# Una nuova Nota, un vecchio problema

**Data** 09 novembre 2026
**Categoria** gastroenterologia

La nuova Nota AIFA N01 sugli inibitori di pompa protonica (PPI), che ha sostituito le precedenti Note 1 e 48, introduce importanti modifiche alle condizioni di rimborsabilità di questi farmaci.
L'obiettivo dichiarato è razionalizzare l'impiego dei PPI, limitando soprattutto le prescrizioni croniche non strettamente necessarie e individuando con maggiore precisione le categorie di pazienti nelle quali la gastroprotezione è ritenuta appropriata.
Si tratta di un obiettivo condivisibile. L'impiego prolungato dei PPI è molto diffuso e non sempre sostenuto da un'indicazione clinica. La rivalutazione periodica delle prescrizioni e la sospensione dei trattamenti non più necessari rappresentano quindi un'esigenza concreta.
Tuttavia, la nuova Nota solleva una questione che merita una riflessione più approfondita: fino a che punto una decisione sulla rimborsabilità può essere interpretata come una decisione sull'utilità clinica di un trattamento?

**Il caso di Armando**

Immaginiamo un caso piuttosto comune nella pratica clinica. Armando ha 68 anni, è stato sottoposto ad angioplastica coronarica (PCI) tre anni fa, assume ASA a basse dosi in monoterapia. Non presenta precedenti di ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale, non assume altri farmaci gastrolesivi e non ha le altre condizioni di rischio previste dalla Nota N01. Proprio per questo motivo, pur avendo ricevuto per anni la gastroprotezione a carico del SSN in base alla normativa precedente, non rientra più nei criteri di rimborsabilità attualmente previsti.
Un giorno il medico lo informa che l'inibitore di pompa non è più rimborsato. Il paziente rimane perplesso e pone una domanda apparentemente semplice:

«Fino a quattro mesi fa il gastroprotettore me lo passava il Servizio Sanitario Nazionale. Adesso non me lo passa più. Ma allora è diventato inutile se non pericoloso? Oppure prima lo prendevo inutilmente? Se invece mi serve ancora, perché devo pagarlo?».

È difficile contestare la logica del ragionamento. Dal punto di vista del cittadino, infatti, il cambiamento della rimborsabilità sembra necessariamente implicare un cambiamento nella valutazione dell'utilità del farmaco. Ma è proprio questa sovrapposizione che occorre evitare: la rimborsabilità e l'indicazione clinica sono due questioni distinte. La prima stabilisce quando il SSN sostiene economicamente un trattamento; la seconda riguarda il beneficio atteso per il singolo paziente. La nuova Nota non dimostra che il PPI sia diventato meno efficace o più pericoloso. Modifica i criteri con cui il SSN ne riconosce la rimborsabilità.

**Che cosa cambia concretamente con la Nota N01?**

La nuova Nota prevede la rimborsabilità dei PPI in presenza dei criteri di rischio stabiliti, per pazienti in trattamento cronico con FANS, anticoagulanti, doppia antiaggregazione o corticosteroidi sistemici. Per queste categorie vengono considerati l'età pari o superiore a 65 anni e le condizioni di comorbilità rilevanti previste dalla Nota. La rimborsabilità inoltre è prevista nei pazienti con precedenti di ulcera peptica o sanguinamento da ulcera, in trattamento con farmaci potenzialmente gastrolesivi, compreso l'ASA.
Un aspetto particolarmente importante riguarda i pazienti in trattamento con ASA a basse dosi in monoterapia: la Nota non prevede la rimborsabilità, indipendentemente dall'età, se non sono presenti le condizioni sopra descritte.

Va precisato che la mancata rimborsabilità non equivale a un divieto di prescrizione né esclude la possibilità che il medico ritenga clinicamente opportuno continuare il trattamento.
È importante sottolineare che la nuova Nota non nasce dall'idea che i PPI siano inefficaci o che la gastroprotezione sia inutile nei pazienti che assumono ASA. Più verosimilmente, il razionale della revisione consiste nella valutazione che, nei soggetti in monoterapia con ASA e senza ulteriori fattori di rischio, il beneficio assoluto atteso sia relativamente contenuto e non giustifichi necessariamente una rimborsabilità generalizzata a carico del SSN. Si tratta quindi di una valutazione che coinvolge non soltanto aspetti clinici ma anche considerazioni di sanità pubblica e di allocazione delle risorse.
L'ASA a basse dosi aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale, anche in monoterapia.
Tuttavia, il rischio assoluto non è uguale per tutti. Dipende dall'età, dalla storia clinica, dalla presenza di precedenti lesioni o sanguinamenti, dalle comorbilità e dalle terapie concomitanti.
Un paziente di 68 anni senza precedenti gastrointestinali e senza altri fattori predisponenti non presenta necessariamente lo stesso rischio di un paziente della stessa età con una storia di ulcera o con importanti patologie concomitanti.

Ma il PPI al nostro paziente serve oppure no? Non possiamo rispondere semplicemente "sì" o "no" senza prima affrontare alcuni aspetti complessi che possono rendere difficile la comunicazione al paziente stesso.

**L'efficacia della gastroprotezione**

I PPI riducono il rischio di ulcera e di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore associato ai farmaci antiaggreganti. Ma conoscere l'efficacia relativa di un trattamento non basta per stabilire quanto sia utile in un determinato paziente. Occorre conoscere anche il rischio assoluto di partenza. Una riduzione relativa importante può tradursi in un beneficio assoluto considerevole in un paziente ad alto rischio, ma in un beneficio molto più contenuto in un paziente a basso rischio. È quindi fondamentale distinguere la riduzione relativa del rischio dalla riduzione assoluta, che è quella che permette di comprendere quanti eventi vengono effettivamente evitati.

**I possibili effetti indesiderati dei PPI**

Gli IPP sono generalmente farmaci ben tollerati e il loro profilo di sicurezza è nel complesso favorevole. Alcuni eventi avversi sono ben documentati, sebbene poco frequenti, come l'ipomagnesiemia, la carenza di vitamina B12 in corso di trattamenti prolungati, la nefrite interstiziale acuta e l'aumento del rischio di infezione da Clostridioides difficile. Per altri possibili effetti, quali fratture osteoporotiche, insufficienza renale cronica, demenza o eventi cardiovascolari, sanguinamenti intestinali inferiori gran parte delle evidenze deriva da studi osservazionali e l'esistenza di un rapporto causale rimane controversa.

**Il medico di fronte a una decisione che non è binaria**

A questo punto emerge una difficoltà concreta per il medico. Il paziente chiede una risposta semplice: «Dottore, devo prendere il gastroprotettore oppure no?». Ma una risposta scientificamente corretta non può prescindere dalla valutazione del rischio individuale, dall'efficacia attesa della gastroprotezione in quella specifica condizione e dai possibili effetti indesiderati del trattamento. Non sempre, però, disponiamo di dati sufficientemente precisi per quantificare il beneficio assoluto nel singolo paziente. Il medico deve quindi spiegare una situazione caratterizzata da **incertezza**.
Non è un compito facile. Soprattutto perché il paziente tende legittimamente ad aspettarsi una raccomandazione precisa da chi possiede le competenze per formularla.

**Il ruolo dei valori e delle preferenze del paziente**

È proprio in queste situazioni che acquista particolare importanza la partecipazione del paziente alla decisione. Quando le evidenze non indicano una scelta nettamente superiore in ogni circostanza, le preferenze individuali possono assumere un ruolo determinante.
Nel nostro esempio, il medico potrebbe spiegare: «La nuova Nota AIFA non prevede più che il SSN rimborsi il gastroprotettore nella sua situazione. Questo non significa che il farmaco sia diventato inutile. Lei assume ASA, che comporta un rischio di sanguinamento gastrointestinale. Il suo rischio non sembra elevato quanto quello osservato nei pazienti molto anziani o con precedenti gastrointestinali, ma non è semplice definirlo con precisione e certamente non è nullo. Sappiamo che il gastroprotettore riduce questo rischio, anche se non è facile stabilire con precisione quanto sia grande il beneficio assoluto nel suo caso specifico. D'altra parte, anche il PPI, soprattutto se assunto per molti anni, può comportare alcuni effetti indesiderati, generalmente poco frequenti, che dobbiamo considerare. A questo punto abbiamo due possibilità ragionevoli: se preferisce evitare un farmaco aggiuntivo e accetta un rischio emorragico non elevato, ma non nullo, possiamo valutare la sospensione. Se invece preferisce ridurre ulteriormente anche questo rischio, pur sapendo che il beneficio assoluto potrebbe essere modesto, possiamo continuare la gastroprotezione, ma a sue spese».

Non si tratta di trasferire al paziente la responsabilità della decisione medica, ma di renderlo partecipe di una scelta che coinvolge anche la sua personale percezione dei rischi e dei benefici.
È questo il significato della decisione condivisa (shared decision making).

Nel caso dei PPI, sarebbe particolarmente utile mettere a disposizione dei medici informazioni quantitative e facilmente utilizzabili:

- Qual è il rischio assoluto di sanguinamento gastrointestinale nei pazienti in monoterapia con ASA, stratificato per età e fattoripredisponenti?
- Qual è la riduzione assoluta del rischio ottenibile con un PPI nelle diverse categorie di pazienti?
- Qual è il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento emorragico (NNT), nei diversi livelli di rischio?
- Quali sono gli effetti indesiderati effettivamente dimostrati dell'impiego cronico e quali derivano invece da associazioni osservazionali?
- Quali evidenze giustificano la scelta delle soglie adottate per la rimborsabilità?

Queste informazioni sarebbero molto utili perché permetterebbero di comprendere il razionale della decisione e di tradurlo in una scelta clinica individualizzata. La questione economica è certamente legittima: le risorse del SSN sono

limitate e devono essere utilizzate in modo appropriato. Ma una scelta di politica sanitaria non dovrebbe essere confusa con una conclusione clinica. Se un trattamento non è più rimborsabile, non significa necessariamente che non sia utile; se è rimborsabile, non significa automaticamente che sia necessario per ogni paziente che rientra nei criteri.

**Che cosa ci dicono gli studi?**

Recenti contributi della letteratura aiutano a comprendere meglio il rapporto tra efficacia della gastroprotezione e rischio individuale.

Una metanalisi del 2015 di 10 RCT e 8.780 partecipanti riportava una riduzione del sanguinamento associato all'aspirina a basse dosi con un OR di 0,27 (IC 95% 0,16-0,43). Insomma una riduzione relativa del rischio del 73%.

Una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel 2026 da Jia e collaboratori ha valutato l'efficacia dei PPI nella prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali nei pazienti che assumono ASA. Nei sette studi randomizzati inclusi nell'analisi, il trattamento con PPI ha determinato una riduzione relativa del 70% dei sanguinamenti gastrointestinali superiori rispetto al controllo (RR 0,30; IC 95% 0,19–0,46). Si tratta di un'efficacia relativa importante, che conferma il ruolo protettivo dei PPI. Ma non ci dice ancora quale sia il beneficio concreto per il nostro paziente: una riduzione relativa del 70% può tradursi in una riduzione assoluta considerevole oppure molto modesta, a seconda del rischio di partenza.

Un altro contributo particolarmente interessante è lo studio prospettico di Li e collaboratori, pubblicato su The Lancet nel 2017. Gli autori hanno studiato il rischio emorragico in 3.166 pazienti trattati con antiaggreganti dopo eventi vascolari, osservando un incremento significativo del rischio con l'avanzare dell'età, soprattutto dopo i 75 anni. Il rischio di sanguinamento maggiore aumentava in modo marcato dopo i 75 anni (HR 3,10), con un aumento ancora più netto per i sanguinamenti fatali (HR 5,53). A 75 anni o più, il 62% dei sanguinamenti gastrointestinali superiori maggiori era invalidante o fatale. Tra i sopravvissuti a un sanguinamento extracranico, la quota con una disabilità nuova o aggravata era del 3% sotto i 75 anni e del 25% sopra i 75.
Partendo dai rischi osservati nelle diverse fasce d'età e applicando stime di efficacia della gastroprotezione ricavate da studi precedenti, gli autori hanno calcolato il numero teorico di pazienti da trattare (NNT) per prevenire un sanguinamento gastrointestinale superiore maggiore nell'arco di cinque anni:

- meno di 65 anni: NNT teorico a 5 anni = 80
- tra 65 e 74 anni: NNT teorico a 5 anni = 75
- 75-84 anni: NNT teorico a 5 anni = 23
- oltre 85 anni: NNT teorico a 5 anni = 21

È importante precisare che questi NNT non derivano da un confronto randomizzato diretto tra PPI e placebo nelle singole fasce d'età, ma da una stima modellistica che combina il rischio emorragico osservato con l'efficacia protettiva stimata dei PPI. Devono quindi essere interpretati come stime teoriche utili a comprendere l'ordine di grandezza del beneficio atteso nelle diverse fasce di età e non come valori esatti applicabili al singolo paziente.

Questi dati, considerati insieme, offrono un'indicazione interessante: l'efficacia relativa della gastroprotezione può essere elevata, ma il beneficio assoluto varia sensibilmente in funzione del rischio di base, che a sua volta dipende anche dall'età. Per il nostro paziente di 68 anni, ad esempio, il dato dello studio di Oxford suggerisce un NNT teorico di circa 75 in cinque anni. Non è però un valore direttamente trasferibile al singolo individuo, perché la popolazione studiata comprendeva pazienti con differenti caratteristiche cliniche e differenti profili di rischio. Il messaggio è importante: non basta sapere che un farmaco riduce il rischio del 70%. Occorre sapere quanto è elevato il rischio prima del trattamento e quanti eventi si possono effettivamente evitare. È proprio questa informazione che dovrebbe aiutare il medico nella decisione condivisa con il paziente.

**In prevenzione cardiovascolare secondaria, l'ASA non si può semplicemente togliere**

In prevenzione cardiovascolare secondaria l'aspirina ha un beneficio consolidato, e il rischio emorragico non porta in generale a rinunciarvi. Un sanguinamento gastrointestinale può però costringere a interrompere o ridurre la terapia antiaggregante, e questo ha un costo. Lo illustra uno studio randomizzato di Hong Kong (Sung e colleghi, Annals of Internal Medicine 2010) su 156 pazienti con sanguinamento da ulcera peptica già in trattamento con aspirina a basse dosi: dopo l'emostasi endoscopica e con PPI, la prosecuzione dell'aspirina rispetto al placebo si associava a un maggior tasso di risanguinamento a 30 giorni (10,3% contro 5,4%), ma a una mortalità per tutte le cause a 8 settimane molto più bassa (1,3% contro 12,9%). Il campione è piccolo, i risultati vanno interpretati con cautela e non si riferiscono alla prevenzione primaria del sanguinamento, ma indicano come interrompere l'aspirina dopo un sanguinamento non sia privo di conseguenze gravi.
Il ragionamento clinico che ne deriva è semplice: evitare il sanguinamento protegge anche la continuità di una terapia salvavita.

**Il fattore tempo**

Un ulteriore elemento merita attenzione: la valutazione del rischio emorragico non può essere limitata al momento in cui

viene iniziata la terapia antiaggregante. Un paziente che inizia l'ASA a 65 anni dopo un infarto può doverla proseguire per altri 15-20 anni. Durante questo periodo il suo profilo di rischio cambia: l'invecchiamento, la comparsa di comorbilità, la fragilità, la riduzione della funzione renale e l'eventuale introduzione di altri farmaci possono aumentare progressivamente il rischio assoluto di sanguinamento.
Non è dimostrato che il rischio emorragico aumenti semplicemente per effetto della durata dell'esposizione all'ASA; è invece documentato che, nei pazienti in terapia antiaggregante a lungo termine, il rischio di sanguinamento maggiore aumenta con l'età e rimane sostenuto nelle fasce più anziane. L'Oxford Vascular Study ha mostrato proprio questa persistenza del rischio, particolarmente evidente per i sanguinamenti gastrointestinali superiori.
Ne consegue che una valutazione rassicurante del rischio a 65 anni non può essere considerata valida per tutta la durata della terapia. La decisione di associare un PPI dovrebbe essere individualizzata e rivalutata nel tempo, tenendo conto dell'evoluzione del profilo clinico del paziente. La valutazione dell'opportunità della gastroprotezione, in altre parole, non riguarda soltanto il rischio presente al momento della prescrizione, ma deve essere periodicamente rivalutata alla luce dell'evoluzione del profilo clinico del paziente.

**L'appropriatezza non è soltanto prescrivere meno**

La nuova Nota N01 offre l'occasione per una riflessione più generale sul concetto di appropriatezza. Appropriatezza non significa soltanto evitare trattamenti inutili, ridurre le prescrizioni croniche o contenere la spesa farmaceutica. Significa anche evitare di negare trattamenti potenzialmente utili a pazienti che potrebbero beneficiarne. Soprattutto, significa riconoscere che la medicina non è sempre in grado di fornire risposte categoriche. Molte decisioni si collocano in un'area di probabilità, nella quale il beneficio atteso deve essere confrontato con i possibili rischi e con le preferenze della persona assistita. In queste circostanze il compito del medico non è fingere di possedere certezze che non esistono, ma aiutare il paziente a comprendere le alternative e a partecipare consapevolmente alla decisione.

Interessante a questo proposito quanto scrivono Mastronuzzi T et al. . Partendo dalla constatazione che vi sono moltissimi pazienti over 65 in terapia con ASA a basse dosi dopo un evento cardiovascolare, gli autori osservano che la nuova Nota pone alcuni interrogativi che meriterebbero una spiegazione dettagliata. In particolare, sarebbe utile conoscere più esplicitamente quali evidenze cliniche, epidemiologiche ed eventualmente farmacoeconomiche abbiano portato all'identificazione delle soglie adottate per la rimborsabilità. Gli autori ricordano a questo proposito che il position paper dell'Associazione Nazionale Cardiologi Ospedalieri e dell'Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri del 2020 suggeriva una gastroprotezione per questi pazienti se presenti sintomi dispeptici o da reflusso gastro-esofageo, una situazione molto frequente nella pratica clinica. Gli NNT elaborati dagli autori dello studio di Oxford non rappresentano misure osservate direttamente in studi randomizzati ma stime modellistiche ottenute combinando il rischio emorragico osservato con l'efficacia protettiva dei PPI derivata da altre fonti. Devono quindi essere interpretati con cautela. Tuttavia, essi suggeriscono che il beneficio assoluto della gastroprotezione nei pazienti tra 65 e 74 anni potrebbe non essere trascurabile e giustifica l'interesse a comprendere più nel dettaglio il razionale delle soglie adottate dalla Nota N01.

**Conclusioni**

Il vero messaggio che possiamo trarre da questa vicenda ci sembra questo. In una situazione nella quale il rischio emorragico esiste ma non è particolarmente elevato, il PPI riduce tale rischio, il beneficio assoluto nel singolo paziente è difficile da quantificare con precisione e il farmaco è generalmente ben tollerato, pur non essendo completamente privo di possibili effetti indesiderati, non esiste necessariamente una scelta corretta per tutti.
Per alcuni pazienti il ragionamento potrà essere: «Prendo già abbastanza farmaci. Il mio rischio non sembra particolarmente alto. Preferisco evitare una terapia aggiuntiva e accettare un modesto aumento del rischio».
Per altri, invece: «So che il rischio non è elevato, ma non è nemmeno nullo. Un'emorragia gastrointestinale può essere un evento grave, invalidante e talvolta fatale. Il farmaco costa poco, è generalmente ben tollerato e preferisco ridurre ulteriormente questo rischio».
Entrambe le posizioni possono essere ragionevoli.

La medicina basata sulle evidenze non consiste soltanto nell'applicare dati scientifici alla pratica clinica. Consiste anche nell'integrare le migliori evidenze disponibili con il giudizio clinico e con i valori e le preferenze della persona assistita.
Quando l'incertezza è inevitabile, il compito del medico non è sostituire le preferenze del paziente con le proprie, ma aiutare il paziente a comprendere benefici, rischi e limiti delle conoscenze disponibili. La medicina deve riconoscere dignità alle preferenze del paziente senza trasformarle in arbitrarietà.

**RenatoRossi**

**Bibliografia**

Mo C, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. World J Gastroenterol2015;21(17):5382-5392.

Jia S, et al. Proton pump inhibitors for prevention of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking aspirin: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2026;82:212.

Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet 2017;390:490-499.

Sung JJ, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;152:1-9.

Jung YS, et al. Impact of proton pump inhibitors on the risk of small bowel or colorectal bleeding: a systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J 2023.