

Raccomandazioni per il buon utilizzo dei farmaci inibitori della secrezione acida gastrica con particolare riguardo agli inibitori di pompa protonica

Premessa

Nell'ultimo periodo si sono aperti nuovi scenari a seguito della scadenza brevettuale di alcuni principi attivi ad elevato impiego e o importanti riduzioni di prezzo di alcune molecole, con la conseguenza che si rende indispensabile condurre opportune valutazioni in aree di farmaci con evidenze scientifiche già consolidate e condivise a livello nazionale.

Sono stati analizzati l'efficacia, la sicurezza e il costo, per definire i profili ottimali in ordine a queste tre inscindibili caratteristiche.

I farmaci inibitori di pompa protonica sono principi attivi che grazie alla loro buona tollerabilità sono ampiamente utilizzati; la rimborsabilità in SSN è regolata da precise note AIFA, l'esperienza nella pratica clinica riguardo l'uso di questa categoria terapeutica comprende aree di più ampio respiro nonché rilevanza dal punto di vista economico.

Obiettivi

Scopo del presente documento è di fornire delle linee di indirizzo per l'uso razionale in particolare degli inibitori della pompa protonica nel trattamento delle patologie acido correlate e nella gastroprotezione dei pazienti in trattamento con FANS e ASA, anche in ragione della non superiorità di un inibitore rispetto all'altro, come evidenziato anche dalla Commissione Tecnico scientifica dell'AIFA che ha espresso parere favorevole sull'equivalenza terapeutica tra gli IPP.

Destinatari del documento

I principali destinatari sono i medici di medicina generale, i medici di continuità assistenziale, i medici specialisti afferenti alle strutture erogatrici del territorio provinciale.

Patologie acido correlate che richiedono l'impiego di gastroprotezione

Dispepsia

Definizione: il termine dispepsia viene utilizzato per descrivere un insieme di sintomi riferiti al tratto digestivo superiore. La dispepsia viene comunemente definita "dolore o malessere cronico o recidivante localizzato a livello addominale superiore".

In medicina generale nell'approccio alla dispepsia va tenuto in considerazione l'importanza di fenomeni di somatizzazione alla base dell'elevata risposta al placebo, antidepressivi e

psicoterapie. E' possibile definire una dispepsia simil ulcerosa ,simil motoria,oppure non specificata ^(1,2).

Trattamento: i IPP hanno un' efficacia di poco superiore al placebo ^(3,4). Sono raccomandati solo se i sintomi sono molto impegnativi dopo fallimento di altri trattamenti (procinetici e antiacidi^(5,6)

Avvertenza: per i modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici, la nota AIFA 48 non include la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la loro prescrizione in fascia A a carico dell'SSN

Malattia da reflusso gastro esofageo

Definizione: la MRGE è una malattia complessa e molto comune definita dalla presenza di sintomi cronici e /o di danno della mucosa esofagea secondari all'abnorme reflusso del contenuto gastrico nell'esofago. Il bruciore retrosternale ed il rigurgito acido, singolarmente o insieme, prevalentemente dopo il pasto, con frequenza tale da ridurre la qualità della vita (almeno un episodio/settimana) vengono considerati sintomi altamente specifici e quindi sufficienti per la diagnosi.

Malattia peptica e infezioni da Helicobacter Pylori

Definizione l'ulcera peptica è una soluzione di continuità della mucosa gastrica o duodenale legata all'azione peptica della secrezione gastrica.

La quasi totalità delle ulcere duodenali (> al 90%) ed il 70% delle ulcere gastriche è legata all'infezione di Helicobacter pylori⁽⁷⁾.

Per entrambe le patologie il trattamento è incluso nei regimi di rimborsabilità secondo quanto previsto dalla nota 48 che si riporta per completezza d'informazione

NOTA 48	
Farmaci antiulcera: Anti H2 Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina Roxatidina Inibitori di pompa protonica	La prescrizione a carico dell'SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni: <i>durata trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):</i> <ul style="list-style-type: none">▪ ulcera duodenale o gastrica positive per Hp▪ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione▪ ulcera duodenale o gastrica Hp negativa (primo episodio)▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

esomeprazolo lansoprazolo omeprazolo pantoprazolo rabeprazolo	<i>durata di trattamento prolungata da rivalutare dopo un anno:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sindrome di Zollinger Ellison ▪ ulcera duodenale o gastrica Hp negativa recidivante ▪ malattia da reflusso gastro esofageo con o senza esofagite (recidivante)
---	---

Malattia peptica indotta da farmaci gastrolesivi

Premessa:

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i più largamente usati nel mondo. La loro efficacia è ormai saldamente documentata sia per la terapia delle malattie osteoarticolari acute e croniche sia, nel caso dell'acido acetilsalicilico, per l'effetto antiaggregante utile nelle malattie cardiovascolari. All'efficacia dei FANS, il cui il regime di rimborsabilità è regolato dalla nota AIFA 66, si contrappone tuttavia un loro importante effetto collaterale rappresentato dalla tossicità gastroenterica (Il numero di pazienti che subiscono un danno gastroenterico da FANS rappresenta una frazione relativamente modesta del numero di prescrizioni effettuate ma, combinandosi con la grande diffusione delle malattie per le quali gli antinfiammatori non steroidei sono prescritti, fa sì che l'incidenza di eventi gastrointestinali gravi ad essi correlati rappresenti un problema di sanità pubblica di dimensioni ragguardevoli.

Il danno da FANS sulla mucosa gastroenterica si esplica attraverso la combinazione di effetti topici e di effetti sistemici, con particolare azione sul metabolismo delle prostaglandine. Il rischio relativo di gravi complicanze correlate all'uso di FANS, come l'emorragia gastroenterica o la perforazione, è da 2 a 4 volte maggiore nei consumatori cronici rispetto ai non consumatori. Il rischio assoluto, cioè la percentuale di soggetti che presenta la complicanza fra coloro che consumano FANS, è pari all'1-1,5% l'anno, con un rischio di morte dello 0,13% l'anno.

È importante definire quale danno da FANS debba essere oggetto di profilassi. Questa dovrà essere indirizzata a proteggere nel modo più efficace dallo sviluppo di ulcere gastroduodenali, con le loro complicanze emorragiche e perforative, o di altre lesioni potenzialmente sanguinanti, pericolose soprattutto nei pazienti anziani. **Non deve essere oggetto di sistematica gastroprotezione il semplice manifestarsi di turbe dispeptiche aspecifiche**, spesso del tutto simili a quelle che possono comparire con l'assunzione di qualunque altro farmaco.

Una norma semplice ed empirica nella prevenzione del danno gastrointestinale è quella di **considerare sempre la possibilità di trattamenti alternativi ai FANS**, prescrivendo, qualora indicato ed efficace, terapie fisiche coadiuvanti o sostitutive e, nel caso un trattamento farmacologico fosse indispensabile, ricorrendo in prima istanza al paracetamolo, ad analgesici

centrali o comunque all'impiego di un solo FANS, che sia il meno gastrolesivo e somministrato alla dose minima efficace. Studi epidemiologici sembrano infatti documentare un diverso potenziale di gastrolesività a seconda del FANS somministrato.

Una volta stabilita la necessità di prescrivere FANS, la decisione se intraprendere o no una gastroprotezione sistematica comporterà l'attenta valutazione del singolo caso e la conoscenza dei fattori di rischio.

La seguente tabella mostra la classificazione dei Fans in base alla loro gastrolesività:

FANS a bassa tossicità	<i>Ibuprofene – Asa – Diclofenac</i>
FANS a media tossicità	<i>Sulindac – Diflunisal – Naproxene</i>
FANS a media-alta tossicità	<i>Indometacina – Ketoprofene</i>
FANS ad alta tossicità	<i>Piroxicam – Ketorolac</i>

Una menzione a parte merita la **Nimesulide**, per la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco con la Determina del 18/10/07 decorrenza dal 3/11/07 GU del 26-10-07 ha modificato la classificazione del regime di fornitura dei medicinali contenenti nimesulide con il passaggio della dispensazione da ricetta ripetibile a ricetta utilizzabile una sola volta ("non-ripetibile" con validità limitata a 30giorni)

“Dopo l’opinione espressa dal Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sul mantenimento in commercio dei medicinali contenenti nimesulide, con limitazione della durata di trattamento a 15 giorni consecutivi e modifica degli stampati, in attesa che la Commissione Europea rilasci una decisione vincolante per tutti gli Stati Europei, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell’AIFA, nella riunione di ottobre 2007, ha stabilito un’ulteriore azione limitativa modificando la classificazione del regime di fornitura dei medicinali contenenti nimesulide con il passaggio della dispensazione da ricetta ripetibile a ricetta utilizzabile una sola volta (o ricetta non ripetibile, RNR)”.

Tale azione è finalizzata a limitare l’esposizione dei pazienti scoraggiando fenomeni di uso improprio e/o abuso del medicinale, soprattutto nei casi in cui i sintomi presentati possono essere trattati con farmaci da banco.

Contestualmente, l’intervento dell’AIFA lascia la disponibilità del medicinale ai pazienti ritenuti idonei per una terapia con nimesulide, che però dovranno presentarsi in farmacia per l’acquisto tutte le volte con una ricetta nuova”.

Prevenzione primaria del danno gastro intestinale da FANS

Nei pazienti con uno o più dei fattori di rischio citati nella nota AIFA 1 ove si prevedono terapie con FANS protratte, i farmaci gastroprotettori dovrebbero essere utilizzati sin dall'inizio del trattamento.

Scelta dei farmaci per la gastroprotezione:

Gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, alle dosi impiegate per indurre cicatrizzazione di ulcera peptica, sono utili per prevenire l'ulcera duodenale ma non hanno dimostrato alcuna efficacia nel prevenire l'ulcera gastrica associata all'assunzione di FANS⁽⁸⁾

Per antiacidi e sucralfato non è stata dimostrata alcuna efficacia nel prevenire il danno gastroenterico da farmaci antinfiammatori. Il Misoprostol, analogo sintetico delle prostaglandine E1, è risultato più efficace della Ranitidina nella prevenzione dell'ulcera gastrica, con percentuali di recidiva rispettivamente dell'1,1 e del 5,2%⁽⁹⁾ e gli inibitori di pompa protonica (IPP: omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo) sono efficaci nel ridurre del 50% il rischio di complicanze gastroduodenali associate all'assunzione di FANS. Gli IPP si sono dimostrati in grado di prevenire efficacemente, in misura superiore alla ranitidina, le lesioni gastriche e duodenali indotte da aspirina e naprossene⁽¹⁰⁾.

Gli IPP sono più efficaci del Misoprostol nella prevenzione di ulcere duodenali rilevabili endoscopicamente⁽¹¹⁾.

Sintesi pratica sulla gastroprotezione

Gastroprotezione non indicata se:

- FANS/ASA in paziente non a rischio e di età inferiore a 65 anni
- Uso di steroidi in paziente non sottoposto a FANS e/o ASA
- Uso di COXIB in paziente senza altri fattori di rischio
- Uso di FANS in paziente postchirurgico senza anamnesi di eventi gastrointestinali
- Uso di eparina a basso peso molecolare nel postoperatorio
- Uso di Ticlopidina o Clopidogrel
- Uso di solo Warfarin o Acenocumarolo in assenza di pregressi eventi gastrointestinali

Gastroprotezione indicata se:

- Uso cronico di FANS associato con ASA*
- Uso cronico di FANS/ASA in paziente con pregresso evento gastrointestinale (eradicazione se presente Hp)
- Uso cronico di FANS/ASA in paziente che assume cortisone
- Uso cronico di FANS in paziente in terapia anticoagulante orale (TAO)
- Uso acuto di FANS in pazienti con anamnesi di ulcera peptica sanguinante non eradicata*

N.B. anche in assenza di fattori di rischio, valutare stato Hp, e trattare se positivo, prima di intraprendere terapia cronica con FANS/ASA

Gastroprotezione da valutare caso per caso:

In presenza di una o più delle seguenti situazioni:

- Uso di Warfarin con anamnesi di pregresso evento gastrointestinale
- Uso acuto di FANS in paziente sotto TAO ad alto rischio
- Uso cronico di FANS/ASA in pazienti di età superiore ai 65 anni **

* = indicazioni non previste in nota AIFA

** = l'età superiore ai 65 anni è di per sé un fattore di rischio basso. La nota AIFA prevede la prescrivibilità a carico del SSN per pazienti di età >75 anni. Deve comunque essere valutata con attenzione l'eventuale comorbilità.

Tabella riassuntiva

Pazienti	Scelta consigliata
Basso rischio (Nessun fattore di rischio)	- FANS meno ulcerogeni alla dose minima efficace
Rischio moderato (Uno-due fattori di rischio)	- FANS meno ulcerogeno più un farmaco antisecretivo o misoprostol -Inibitore COX-2
Alto rischio (>=> 3 fattori di rischio o uso contemporaneo ASA, steroidi o warfarin)	- Inibitore COX-2 + IPP o misoprostol se concomitante ASA - Inibitore COX-2 + Misoprostol se concomitante warfarin o steroide
Rischio molto alto (anamnesi di recenti complicanze da ulcera)	- Evitare i FANS - Inibitore COX-2 +IPP e/o misoprostol
Anamnesi di ulcera peptica o sanguinamento da FANS, assunzione di FANS ad alte dosi o in multiterapia, assunzione concomitante di ASA, anticoagulanti, steroidi, età >65 anni, grave comorbilità, infezione da Helicobacter pylori (adattata da Chan and Graham, Aliment Pharmacol Ther, 2004)	

A completezza d'informazione si riporta per intero il testo della nota AIFA che norma le condizioni di rimborsabilità SSN nella gastroprotezione

NOTA 1	
Gastroprotettori: misoprostolo esomeprazolo lansoprazolo omeprazolo pantoprazolo rabeprazolo misoprostolo+diclofenac* * associazione rimborsabile solo alle condizioni previste dalla nota 66	<i>La prescrizione a carico dell'SSN è limitata:</i> alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore: <ul style="list-style-type: none"> ▪ In trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei ▪ In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi <i>Purchè sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante ▪ Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici ▪ Età avanzata

Focus sugli Inibitori di pompa

Appartengono alla categoria anatomoterapeutica degli IPP complessivamente 5 molecole: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo.

Dal 2006 ad oggi sono scadute le licenze brevettuali di alcuni farmaci (lansoprazolo e omeprazolo) mentre su altri (pantoprazolo) è stata applicata una politica di abbassamento di prezzi da parte delle aziende produttrici in conseguenza dei cambiamenti indotti dal mercato dei generici.

Questo ha determinato che ad oggi **lansoprazolo omeprazolo e pantoprazolo** presentino un costo significativamente piu' basso rispetto ad esomeprazolo, e a parità di efficacia, diventa doveroso utilizzare principi attivi a costo minore per un utilizzo etico e corretto delle risorse sanitarie disponibili.

Quindi le indicazioni emerse, **non hanno la finalità di favorire una molecola rispetto ad un'altra, bensì di suggerire un percorso prescrittivo** che, mantenendo inalterata la qualità dell'assistenza nei confronti dei pazienti, consenta una **razionalizzazione delle risorse**, in un contesto come quello degli inibitori di pompa protonica dove l'equivalenza è scientificamente assodata nell'ambito delle specifiche indicazioni terapeutiche autorizzate, in modo particolare nelle terapie in cui è previsto un impiego prolungato (superiore alle 4 settimane) ^(12, 13).

Per quanto riguarda il profilo farmacologico i PPI sono metabolizzati a livello epatico da due enzimi del sistema citocromo P 450: metformina idrossilasi (CYP2C19) e nifedipina idrossilasi (CYP3A4)⁽¹⁴⁾. Il pantoprazolo è metabolizzato anche da una sulfotransferasi citosolica e questo spiegherebbe la minor interazione con farmaci che utilizzano il CYP per la metabolizzazione.

Si segnala che oltre ad avere un costo significativamente favorevole, omeprazolo, pantoprazolo e lansoprazolo sono **gli unici IPP** ad avere l'indicazione ministeriale per la gastroprotezione nell'uso cronico di Fans ^(15,16,17).

A tale proposito si ritiene che nel complesso le prescrizioni di questi principi attivi possano costituire il 90% del totale delle prescrizioni di IPP, lasciando allo specialista ed al medico di MMG, laddove la storia clinica del paziente sia debitamente supportata da documentazione, la facoltà di scegliere le altre molecole.

Contesto prescrittivo e consumo di PPI nel territorio dell'ASL di Pavia

Il grafico 1) ⁽¹⁸⁾ mostra, per l'ASL di Pavia, l'incremento del numero di DDD 2007 vs 2006 , indice di un aumento della popolazione trattata; il grafico 2) ⁽¹⁸⁾ evidenzia un aumento, già dal 2006 del numero di pezzi pro capite, rispetto alla regione.

Quindi, facendo un confronto tra DDD e numero di pezzi si può pensare che vengano privilegiate confezioni con unità posologiche non corrispondenti (inferiori) alla DDD (es: DDD lansoprazolo = 30 mg, prescrizione" lansoprazolo 15 mg cpr").

A questo proposito si riporta in calce al documento una tabella riassuntiva per DDD dei singoli PPI.

Infine, il grafico 3) ⁽¹⁸⁾ riporta il profilo di consumo dei singoli PPI anno 2007 del territorio pavese.

Grafico 1)

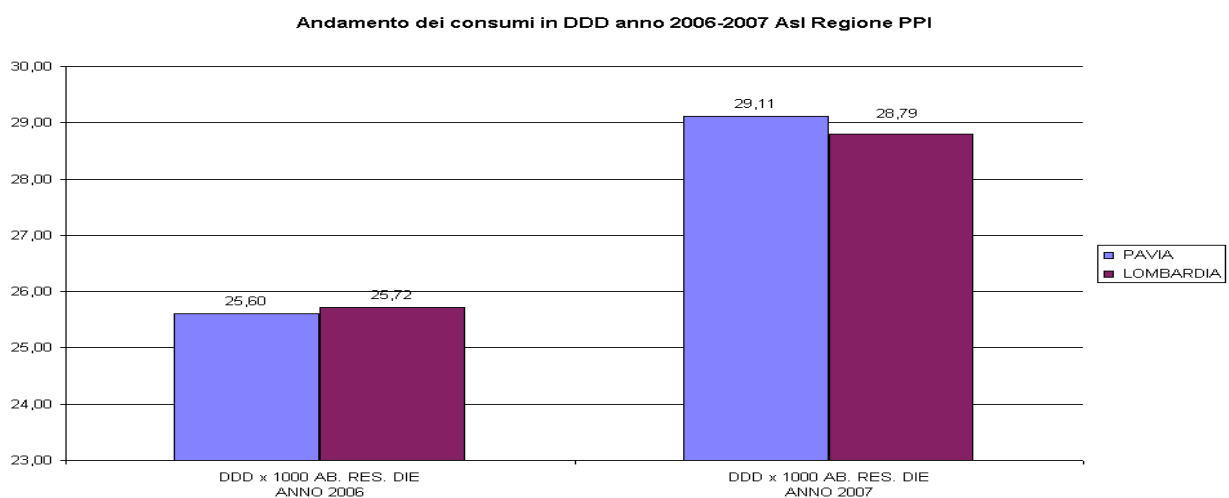


Grafico 2)

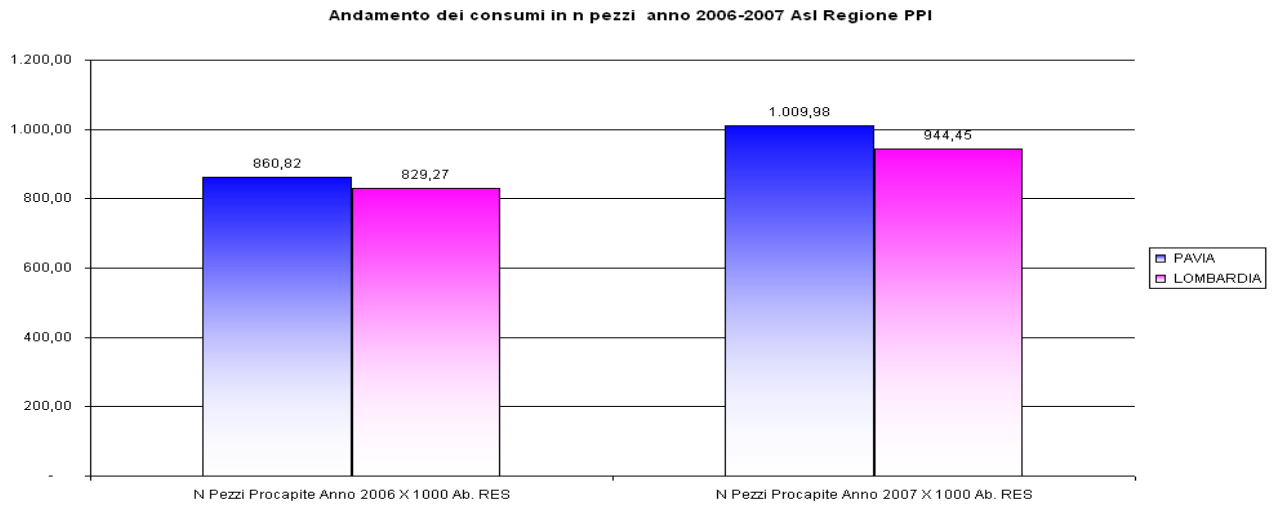
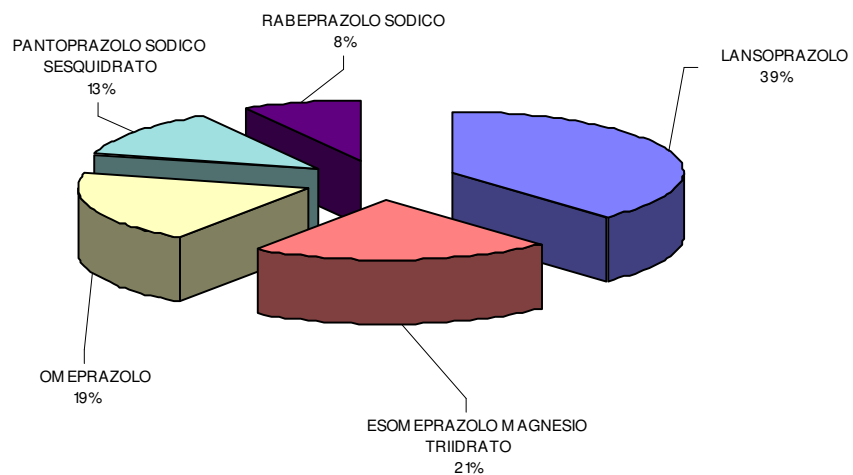


Grafico 3

Quote di mercato degli PPI in termini di consumo anno 2007 ASL PAVIA



Tabella

<i>Principi attivi*</i>	<i>Tipo Dato**</i>	<i>Media</i>
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	Media di DDD	30
ESOMEPRAZOLO MAGNESIO TRIIDRATO	Media di Durata conf	14
LANSOPRAZOLO	Media di DDD	30
LANSOPRAZOLO	Media di Durata conf	10,5
OMEPRAZOLO	Media di DDD	20
OMEPRAZOLO	Media di Durata conf	11,4
PANTOPRAZOLO SODICO SESQUIDRATO	Media di DDD	40
PANTOPRAZOLO SODICO SESQUIDRATO	Media di Durata conf	10,5
RABEPRAZOLO SODICO	Media di DDD	20
RABEPRAZOLO SODICO	Media di Durata conf	10,5

* Compendio Farmaceutico aggiornato al 5/11/08

**La media deriva dalla valutazione di tutte le specialità in commercio per dosaggio e confezionamento

Bibliografia

1. Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders. Rome II Gt1999;supplement n.2 volume 45
2. Talley, Vakil Mand the PPC ACG Am J Gastroenterol 2005;100:2324-2337
3. Moayyedi P et al Cochrane coll. Pharmacological Interventions for NUD 2005
4. Moayyedi P et al Cochrane coll. Eradication of Helicobacter pylori for NUD 2005
5. New Zealand Guidelines Group “ Management of Dyspepsia and Heart burn” Evidence Based best practice Guideline www.nzgg.org.nz , giugno 2004
6. NICE Dispesia Management of dyspepsia in adults in primary care – Clinical Guideline 12 Agosto 2004
7. Ford A., Delaney B., Forman D., et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylor positive patients. Cochrane Database Syst. Rev 2003; (4): CD003840
8. French et al.,Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994
9. Raskin JB et al., Am J Gastroenterol, 1996
10. Graham et al., Arch Int Med, 2002
11. Hawkey et al., New Engl J Med, 1998
12. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C; Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Feb 15;21 (4): 455-63
13. Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, Gearty JC. Continuous treatment of Barrett’s oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. Aliment Pharmacol. Ther. 2006 Mar. 15;23 (6): 727-33
14. LiXQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L.Comparision of inhibitor effects of the proton pump-inhibitong drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P450 activies. Drug Metab Dispos. 2004 Aug;32 (8):821-7.
15. Scheda tecnica ministeriale Omeprazolo desunta dal Compendio Farmaceutico aggiornato al 5.11.08
16. Scheda tecnica ministeriale Lansoprazolo desunta dal Compendio Farmaceutico aggiornato al 5.11.08
17. Scheda tecnica ministeriale Pantoprazolo desunta dal Compendio Farmaceutico aggiornato al 5.11.08
18. Fonte IMS