



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

83

- 8 APR. 2015

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Approvazione del documento “*Linee di indirizzo regionale per l’impiego degli inibitori di pompa protonica*”.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Il presente provvedimento recepisce il documento sull’impiego degli inibitori di pompa protonica approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci del Veneto.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO il D.L. 6 luglio 2012, n. 95 “*Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario*” (convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012 n. 135), ed in particolare l’art. 15 che detta disposizioni per l’equilibrio del settore sanitario e il governo della spesa farmaceutica mediante razionalizzazione e riduzione del tetto di spesa farmaceutica;

VISTA la L. R. 29.06.2012, n. 23 “*Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016*”, che subordina il monitoraggio del governo dell’assistenza farmaceutica e della relativa spesa a precisi obiettivi ed indicatori di appropriatezza;

VISTA la DGR 18 giugno 2013, n. 952 “*Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell’appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i*” che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di “*redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici*” e “*attuare interventi finalizzati a migliorare l’appropriatezza e l’uso sicuro delle terapie farmacologiche*”, nonché al Direttore Generale Area Sanità e Sociale il compito di approvare le determinazioni assunte dalla CTRF;

VISTA la DGR n. 2525 del 23 dicembre 2014 “*Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende Ulss del Veneto, l’Azienda ospedaliera di Padova, l’Azienda ospedaliera Universitaria integrata di Verona e per l’Irccs “Istituto oncologico veneto” per l’anno 2015*”, che ha identificato nell’obiettivo C.8.1 uno specifico obiettivo relativo sia all’appropriatezza prescrittiva che all’aderenza alla terapia farmacologica;

RITENUTO opportuno redigere un documento di indirizzo regionale che richiami al corretto impiego degli inibitori di pompa protonica (IPP) atteso che i dati di prescrizione ed impiego rilevati a livello regionale non appaiono garantire l’appropriatezza prescrittiva e la razionalizzazione della relativa spesa;

PRESO ATTO del documento “*Linee di indirizzo regionale per l’impiego degli inibitori di pompa protonica*”, approvato dalla CTRF nella seduta del 18 dicembre 2014;

DECRETA

1. di approvare il documento di cui in premessa “*Linee di indirizzo regionale per l’impiego degli inibitori di pompa protonica*”, **Allegato A** al presente provvedimento;
2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
4. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Domenico Mantoan

**LINEE DI INDIRIZZO REGIONALE
PER L'IMPIEGO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA**

(Documento approvato nella seduta del 18 dicembre 2014 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013)

Premessa

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) sono principi attivi importanti che hanno modificato radicalmente l'approccio clinico alla patologia digestiva acido correlata e sono tra i farmaci maggiormente prescritti nel mondo occidentale.

La loro concedibilità in regime SSN è regolamentata dalle note AIFA, ma grazie alla loro efficacia sui sintomi e alla buona tollerabilità sono ampiamente utilizzati anche per indicazioni non registrate o per periodi di tempo molto lunghi.

In Italia il loro impiego ha avuto un costante incremento: si è passati da 21 DDD/1000 abitanti/die nel 2003 a 74 nel 2013. Sempre nel 2013, nella Regione Veneto, il 16% della popolazione ha avuto almeno una prescrizione di IPP nel corso dell'anno.

La prescrizione rilevata è superiore a quanto ipotizzabile in base alla frequenza delle condizioni cliniche per le quali gli IPP sono indicati, suggerendo ampie aree di non appropriatezza. Si stima che circa il 46,5% delle persone trattate in Italia con IPP non rientrino nei criteri previsti dalle note AIFA 1 e 48.

Inoltre, l'impiego protratto nel tempo ha fatto emergere una serie di potenziali rischi.

Questo documento ha come obiettivo fornire indicazioni per il corretto uso degli IPP, supportando il clinico all'atto della prescrizione, troppo spesso dettata da criteri prudenziali e derivata dall'assunto, non dimostrato, di una totale innocuità di questi farmaci.

Per quali indicazioni l'impiego degli IPP è a carico del SSN?

L'impiego degli IPP è a carico del SSN limitatamente a:

(Nota AIFA 1)

prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore

- a. in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- b. in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

pureché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- o storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- o concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- o età avanzata

(Nota AIFA 48)

ulcera duodenale o gastrica positive per *H.pylori*, per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ulcera duodenale o gastrica *H.pylori*-negativa (primo episodio), malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio): trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)

sindrome di Zollinger-Ellison, ulcera duodenale o gastrica *H.pylori*-negativa recidivante, malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante): durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno.



Nota AIFA 1

Il trattamento cronico con FANS può determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota AIFA.

Nei soggetti trattati con FANS gli IPP riducono significativamente il rischio di ulcere gastriche e duodenali visibili endoscopicamente, ma ci sono meno evidenze sulla loro efficacia nel prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione)¹⁻⁹.

Il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi)¹⁰. Escludendo i pazienti ad alto rischio emorragico, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata.

L'infezione da *H. pylori* ha un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento¹¹⁻¹². Nei pazienti che assumono ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* risulta equivalente all'IPP nel prevenire una recidiva del sanguinamento (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con IPP)¹³. Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi, l'eradicazione dell'infezione si pone come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un IPP. Non è tuttavia chiaro se l'eradicazione permetta di evitare la successiva prevenzione con l'IPP². Nei pazienti che assumono naprossene l'IPP risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con IPP)¹³.

Anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (≥ 60 anni) sono stati associati ad un maggior rischio di complicanze gravi del tratto digestivo superiore secondarie all'assunzione di FANS e/o ASA¹⁴. Pertanto tali condizioni devono essere attentamente valutate, ma non devono rappresentare di per sé fattori richiedenti l'uso indiscriminato di IPP, ad esempio in tutti gli anziani o in tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Infine l'uso di cortisonici da soli non rappresenta di per sé indicazione all'assunzione di IPP in quanto i cortisonici non determinano un danno mucosale tale da rappresentare un aumentato rischio di sanguinamento e/o ulcera per la popolazione generale o per gli anziani.

Nota AIFA 48

Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, soprattutto nei soggetti che hanno avuto un'emorragia da ulcera, per la prevenzione di risanguinamenti^{15,16}.

Non ci sono evidenze sull'efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa.

Se la MRGE è associata a infezione da *H. pylori*, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di IPP (es. omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die)¹⁷. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'*H. pylori* su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE¹⁸.

Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite e/o esofago di Barrett, i farmaci più efficaci sono gli IPP che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte¹⁹⁻²³.

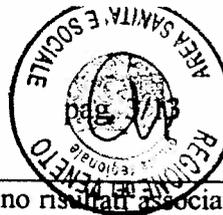
Quando gli anti-H2 devono essere utilizzati in sostituzione degli IPP?

L'unica indicazione per cui gli anti-H2 devono essere utilizzati in sostituzione agli IPP è nella profilassi dell'ulcera da stress in pazienti ad alto rischio ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI).

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: C

Nonostante gli IPP siano più potenti nell'inibire la secrezione acida e si siano dimostrati più efficaci in altri setting, le evidenze attualmente disponibili non permettono di sostenere una superiorità degli IPP rispetto



agli anti-H2 nella profilassi dell'ulcera da stress²⁴⁻²⁶. In aggiunta, gli IPP sono risultati associati a maggiori rischi o complicazioni nel lungo termine²⁷.

La profilassi dell'ulcera da stress è appropriata nei pazienti ricoverati in UTI con uno o più dei seguenti fattori di rischio²⁸:

- ventilazione meccanica > 48 ore
- coagulopatie
- ulcera o sanguinamento nel corso dell'ultimo anno
- Glasgow Coma Score \leq 10
- ustioni > 35% superficie corporea
- resezione epatica parziale
- trauma multiplo
- trapiantati nel periodo perioperatorio
- insufficienza epatica
- lesioni spinali
- pazienti con almeno 2 o più dei seguenti fattori di rischio:
 - sepsi
 - degenza in UTI > 1 settimana
 - sanguinamento gastrointestinale occulto \geq 6 giorni
 - terapia steroidea > 250 mg di idrocortisone o equivalente al giorno

In caso di risoluzione dei fattori di rischio, la profilassi va sospesa²⁹.

Il ricorso agli anti-H2 è da valutare anche in situazioni cliniche particolari, quali l'intolleranza o la comparsa di effetti collaterali da IPP che ne impediscono l'utilizzo, o la gravidanza, anche se una metanalisi su 1530 donne gravide esposte a terapia con IPP (principalmente omeprazolo) nel I trimestre non ha evidenziato un rischio teratogeno statisticamente significativo³⁰. Questo dato è confermato anche in uno studio su oltre 5000 neonati di madri che avevano assunto IPP (principalmente omeprazolo) durante la gravidanza³¹.

Quali degli usi frequenti degli IPP non sono basati su evidenze?

Non esiste alcuna evidenza per l'impiego degli IPP in:

- prevenzione primaria del danno gastrointestinale in soggetti in terapia con:
 - steroidi, se non associati a FANS (II B)
 - antitumorali (II C)
 - anticoagulanti orali (III C)
 - bifosfonati (I B)
- profilassi dell'ulcera da stress (I C)

Livello della prova: vedi singoli punti

Forza della raccomandazione: vedi singoli punti

L'efficacia degli IPP ha portato ad un loro over-utilizzo sia per pazienti ambulatoriali (mancata rivalutazione della necessità di continuare la terapia, uso insufficiente della modalità di trattamento on-demand e step-down), sia per pazienti ricoverati (profilassi inappropriata dell'ulcera da stress in unità non-intensiva e mancata interruzione della profilassi prima della dimissione).

Attualmente non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di IPP per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi o da anticoagulanti orali, se non in associazione con FANS³²⁻³³.

La somministrazione dei bisfosfonati orali è stata posta in relazione all'induzione di dispepsia ed esofagite. Questi effetti collaterali risultano minimizzati dalla corretta postura dopo l'assunzione del prodotto e vengono descritti con minore frequenza con i preparati orali per somministrazione settimanale.

La somministrazione di IPP è spesso effettuata a scopo preventivo in pazienti trattati con bisfosfonati, ma



non esistono documentazioni di una sua efficacia in queste condizioni³⁴⁻³⁵. L'innalzamento del pH gastrico indotto dagli IPP potrebbe inoltre interferire sfavorevolmente con l'assorbimento dei bisfosfonati che sono molecole acide da assumere a stomaco rigorosamente vuoto lontano dalla assunzione di antiacidi.

Il riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie contenenti 5-fluorouracile porta al frequente impiego di antisecretori³⁶. Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per IPP e anti-H2, non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti³⁷. Il dolore epigastrico e la piroisi solitamente regrediscono spontaneamente 2-3 settimane dalla somministrazione della chemioterapia.

La profilassi dell'ulcera da stress è appropriata esclusivamente nei pazienti ad alto rischio ricoverati in UTI²⁸. Per questa indicazione gli anti-H2 sono da preferire perché le evidenze attualmente disponibili non permettono di sostenere una superiorità degli IPP e perché questi ultimi sono risultati associati a maggiori rischi o complicazioni nel lungo termine²⁴⁻²⁷.

La profilassi dell'ulcera da stress nei pazienti ricoverati non in UTI non è raccomandata dal momento che i sanguinamenti gastrointestinali in ambito ospedaliero sono eventi rari e il numero di casi da trattare per prevenire un singolo evento non giustifica l'uso di routine di questi farmaci in pazienti non critici^{29, 38-39}.

Quali sono i potenziali rischi legati all'utilizzo a lungo termine degli IPP?

L'utilizzo degli IPP nel lungo termine è diventato comune, spesso senza una reale indicazione, ed è stato associato ad aumento di eventi cardiovascolari, di fratture e di infezioni. Per la maggior parte di queste associazioni, le evidenze in letteratura sono contrastanti e basate su studi osservazionali e case report per cui la valutazione richiede cautela e solo in rari casi sembrano esserci delle implicazioni cliniche⁴⁰.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

Rischio di eventi cardiovascolari

In uno studio osservazionale di coorte su 60.393 pazienti dimessi dopo il primo infarto miocardico, il rischio di un secondo evento era superiore nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati sia nel gruppo in cura con clopidogrel (15,7% vs 8,4%) sia nei pazienti che non assumevano l'antiaggregante (26,3% vs 18,6%)⁴¹. Nello stesso studio, una seconda analisi tra i pazienti non trattati con clopidogrel ma con dosi antiaggreganti di acido acetilsalicilico ha condotto a risultati analoghi, cioè ad un incremento di rischio legato all'assunzione di IPP⁴². In contrasto, revisioni di letteratura e metanalisi hanno evidenziato come non vi sia un rischio aumentato di un secondo evento cardiovascolare in soggetti che assumono IPP. Pertanto, l'utilizzo di terapia combinata clopidogrel-IPP in pazienti ad elevato di rischio di sanguinamento sembra essere sicura quando indicata, ma gli IPP dovrebbero essere sospesi se non clinicamente indicati⁴³⁻⁴⁵.

Rischio di frattura

L'associazione tra IPP e un aumentato rischio di frattura è suggerita da studi osservazionali che ne evidenziano in generale un lieve aumento nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati. I risultati dei vari studi non sono univoci a causa di verosimili diversità tra le popolazioni studiate, ma l'aumento di rischio risulta essere dose e durata dipendente⁴⁶.

Tre metanalisi di studi osservazionali (con criteri di selezione degli studi non omogenei) pubblicate nel 2011 hanno fornito risultati univoci, mostrando nei soggetti in cura con IPP un lieve aumento del rischio complessivo di fratture da fragilità (+29%-38%), di femore (+40%-50%) e vertebrali (+30%-70%) rispetto ai pazienti non trattati⁴⁷⁻⁴⁹. Nei soggetti in trattamento con anti-H2 non era osservabile un rischio aumentato di frattura.

Due ampi studi osservazionali di coorte, pubblicati nel 2012 hanno confermato l'incremento del rischio di fratture da fragilità, in particolare di femore in donne fumatrici (+50%)⁵⁰⁻⁵¹.

In contrasto, ulteriori studi hanno esaminato l'associazione IPP e rischio fratture, discriminando per fattori dipendenti potenzialmente influenzanti i risultati (i.e. consumo di alcool, artrite, diabete, demenza, uso di



ansiolitici, etc.), dimostrando l'assenza di un nesso di causalità IPP e fratture ossee, anche in chi ha assunto IPP ad alte dosi⁵²⁻⁵⁷.

Ciononostante l'EMA nel marzo del 2012, sulla base di studi epidemiologici e metanalisi di questi studi ha riportato che l'uso degli IPP, specialmente ad alte dosi e per prolungati periodi (>1 anno), può aumentare in modo modesto il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale principalmente nella popolazione anziana o con altri fattori di rischio correlati⁵⁸.

Rischio di infezioni

Nei soggetti trattati con IPP, studi osservazionali caso-controllo hanno evidenziato un rischio superiore di polmonite di origine sia ospedaliera che extra-ospedaliera, con un aumento relativo del 27% del rischio di polmonite nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati⁵⁹. In due studi è stata individuata anche una relazione tra dose assunta e rischio di infezione. Un incremento del rischio di polmonite è stato osservato anche nei pazienti in cura con anti-H2.

La modifica del pH gastrico è stata indicata come possibile legame patogenetico.

Il blocco protratto della secrezione acida mediante IPP può alterare anche gli equilibri quali-quantitativi della flora batterica intestinale.

In una recente revisione sistematica di studi osservazionali, l'assunzione protratta di IPP è risultata correlata ad un aumento del rischio di patologia intestinale da diversi agenti infettivi; il rischio di contrarre un'infezione acuta da salmonella e *Campylobacter jejuni* è risultata rispettivamente di 6 e 8 volte superiore rispetto ai non trattati⁶⁰. Inoltre, il trattamento cronico con IPP si associa a un rischio di oltre 3 volte superiore di recidiva della sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO) e dei sintomi a essa correlati dopo trattamento antibiotico⁶¹.

La diarrea da *Clostridium difficile* è la causa più frequente di infezione intestinale ospedaliera grave e la sua incidenza è triplicata negli ultimi 10 anni. In uno studio di coorte su 1187 pazienti trattati con antibiotici in ospedale, il 6,8% sviluppava diarrea da *Clostridium difficile*, con una mortalità del 20% e i pazienti che assumevano IPP presentavano un rischio di infezione di circa 3 volte superiore rispetto ai non trattati, con un rischio quadruplicato di recidiva dopo eradicazione dell'infezione⁶²⁻⁶⁴.

Questi riscontri, pur basati solo su dati osservazionali, suggeriscono prudenza nella somministrazione di IPP in occasione di trattamenti antibiotici e nei pazienti in procinto di recarsi in aree ad elevato rischio di diarrea, nei quali cioè il rischio assoluto di infezione è più elevato.

La gastroprotezione con IPP modifica l'effetto dei trattamenti associati?

Sono ipotizzabili numerose interazioni farmacologiche tra IPP ed altri farmaci dovute essenzialmente a modifica del pH gastrico e/o interferenza con sistemi enzimatici responsabili della metabolizzazione dei farmaci. Tuttavia è difficile fare una stima su quanto ciò possa influenzare l'azione terapeutica poiché i dati disponibili provengono da studi di piccole dimensioni, breve durata e soprattutto su volontari sani.

Ciononostante, la diversa potenzialità di interazione con terapie concomitanti va tenuta in considerazione nel prescrivere un IPP, soprattutto nei soggetti anziani sottoposti a politerapia o in soggetti trattati con farmaci con stretta finestra terapeutica.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: B

L'efficacia dei farmaci viene generalmente testata in condizioni di pH gastrico fisiologico. L'aumento del pH gastrico determinato dall'uso degli IPP può modificare l'assorbimento, l'attivazione e l'eliminazione dei farmaci e quindi la loro efficacia.

Negli ultimi 10 anni le evidenze presenti in letteratura hanno dimostrato come queste interazioni riguardino sia l'assorbimento di farmaci a rilascio pH-dipendente come mofetil micofenolato, sia il metabolismo mediato dal sistema del citocromo P450⁶⁵. Recentemente sono state riportate anche alterazioni della



farmacocinetica di alcuni inibitori delle proteasi (atazanavir, nelfinavir, raltegravir, elonavir e indinavir) e metotrexato.

Di importante rilevanza clinica è l'interazione, mediata dal citocromo CYP2C19, con farmaci antiaggreganti come clopidogrel, in particolare tra questo farmaco e omeprazolo o esomeprazolo. Non può essere esclusa, inoltre, un'interazione tra omeprazolo ed esomeprazolo e l'attività antiaggregante dell'aspirina; pertanto l'efficacia clinica dell'antiaggregazione va monitorata in caso di co-somministrazione con questi due IPP. L'interazione tra IPP e antiaggreganti non sembra essere tuttavia classe specifica, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo risultano essere associati ad una minor incidenza di interazioni, sia per la loro minore affinità per specifici enzimi CYP sia per la presenza di altri processi di eliminazione, tanto che l'FDA ha suggerito che nei pazienti in terapia con clopidogrel, la scelta dell'IPP vada limitata tra lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo⁶⁶. Tra tutti i PPI, solo il profilo d'interazione del pantoprazolo è stato ben caratterizzato.

Quando va preferita la terapia on-demand rispetto ad una terapia continuativa?

La terapia on-demand viene utilizzata nelle forme di malattia da reflusso lieve responsiva agli IPP; in questi casi alla comparsa dei sintomi il paziente assume l'IPP e cessa l'assunzione non appena i sintomi scompaiono per tornare a riprenderlo al bisogno. E' dimostrato che usando la terapia on-demand si risparmia fino ad un terzo di farmaco e questo permette di migliorare la compliance del paziente e ridurre la possibilità di reazioni avverse e di interazioni, oltre che di ridurre i costi.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

Un'attraente strategia terapeutica alternativa all'utilizzo cronico degli IPP è la somministrazione del farmaco in maniera intermittente o on-demand.

Per terapia "intermittente" si intende una terapia prescritta dal medico che prevede la somministrazione predeterminata di un breve ciclo (di solito 1 o 2 settimane) di IPP alla ricorrenza dei sintomi. La terapia "on-demand" invece è gestita dal paziente ed è definita come l'utilizzo di IPP quando e per quanto a lungo desidera il paziente.

Entrambi gli approcci sono cost-effective e consentono di controllare e ridurre la probabilità di riesacerbazione dei sintomi da secrezione acida⁶⁷⁻⁶⁸. Gli studi che hanno valutato il valore di questi due tipi di terapie hanno coinvolto pazienti con malattia da reflusso senza esofagite; tuttavia queste strategie possono essere prese in considerazione anche nei pazienti con esofagite di classe A o B secondo Los Angeles⁶⁹. Studi sia con strategia on-demand che intermittente verso placebo nel mantenimento della malattia da reflusso hanno dimostrato come in entrambi i casi sia ridotto il consumo di antiacidi, migliori la qualità di vita e si associno ad un più alto livello di soddisfazione⁷⁰⁻⁷³.

Al momento non esistono studi sulla frequenza e tipo di eventi avversi tra terapia continuativa e on-demand/intermittente.

Come va effettuata la sospensione del trattamento con IPP?

Non vi sono al momento indicazioni sulla modalità di sospensione di questi farmaci. La riduzione del dosaggio piuttosto che l'interruzione immediata viene suggerita come strategia più efficace.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B



Mentre da un punto di vista fisiopatologico è ben definito il meccanismo dell'effetto rebound con ipersecrezione acida gastrica alla sospensione degli IPP, gli effetti clinici sono meno chiari. E' stato ipotizzato che l'effetto rebound possa giustificare la difficoltà ad interrompere la terapia con IPP e, almeno in parte, l'aumento dell'uso prolungato di questi farmaci.

Una review recente ha analizzato gli studi presenti sull'argomento⁷⁴⁻⁷⁸. Due studi su volontari asintomatici hanno evidenziato come il 44% di essi riferisse sintomi acido-correlati nelle 4 settimane seguenti la sospensione degli IPP, principalmente pirosi e rigurgito di entità lieve-moderata. Tre studi su pazienti con malattia da reflusso non hanno, invece, evidenziato sintomi causati dal rebound della secrezione acida gastrica, anche se questi studi presentavano debolezze metodologiche.

Una review sistematica ha valutato diverse modalità di interruzione del trattamento con IPP, con stabilità della sintomatologia clinica nel 14-64% degli studi⁷⁹.

Quali sono i possibili criteri di scelta tra i vari IPP disponibili?

Non vi sono differenze significative di efficacia tra gli IPP nelle condizioni cliniche in cui è previsto il loro impiego in base alle note AIFA 1 e 48, pertanto la scelta dovrebbe privilegiare la molecola a costo più basso.

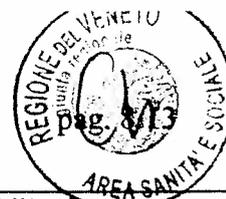
Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Evidenze derivanti da trial clinici controllati e randomizzati hanno mostrato che dosi equivalenti di IPP hanno efficacia clinica comparabile nelle patologie acido-correlate, inclusa la malattia da reflusso⁸⁰⁻⁸¹. Questo risulta particolarmente vero per le terapie di mantenimento a lungo termine, nelle quali il trattamento giornaliero mira a ridurre la secrezione acida gastrica per la maggior parte delle 24 ore, al fine di garantire la remissione nel lungo periodo.

I parametri che possono determinare la differenza sono riportati di seguito.

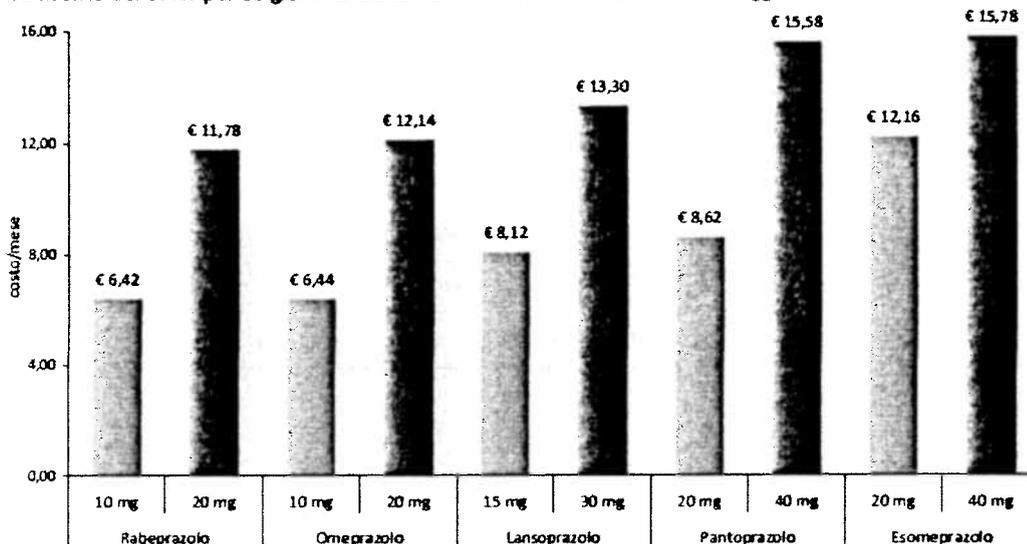
1. Velocità di azione/via di somministrazione: tra le forme orali, rabeprazolo inibisce la pompa protonica più rapidamente di omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo; non vi sono dati di confronti con esomeprazolo. La somministrazione orale è sostanzialmente equivalente a quella parenterale in termini di biodisponibilità e non vi sono indicazioni a somministrare il farmaco per via parenterale se il paziente è in grado di assumerlo per os. Si deve ricorrere agli IPP iniettabili soltanto se la somministrazione orale non è possibile (pazienti gravemente compromessi, in nutrizione parenterale, emorragie digestive...). Per pazienti con difficoltà alla deglutizione esistono forme orodispersibili (lansoprazolo, esomeprazolo).
2. Profilo di interazioni farmacologiche: i singoli IPP presentano differenti potenzialità di interazione farmacologica. Gli studi finora condotti indicano per omeprazolo una notevole potenzialità di interazione legata alla maggiore affinità di questa molecola per i citocromi 2C19 e 3A4. Pantoprazolo ha mostrato un potenziale d'interazione farmacologica molto basso rispetto agli altri farmaci della sua classe: non determina nessuna significativa interazione quando impiegato in combinazione con antiacidi, FANS, farmaci cardiovascolari, farmaci ad azione sul SNC, immunosoppressori, farmaci endocrinologici e del metabolismo. Omeprazolo ed esomeprazolo appaiono in grado di interagire con clopidogrel riducendone la biodisponibilità, mentre lansoprazolo, rabeprazolo e, soprattutto, pantoprazolo sodico, per la loro bassa affinità nei confronti degli isoenzimi CYP specifici o per il coinvolgimento di processi di eliminazione aggiuntivi, presentano tassi di interazione farmacologica molto più bassi⁸⁵. Le differenze di potenziale di interazione farmacologica rappresentano determinanti molto importanti nella scelta di un IPP; questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti anziani, quasi costantemente soggetti a politerapia, o nei pazienti che assumono farmaci caratterizzati da una stretta finestra terapeutica. Pantoprazolo, con il suo basso profilo di rischio di interazioni farmacologiche, ampiamente documentato in letteratura, potrebbe rappresentare il farmaco di scelta in tali categorie di pazienti.



3. Costi: nonostante gli IPP siano tutti scaduti di brevetto e quindi disponibili ad un prezzo notevolmente inferiore rispetto al passato, le differenze di costo tra le singole molecole rimangono notevoli (grafico 1: aggiornamento ottobre 2014).

Grafico 1

Confronto del costo per 28 giorni di trattamento con IPP a basso ed alto dosaggio



Indicatori

1. Percentuale di pazienti in trattamento con IPP sul totale della popolazione: < 13%
2. Percentuale di pazienti in trattamento con IPP senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 sul totale dei pazienti in trattamento con IPP: < 20%
3. n. DDD di IPP consumate in ospedale sul totale dei soggetti dimessi: < 6

Metodologia di calcolo

Per l'analisi sono considerati i soggetti con età ≥ 18 anni.

Sono considerati i seguenti farmaci inibitori della pompa protonica (codice ATC: A02BC). Tali farmaci sono classificati in farmaci rimborsati in Nota 1: esomeprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01) e pantoprazolo (ATC A02BC02) e farmaci rimborsati in Nota 48: esomeprazolo (ATC A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC A02BC01), pantoprazolo (ATC A02BC02), rabeprazolo (ATC A02BC04).

Indicatore 1:

numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di IPP in Nota 1 o Nota 48

denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni



Indicatore 2:

numeratore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di IPP senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48

denominatore = soggetti con età ≥ 18 anni con la prescrizione di almeno una confezione di IPP in Nota 1 o Nota 48

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1, è considerata la presenza di almeno una delle seguenti condizioni nei 12 mesi precedenti la data della prima prescrizione per farmaci inibitori della pompa protonica nell'anno di riferimento (data indice):

- trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei: almeno 3 prescrizioni di farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei (codice ATC M01A);
- terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi: almeno 3 prescrizioni di acido acetilsalicilico (codice ATC: B01AC06);

ed almeno una delle seguenti condizioni di rischio:

- emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante: almeno un ricovero con diagnosi di varici esofagee con sanguinamento (codice ICD-9: 456.0); emorragia del retto e dell'ano (codice ICD-9: 569.3); ematemesi (codice ICD-9: 578.0); emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata (codice ICD-9: 578.9); ulcera gastrica e duodenale (codici ICD-9: 531-534) nei 12 mesi precedenti la data indice;
- terapia concomitante con anticoagulanti: almeno una prescrizione di aggreganti eparinici, esclusa l'eparina (codice ATC: B01A) e/o corticosteroidi sistemici (codice ATC: H02) nei 2 mesi precedenti o successivi la data indice;
- età avanzata: pazienti con età >65 anni.

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 48, è considerata la presenza della seguente condizione:

- durata del trattamento di almeno 4 settimane consecutive.

La copertura terapeutica è calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci inibitori della pompa protonica nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione).

Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura.

Indicatore 3:

numeratore = n. DDD di IPP trasmesse nel flusso FAROSP

denominatore = n. di soggetti dimessi

Bibliografia

1. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15(Suppl 3): S5.
2. Rostom A et al. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 481-496.
3. ACCF/ACG/AHA. Expert Consensus Document: Antiplatelets, NSAIDs, and GI Risk. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
4. Rostom A et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *CochraneDatabase Syst Rev*



- 2002, 4: CD002296.
5. Graham DY et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
 6. Cullen D et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
 7. Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
 8. Yeomans ND et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.
 9. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
 10. Derry S et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
 11. Huang JQ et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
 12. Papatheodoridis GV et al. Effects of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 130-42.
 13. Chan FKL et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
 14. Neena SA et al. Risk of Lower and Upper Gastrointestinal Bleeding, Transfusions, and Hospitalizations With Complex Antithrombotic Therapy in Elderly Patients. *Circulation* 2013; 128:1869-77.
 15. De Boer WA et al. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2000; 320: 31-4.
 16. Peterson WL et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1285-91.
 17. Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 107-12.
 18. Moss SF et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 6-12.
 19. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, Issue 3, ed. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.
 20. Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1095-100.
 21. Moayyedi P et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
 22. Lundell L et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 11: 319-26.
 23. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-91.
 24. Lin PC et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1197-205.
 25. Barkun AN et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 507-20.
 26. Alhazzani W et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705.
 27. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 443-54.
 28. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 347-



- 79.
29. Anderson ME. Stress Ulcer Prophylaxis in Hospitalized Patients. *Hosp Med Clin* 2013; 2: 32-44.
 30. Gill SK et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-5.
 31. Pasternak B et al. Use of proton pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *NEJM* 2010; 363: 2114-23.
 32. Conn HO et al. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619-32.
 33. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1274-83.
 34. Lanza FL. Gastrointestinal adverse effects of bisphosphonates: etiology, incidence and prevention. *Treat Endocrinol*. 2002; 1: 37-43.
 35. Wells GA et al. Alendronate for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1: CD001155.
 36. Peterson DE et al. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 35-44
 37. Sartori S et al. Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine Versus Placebo in the Prevention of Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Injury. *J Clin Oncol* 2000; 18: 463-7.
 38. Qadeer MA et al. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med* 2006; 1: 13-20.
 39. Herzig SJ et al. Acid-suppressive medication use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2011; 171: 991-7.
 40. Reimer C. Safety of long- term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 443-54.
 41. Charlot M et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-86.
 42. Charlot M et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690.doi:10.1136/bmj.d2690.
 43. Bhatt DL et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
 44. O'Donoghue MI et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of Clopidogrel and Prasugrel with or without PPI: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
 45. Gerson L. Proton Pump Inhibitors and Potential Interactions with Clopidogrel: An Update. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 329.
 46. Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
 47. 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.
 48. Kwok CS et al. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-76.
 49. 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.
 50. Fraser LA et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2012.
 51. 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: e372. doi: 0.1136/bmj.e372.
 52. Targownik LE et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896-904.
 53. Gray SL et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765-71.
 54. Kaye JA et al. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951-9.
 55. Corley DA et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip



- fractures among atrisk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93–101.
56. 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.
 57. 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.
 58. CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. March 2012 – Issue number: 1203
 59. Chun-Sick Eom et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310-9.
 60. Bavishi C et al. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-81.
 61. Lauritano EC et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2031-5.
 62. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554–80.
 64. Dial S et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33-8.
 65. Linsky A et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium difficile. *Infection Arch Int Med* 2010; 170: 772-8.
 66. Wedemeyer RS et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-11.
 67. FDA: informazioni prescrittive del clopidogrel, revisione del dicembre 2013; <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225843.htm>
 68. Hershcovici T et al. Nonerosive reflux disease (NERD)—an update. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 8-21.
 69. Juul-Hansen P et al. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398-405.
 70. Pace F et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 195-204.
 71. Bytzer P et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 181-8.
 72. Juul-Hansen P et al. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2blocker vs. proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 207-12.
 73. Wiklund et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 19–27.
 74. Fass R et al. Clinical trial: maintenance intermittent therapy with rabeprazole 20 mg in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease—a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 950-60.
 75. Lødrup AB et al. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 515-22.
 76. Reimer C et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80-7
 77. Hunfeld NG et al. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 39-46.
 78. Howden CW et al. Editorial: just how “difficult” is it to withdraw PPI treatment? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1538–40.
 79. Juul-Hansen P et al. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398–405.



80. Haastrup P et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors—a systematic review. *Fam Pract* 2014. pii: cmu050. [Epub ahead of print]
81. Langman MJ. Which PPI? *Gut* 2001; 49: 309-10.
82. Kirchheiner J et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 19–31.

Al documento hanno dato il proprio consenso le seguenti Società Scientifiche:

AIGO – Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri

SIED – Società Italiana di Endoscopia Digestiva

SIGE – Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva