, poi trattata con vancomicina orale, che probabilmente giustificava i rilevanti problemi gastrici lamentati dalla paziente al ricovero (GIS = 3); il ricovero di questa paziente si è protratto per quasi un mese, durante il quale la sua situazione gastro-enterica è progressivamente migliorata, così come confermata dal valore del GIS (pari a 1) ed è stata considerata possibile la deprescrizione del PPI alla dimissione.

Per la paziente D.S. evidentemente il PPI è stato prescritto durante il ricovero in relazione alla prescrizione contemporanea di edoxaban, ma l'imprecisione è stata corretta deprescrivendo il PPI alla dimissione.

Per i pazienti G.G. e P.B. invece la prescrizione del PPI si può forse considerare una specie di riflesso condizionato legato a pazienti di una certa età trattati con parecchi farmaci; una rivalutazione durante il ricovero e il valore basso del GIS al ricovero ha portato alla deprescrizione in dimissione.

Il caso della paziente T.M. rappresenta invece un caso di buona strategia terapeutica, la paziente è infatti stata ricoverata perché anemica; nel sospetto che l'anemia potesse anche essere causata da una gastropatia da FANS, il PPI è stato prescritto in presenza di minimi segni di disturbo gastrico (GIS = 1) al ricovero.

Poiché l'anemia è risultata poi non legata all'assunzione di FANS, il PPI è stato sospeso alla dimissione.

L'ultima paziente Z.S., fra le più giovani inserite nello studio, al ricovero lamentava gravi disturbi gastrici, peraltro non confermati dal valore di GIS(= 1) e mostrava diarrea e sintomi di ansia e depressione (era infatti in trattamento con sertralina). La paziente durante il ricovero è stata sottoposta a trattamento di "disinfezione intestinale" con rifaximina che, stabilizzando la condizione intestinale, ha prima attenuato e poi annullato i sintomi gastrici, consentendo la deprecrizione del PPI inserito al ricovero.

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti con de-prescrizione del PPI secondo flow chart.

Iniziali	Età	Sesso	PPI	Valore GIS iniziale	Motivo de-prescrizione
A.A.A.	82	F	presente	0	No sintomi
B.S.	87	F	<i>prescritto</i>	0	No sintomi (fluticasone)
B.C.	86	F	presente	0	Prescrizione impropria (apixaban)
C.S.	80	M	presente	3	Politerapia >5 e prescrizione impropria (edoxaban)
C.M.	73	F	presente	1	Prescrizione impropria (edoxaban)
D.S.	74	F	<i>prescritto</i>	0	Prescrizione impropria (edoxaban)
F.D.	84	F	presente	1	Prescrizione impropria (warfarin)
G.G.	77	F	<i>prescritto</i>	1	Politerapia, nessun sintomo
L.N.A.	82	F	<i>prescritto</i>	3	Non più sintomi
L.M.E.	43	F	presente	1	No sintomi
M.P.	71	M	presente	1	No sintomi
N.G.C.	73	M	presente	0	No sintomi
P.B.	92	F	<i>prescritto</i>	0	Politerapia, nessun sintomo
P.P.	75	F	presente	1	Prescrizione impropria (nessun farmaco a rischio)
S.T.	93	F	presente	1	Politerapia, prescrizione impropria (ipocalcemia)
T.M.	71	F	<i>prescritto</i>	1	Anemia in accertamento
Z.S.	49	F	<i>prescritto</i>	1	Non più sintomi

4.DISCUSSIONE FINALE

4.1. Analisi dei Risultati

La prima considerazione che può essere fatta sull'analisi globale dei dati è che sostanzialmente la deprescrizione dei PPI, condotta con un certo criterio e sulla falsariga di una strategia ben individuata, non ha in generale comportato rilevanti problemi ai pazienti che, almeno nel periodo di ricovero e con l'eccezione di pochissimi casi, ai quali poi accenneremo, non ha comportato la rapida re-immissione in terapia del PPI deprescritto.

In ogni caso ci pare che le osservazioni effettuabili in questa fase preliminare della nostra indagine siano sostanzialmente riconducibili a tre ambiti:

- L'incidenza delle politerapie in pazienti di età medio-alta ricoverati in un reparto di medicina interna affetti da vari tipi di patologie;
- La valutazione dell'aderenza al progetto di studio da parte dei medici del reparto e, di conseguenza, la validità della flow chart proposta;
- L'insistita prescrizione dei PPI, anche in presenza di situazioni in cui il loro uso non sembrerebbe necessario come nel caso della somministrazione di anticoagulanti orali o cortisonici.

Per ciascuno di questi ambiti cercheremo di trarre alcune considerazioni.

Poiché la finalità della deprescrizione è di limitare il ricorso alla politerapia, la quale espone i pazienti a possibili effetti avversi e interazioni farmacologiche, la prima considerazione che, a nostro avviso, si può trarre da questi dati è che la politerapia risulta essere un problema estremamente attuale anche nei reparti della medicina interna genovese.

Infatti, su questo campione di 98 pazienti ricoverati ben 78 risultavano essere in terapia con più di 5 farmaci al giorno.

Pur non volendo entrare in eccessivi dettagli su queste politerapie, possiamo sottolineare che generalmente i pazienti che ricevevano più di 10 farmaci al giorno erano pazienti diabetici o pazienti in trattamento con farmaci attivi sul SNC.

Nel primo caso le politerapie potevano essere in parte giustificate dall'età relativamente avanzata dei pazienti e dalle complicanze cardiovascolari, così che i soggetti risultavano in trattamento con 3-4 farmaci dell'ambito cardiovascolare e in genere almeno 2 antidiabetici orali. Su questa base l'aggiunta anche di un solo farmaco per una patologia intercorrente portava al raggiungimento di un numero di farmaci da assumere giornalmente estremamente elevato, con rischio consistente di interazioni.

E' abbastanza comprensibile come in questa situazione, anche un modesto effetto inibitorio su alcuni enzimi metabolizzanti quale quello indotto da alcuni PPI, possa favorire la comparsa di effetti imprevedibili e pertanto la loro deprescrizione possa costituire un vantaggio praticamente certo.

Per quanto invece riguarda i pazienti in trattamento con farmaci del SNC, questi riguardavano prevalentemente sintomi psichiatrici e ciò che colpisce nelle prescrizioni è l'ampio numero di farmaci prescritti, per lo più a dosaggi inferiori a quelli terapeutici o comunque molto bassi. Sfugge ad esempio la motivazione per cui un paziente trattato con lorazepam, una benzodiazepina a emivita intermedia, debba contemporaneamente ricevere anche alprazolam, duloxetine e levetiracetam, tutti ad un dosaggio non pieno. Anche immaginando il trattamento di un dolore di tipo neuropatico, come suggerito dalla prescrizione della duloxetine associata a levetiracetam, non si comprende perché non limitare la prescrizione della benzodiazepina, eventualmente prescritta per favorire il sonno, ad un solo composto.

Ancora più incomprensibile la prescrizione, realmente riscontrata, di venlafaxina, prescritta insieme a mirtazapina, promazina, quetiapina e flurazepam; anche immaginando un disturbo schizofrenico, probabilmente l'uso

a dosaggio pieno di un numero inferiore di antipsicotici assicurerebbe una maggiore aderenza alla terapia e certamente un minor rischio di interazioni.

Si sono riportati questi esempi, come detto desunti dai dati raccolti sui pazienti partecipanti allo studio, solo per far intendere che in situazioni come queste una rivalutazione completa di tutte le terapie, ovviamente condotta con l'aiuto dei singoli specialisti, potrebbe portare ad una migliore gestione dei pazienti.

Per quanto riguarda, invece, l'accoglimento della proposta di deprescrizione da parte dei Medici del Reparto, a noi pare di poter concludere che esso è stato buono, infatti, come riportato, in ben il 69,4% dei casi, il PPI è stato prescritto-deprescritto-mantenuto o scalato nel dosaggio secondo quanto suggerito nella flow chart da noi proposta.

Un esame dei 30 casi in cui i medici si sono discostati da quanto previsto dalla flow-chart ha dimostrato che assai spesso il motivo è stato attribuito alla necessità di prescrivere un cortisonico ad alte dosi per una patologia acuta (il più delle volte una riacutizzazione di BPCO) o, più raramente, la prescrizione di un anticoagulante orale.

In relazione a questa relativamente buona applicazione della flow chart, ci pare di poter osservare che essa è stata generalmente accettata con sufficiente favore dai Medici in quanto riusciva a considerare tutte le possibili motivazioni per le quali il PPI era stato prescritto e le possibili indicazioni alla deprescrizione; d'altra parte alcuni Medici partecipanti hanno affermato che la possibilità di poter rivalutare il paziente, in quanto ricoverato, nei giorni successivi alla sospensione era un fattore di tranquillità per loro.

In sintesi, forse, pur avendo ben presente il problema della politerapia, si può ritenere che comunque la sospensione di un farmaco causi sempre un certo timore, probabilmente da attribuire anche al fatto che molti pazienti non sono del tutto collaborativi e ricostruire la loro storia clinica con le motivazioni della iniziale prescrizione spesso è veramente arduo. Si può affermare quindi che la domanda più difficile della flow chart a cui trovare risposta è risultata la prima.

Come accennato nei Risultati in due casi la deprescrizione del PPI secondo flow chart ha poi costretto ad una rapida re-immissione del farmaco, ciò è accaduto in due pazienti uno di sesso femminile ed uno di sesso maschile. In entrambi i casi il PPI era stato prescritto prima del ricovero e, secondo flow chart, è stato deprecritto, ma, nel primo caso, la paziente ha immediatamente iniziato a riferire dolori gastrici, nonostante fosse stata mantenuta la protezione con sucralfato e, in considerazione della sua storia clinica e delle ripetute lamentele, così come del resto previsto dalla flow chart, si è ritenuto opportuno ripristinare il trattamento con PPI. Nel secondo caso invece il paziente ha richiesto, durante il ricovero, il ricorso ad alte dosi di cortisone e, anche in questo caso, in relazione alla sua precedente storia clinica, per sicurezza, si è ritenuto opportuno ripristinare la protezione gastrica con PPI.

Ci pare quindi ora utile trattare brevemente il problema della gastroprotezione con PPI in caso di prescrizione contemporanea di anticoagulanti orali o cortisone.

La maggior parte dei Medici ha compreso che, sia il warfarin che gli anticoagulanti orali non provocano danni diretti alla mucosa del tratto gastrointestinale, tuttavia ogni Medico ha al contrario ben presente che l'incidenza maggiore di sanguinamenti, nei pazienti trattati con anticoagulanti orali, è a livello gastroenterico. In questo senso la prescrizione di una profilassi di protezione gastrica può avere senso esclusivamente nei pazienti che abbiano già sofferto di un sanguinamento gastroenterico durante un trattamento anticoagulante, ma non c'è indicazione raccomandata all'uso in profilassi primaria, a meno che il paziente non assuma contemporaneamente FANS in modo stabile. Relativamente a questo problema pare peraltro corretto citare un lavoro²⁹ pubblicato nel 2018 che ha esaminato, retrospettivamente, il ruolo della co-somministrazione di PPI e anticoagulanti orali su una popolazione di soggetti americani abbastanza ampia (1.643.123 soggetti). Le conclusioni, pur non definitive, essendo ottenute da uno studio retrospettivo, sembrerebbero indicare

un modesto vantaggio indotto dal PPI sul rischio di sanguinamento gastroenterico. Tuttavia, il più importante risultato dello studio è in realtà l'aver posto l'accento sul ruolo delle caratteristiche intrinseche di ogni soggetto che possono favorire il sanguinamento, così come le caratteristiche dell'anticoagulante usato. In quanto il rischio di sanguinamento è ben maggiore con rivaroxaban rispetto agli altri anticoagulanti orali³⁰, ciò probabilmente in funzione della sua più prolungata emivita.

Questo avvalorava l'importanza della prima valutazione imposta dalla flow chart di deprescrizione circa le motivazioni dell'assunzione del PPI. Naturalmente nei pazienti con precedenti o con altre situazioni di rischio, la deprescrizione non deve essere attuata ed anzi la prescrizione del PPI a scopo profilattico deve essere considerata.

Considerazioni simili possono essere avanzate per il ricorso alla protezione gastrica con PPI in pazienti che vengono trattati con cortisonici. A questo riguardo negli ultimi 30 anni si sono accumulate evidenze che smentiscono il rischio gastrico in pazienti che assumono cortisonici anche per periodi protratti. Infatti sono stati pubblicati sull'argomento parecchi studi retrospettivi, ma in considerazione della minore attendibilità di questi, citeremo una metanalisi³¹ che conclude con chiarezza che la profilassi routinaria con PPI non è indicata. A conclusioni analoghe era giunta anche una valutazione ampia del rischio di indurre ulcere associato a vari farmaci ad azione antinfiammatoria³², compresi i cortisonici, pubblicata già nel 1976. Le conclusioni quindi, anche in questo caso, privilegiano la valutazione del quadro clinico generale del paziente e l'insieme dei possibili fattori di rischio presenti (quali ad esempio l'età molto avanzata, l'uso concomitante di altri farmaci ad azione gastro-lesiva e eventuali pregressi sanguinamenti gastroenterici).

Bisogna però sottolineare che, nel caso dei corticosteroidi vi è un altro fattore di rischio il cui contributo vada valutato nella co-prescrizione con i PPI e, cioè, l'immunosoppressione indotta dallo steroide. La quale andrebbe poi sommata al

rischio di aumento delle infezioni respiratorie associate all'uso dei PPI per il mancato "filtro" dell'acidità gastrica. Questi fattori dovrebbero essere quindi inseriti nella valutazione globale e la presenza di pregresse infezioni respiratorie dovrebbe scongiurare l'aggiunta del PPI alla terapia.

Allo stesso modo è necessario valutare il rischio aritmico dei singoli soggetti, che potrebbe essere potenziato da squilibri elettrolitici per ridotto assorbimento di ioni quali Calcio e Magnesio nei pazienti esposti ai PPI.

E' interessante a questo punto notare che, se si consultano le indicazioni delle varie Commissioni per i Prontuari Farmacologici Regionali che sono in genere facilmente rintracciabili, tutte generalmente sconsigliano più o meno fermamente la prescrizione dei PPI nei pazienti esposti a anticoagulanti orali o cortisonici. Purtroppo in molti casi questa ferma presa di posizione, che contrasta con una più attenta valutazione delle caratteristiche del paziente imposta al Medico prescrittore, è legata ad una finalità di puro risparmio economico. Può quindi essere interessante condurre anche una limitata valutazione relativa al risparmio economico associato alla deprescrizione dei farmaci e, in questo caso, dei PPI.

4.2. Ripercussioni di Natura Economica

Secondo il Rapporto Nazionale OsMed 2017 sull'utilizzo dei farmaci in Italia, gli inibitori di pompa protonica occupano i primi posti fra i trenta principi attivi per spesa convenzionata con il SSN. In particolare, le prescrizioni di pantoprazolo, che permane saldamente al primo posto della classifica rispetto al 2016, incidono sul bilancio statale per 277,9 milioni, di lansoprazolo (6° posto) per 180,4 milioni, di omeprazolo (8° posto) per 163,5 milioni e di esomeprazolo (10° posto) per 149,2 milioni di euro. Questi 4 PPI da soli gravano, perciò, per un totale di 771 milioni sulla spesa farmaceutica convenzionata nazionale totale, che è pari a 29,8 miliardi, per il 2,6%. I PPI generano per il cittadino una spesa per PPI pro capite di 13,15 euro; è quindi sulla spesa sul territorio relativa a questi farmaci che è necessario realmente agire.

Tuttavia, anche per saggiare la validità delle scelte in un ambito più circoscritto e facilmente controllabile, in questo primo tentativo si è cercato di verificare la possibilità di applicare strategie di deprescrizione in ambito ospedaliero. Qui i costi dei farmaci sono inferiori, perché la popolazione trattata è molto più circoscritta, infatti, sempre secondo la valutazione del rapporto OSMED, la spesa pro-capite ospedaliera per i PPI è pari a 0,20 Euro, in modesto decremento dai valori dell'anno precedente.

Nella popolazione ospedaliera, quindi, la deprescrizione assume un significato di maggior vantaggio sull'appropriatezza e sui rischi di effetti avversi e interazioni rispetto all'aspetto economico. E' però probabile che un'eventuale deprescrizione ospedaliera induca una progressiva riduzione dell'uso dei PPI anche sul territorio con ricadute più importanti sulla spesa.

I dati esposti precedentemente evidenziano come, dei 98 pazienti eleggibili allo studio transitati per l'Unità di Medicina Interna in un periodo di 3 mesi, il 17,3% sia stato deprescritto correttamente come suggerito dalla flow chart, se a questo aggiungessimo i 2 casi in cui il dosaggio è stato ridotto, si giunge ad un valore di riduzione o cessazione d'uso pari al 19,4%. Assimilando quindi ad un teorico

20% il numero di pazienti nei quali la deprescrizione potrebbe probabilmente essere attuata e, considerando che il numero medio di ricoveri annuali nel reparto è di 1420 pazienti con una durata media del ricovero di 14 giorni e, immaginando che il 100% dei pazienti siano trattati con PPI (dato che si avvicina al dato reale che è stato stimato, in fase preliminare dello Studio, essere circa il 98% dei ricoverati) si otterrebbe, con l'applicazione della flow chart condivisa, una riduzione del 20% delle prescrizioni ospedaliere di PPI. Questo comporterebbe l'eliminazione del trattamento con PPI in circa 284 pazienti/anno.

Se riferissimo questi dati alle DDD, cioè la Defined Daily Dose (l'unità di misura della prescrizione farmaceutica riconosciuta dall'OMS) che, dai dati OSMED, risulta pari a 3,9 DDD/1.000 pazienti in ambito ospedaliero, otterremmo che dalle 5,54 DDD ipotizzabili consumate da ogni singolo dei 1420 pazienti ricoverati annualmente nel Reparto, si scenderebbe a 4,43 DDD/pazienti/anno, riavvicinando il dato dei consumi di Reparto a quello OsMed. Riferendo questi dati poi, alla durata media di 14 giorni di ricovero annuo per paziente nel Reparto di Medicina Interna, ciò comporterebbe ad una riduzione da 77,56 a 62,02 DDD consumate da ogni singolo paziente nell'arco del suo intero ricovero.

Purtroppo al momento non sono ancora disponibili i dati relativi ai consumi di PPI del reparto elaborati dalla Farmacia ospedaliera del Galliera e pertanto non è possibile correlare il costo medio delle DDD alla riduzione dei consumi ottenibile con l'applicazione della flow chart, e certamente il vantaggio economico diventerebbe ben più consistente con l'applicazione della flow chart sul territorio, cioè sulla spesa dell'assistenza convenzionata, ma con queste considerazioni si voleva solo esplicitare meglio, con il ricorso ai numeri, anche i vantaggi economici che, con l'applicazione sistematica di una deprescrizione guidata, potrebbe essere possibile raggiungere.

5.RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

¹Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. *Polypharmacy in elderly patients*. Am J Ger Pharmacother 2007;5:345-51

²Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. *High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA)*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69:430-7

³Goodman & Gimman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12° Ed., McGraw-Hill Co., 2011

⁴Cao F, Chen C, Wang M, et al. *An updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection*. J Hosp Infect 2017. pii: S0195-6701:30461-9

⁵Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. *Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection*. Arch Intern Med 2010;170:784-90.

⁶Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, et al. *Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primarycare setting*. Pharmacotherapy 2014;34:570-81.

⁷O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. *Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial*. Am J Med. 2005;118:778-78115989913

⁸Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. *Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K(+)-ATPase, on bone resorption in humans.* *Calcif Tissue Int.*1993;53:21-258102318

⁹Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. *Longterm proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture.* *JAMA* 2006;296:24.

¹⁰Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. *Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* *Ren Fail* 2015;37:1237-41.

¹¹Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. *Proton pump inhibitor use and the risk of chronic Kidney disease.* *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46

¹²Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study.* *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–260.

¹³Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. *Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel.* *Am Heart J* 2009; 157:148.e1–5.

¹⁴Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. *Outcomes with Concurrent Use of Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors: A Cohort Study.* *Ann Intern Med.* 2010 Mar 16; 152(6); 337-45.

¹⁵Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. *Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency.* *JAMA.* 2013;310(22):2435-2442.

- ¹⁶Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. *The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production.* PLoS One. 2013;8(3):e58837.
- ¹⁷Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. *Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis.* JAMA Neurol. 2016;73(4):410-416.
- ¹⁸Constantin S Jianu, Ove J Lange, Trond Viset, et al. *Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor,* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 47:1, 64-67, DOI:10.3109/00365521.2011.627444
- ¹⁹Xie Y, Bowe B, Li T, et al. *Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans.* BMJ Open. 2017 Jul 4;7(6):e015735
- ²⁰Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, et al; REPOSI Investigators. *Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly.* Eur J Intern Med. 2011;22(2):205-210.
- ²¹Spinewine A, Schmader K E, Barber N, et al. *Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?* Lancet 2007; 370: 173–84
- ²²Kim J, Blackett JW, Jodorkovsky D. *Strategies for effective discontinuation of proton pump inhibitors.* Curr Gastroenterol Rep. 2018 May 16;20(6):27.

²³Avery AJ, Barber N, Ghaleb M, et al. *Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: The PRACtICE Study*. GMC Publication 1-5-2012. General Medical Council, London

²⁴Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, et al. *Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands*. *Drug Saf* 2011 Nov 1; 34(11):1089–1100.

²⁵Jones R, Coyne K, Wiklund I. *The gastro-oesophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1451-1459.

²⁶Pace S., Scarlata P., Casini V, et al. *Validation of Reflux Disease Questionnaire (RDQ) for an Italian population of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD)*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 187-190.

²⁷Vakil N., Van Zanten S.V, Kahrilas P., Dent. J., Jones R. and The Global Consensus Group. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1900-1920.

²⁸Farrel B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician.* 2017 May; 63(5): 354-364.

²⁹Ray VA, Chung CP, Murray KT et al. *Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding*. *JAMA* 2018; 320: 2221-2230.

³⁰Vinogradova Y, Coupland C, et al. *Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care*. BMJ 2018; Jul 4;362:k2505. doi:10.1136/bmj.k2505

³¹Dorlo TP, Jager NG, et al. *Concomitant use of proton pump inhibitor and systemic corticosteroids*. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013; 157:A5540.

³²Cooke AR. *Drugs and gastric damage*. Drugs 1976; 11:36-44.