

LINEE DI INDIRIZZO SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA CON INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP)

Premessa

La prescrizione medica deve essere effettuata nel rispetto :

1. del principio di appropriatezza;
2. del principio di efficacia dell'intervento;
3. del principio di economicità e riduzione degli sprechi;
4. delle norme di settore;
5. delle limitazioni ed indicazioni fornite dalle autorità regolatorie (European Medicines Agency EMA e Agenzia Italiana del Farmaco AIFA).

L'atto prescrittivo, con particolare riferimento alla prescrizione di medicinali, rientra nella diretta responsabilità del medico prescrittore – sia in regime SSN che di libera professione - almeno con riferimento alla scelta ed indicazione della terapia farmacologica in relazione alla patologia riscontrata, nonché ai tempi, alle dosi e alle modalità di somministrazione del farmaco (nel rispetto delle indicazioni riportate in scheda tecnica ed approvate con il decreto di Autorizzazione Immissione in Commercio AIC).

Le indicazioni terapeutiche di un medicinale, così come le controindicazioni, la posologia, la via e modalità di somministrazione, eventuali avvertenze nell'uso ed altri elementi finalizzati ad assicurarne un impiego più appropriato e sicuro possibile, sono fissati da enti regolatori dopo valutazione dei risultati di studi clinici attuati in precedenza.

Tutto ciò è riportato nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo del medicinale, approvati con apposito provvedimento dell'autorità regolatoria stessa (decreto di registrazione dell'EMA - Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco).

La responsabilità professionale ed etica del medico in materia di prescrizioni farmaceutiche è evidenziata anche nel Codice Deontologico vigente.

Il Codice Deontologico dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, infatti, al Titolo II, Capo IV, art. 13, recita testualmente:

“La prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegna la responsabilità professionale ed etica del medico e non può che far seguito ad una diagnosi circostanziata o, quantomeno, ad un fondato sospetto diagnostico.

Su tale presupposto al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarli e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso.

La prescrizione e i trattamenti stessi devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche anche al fine dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente”.

Andamento prescrittivo nella Regione Abruzzo nel periodo 2005-2011

Nelle Tabelle sottostanti sono mostrati i dati di prescrizione relativi ai PPI su elaborazione del Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Politiche della Salute - fonte dati IMS-Helth. In particolare nella Regione Abruzzo la spesa sostenuta per l'erogazione di IPP a carico del SSR è stata nel 2010 pari al 7,0% del totale della spesa farmaceutica convenzionata e si stima che nel 2011 sarà pari al 6,6%.

La **tabella 1** mostra come, nell'arco del periodo temporale oggetto della rilevazione, nonostante la perdita del brevetto – e quindi la riduzione di prezzo - della quasi totalità dei farmaci appartenenti alla categoria, la spesa complessiva è rimasta pressoché costante.

Si evidenzia infatti che la spesa ha subito un brusco crollo successivamente alla DGR 1086/2006 (ossia negli anni 2007 e 2008) per poi gradualmente aumentare di nuovo nel 2009 e nel 2010, anni in cui è stata vanificata la riduzione della spesa avuta nel 2007, pari a quasi 5 milioni di euro.

Tabella 1

Spesa lorda		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Δ % 06/05	Δ % 07/06	Δ % 08/07	Δ % 09/08	Δ % 10/09	Δ % 11/10
ATC	Principio Attivo													
A02BC01	OMEPRAZOLO	5.095.072	4.395.453	1.862.732	2.138.748	2.836.205	3.129.384	3.045.386	-13,7%	-57,6%	14,8%	32,6%	10,3%	-2,7%
A02BC02	PANTOPRAZOLO	2.984.600	3.321.774	2.861.609	3.017.132	3.440.361	3.714.735	3.918.468	11,3%	-13,9%	5,4%	14,0%	8,0%	5,5%
A02BC03	LANSOPRAZOLO	4.509.425	4.843.221	7.863.516	7.524.713	7.453.603	7.605.344	7.596.687	7,4%	62,4%	-4,3%	-0,9%	2,0%	-0,1%
A02BC04	RABEPRAZOLO	2.624.870	2.690.745	1.581.481	1.801.020	2.144.872	2.533.446	2.608.246	2,5%	-41,2%	13,9%	19,1%	18,1%	3,0%
A02BC05	ESOMEPRAZOLO	5.757.779	6.589.344	2.028.104	2.870.942	3.728.153	4.986.131	2.980.631	14,4%	-69,2%	41,6%	29,9%	33,7%	-40,2%
Totale IPP		20.971.746	21.840.537	16.197.441	17.352.554	19.603.195	21.969.039	20.149.417	4,1%	-25,8%	7,1%	13,0%	12,1%	-8,3%
Totale spesa lorda		297.252.901	304.850.385	289.022.489	298.138.374	304.698.480	312.669.167	303.253.657	2,6%	-5,2%	3,2%	2,2%	2,6%	-3,0%
Incidenza % spesa IPP su totale spesa		7,1	7,2	5,6	5,8	6,4	7,0	6,6						

* stima effettuata utilizzando un modello di regressione lineare sui dati del periodo gennaio-settembre 2011

Tale aumento di spesa è stato causato da un aumento delle prescrizioni.

La successiva **tabella 2** mostra infatti come le DDD prescritte siano quasi triplicate dal 2005 al 2011.

Tabella 2

Totale DDD		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	Δ % 06/05	Δ % 07/06	Δ % 08/07	Δ % 09/08	Δ % 10/09	Δ % 11/10
ATC	Principio Attivo													
A02BC01	OMEPRAZOLO	2.741.485	2.466.662	1.292.989	3.152.184	4.719.638	5.620.356	6.066.312	-10,0%	-47,6%	143,8%	49,7%	19,1%	7,9%
A02BC02	PANTOPRAZOLO	1.715.880	1.976.655	2.152.465	3.572.723	4.351.333	5.179.058	5.682.767	15,2%	8,9%	66,0%	21,8%	19,0%	9,7%
A02BC03	LANSOPRAZOLO	2.669.711	5.237.628	10.400.468	10.951.822	11.511.003	12.307.323	12.877.750	96,2%	98,6%	5,3%	5,1%	6,9%	4,6%
A02BC04	RABEPRAZOLO	1.686.854	1.792.932	1.146.846	1.319.311	1.583.659	1.882.762	1.943.606	6,3%	-36,0%	15,0%	20,0%	18,9%	3,2%
A02BC05	ESOMEPRAZOLO	3.172.617	3.617.910	1.265.020	1.812.337	2.384.153	3.208.529	3.791.562	14,0%	-65,0%	43,3%	31,6%	34,6%	18,2%
Totale IPP		11.986.548	15.091.786	16.257.788	20.808.377	24.549.786	28.198.028	30.361.996	25,9%	7,7%	28,0%	18,0%	14,9%	7,7%
Totale DDD		378.984.779	419.774.947	430.701.130	462.305.394	463.774.688	480.641.496	484.261.470	10,8%	2,6%	7,3%	0,3%	3,6%	0,8%
Incidenza % DDD IPP su totale DDD		3,2	3,6	3,8	4,5	5,3	5,9	6,3						

* stima effettuata utilizzando un modello di regressione lineare sui dati del periodo gennaio-settembre 2011

Le **Figure 1 e 2** sono la rappresentazione grafica dei dati sopra riportati.

Figura 1

Incidenza % di consumi e spesa degli IPP sul totale dei consumi e spesa farmaceutica convenzionata dei farmaci di classe A-SSN.

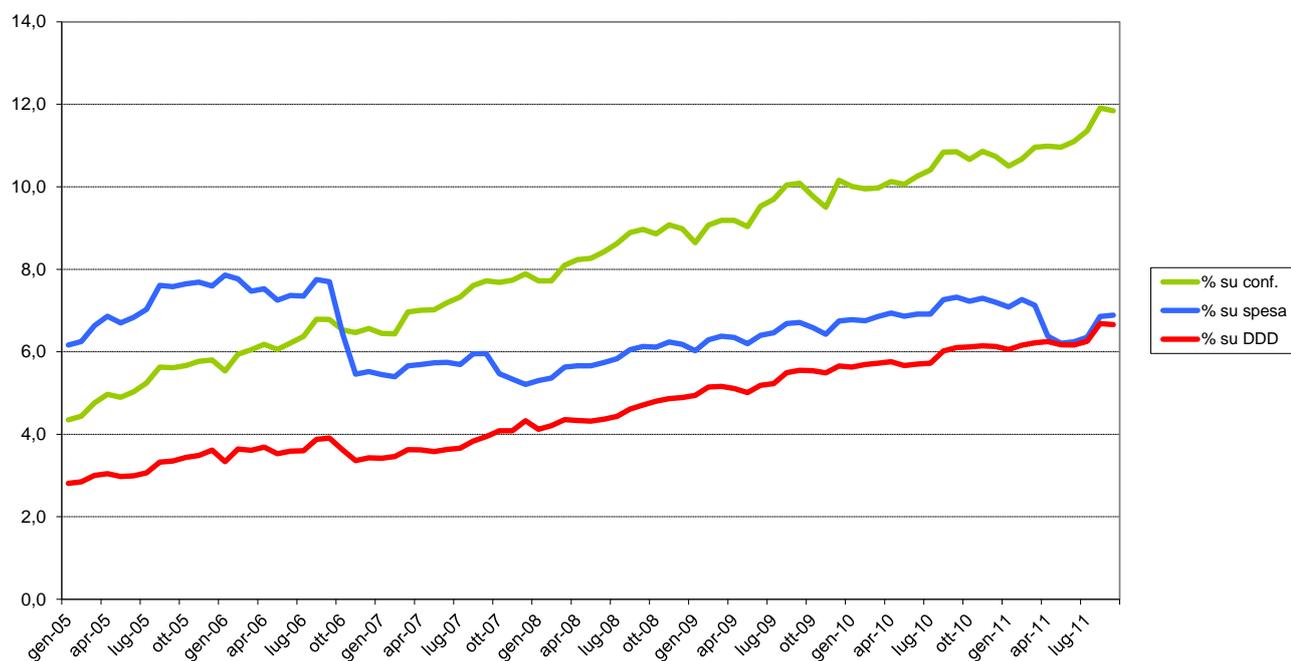
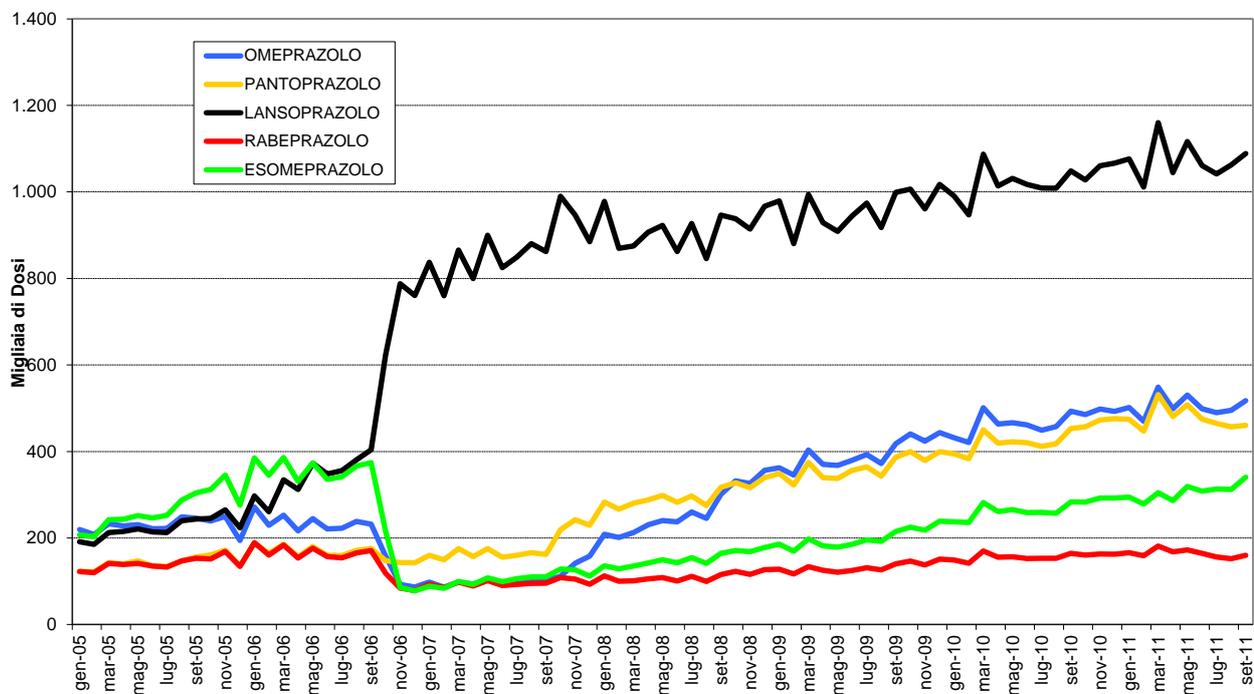


Figura 2

Serie storica dei consumi, espressi in giornate di terapia (DDD), degli inibitori di pompa protonica. Periodo gennaio 2005 - settembre 2011.



I dati della Regione Abruzzo sono in linea con quelli pubblicati su scala nazionale emersi dall'ultimo Rapporto Nazionale relativo all'anno 2010 "L'uso dei farmaci in Italia" a cura dell'Osmed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali) a luglio 2011^[1]. Analizzando infatti a livello nazionale l'andamento prescrittivo dei PPI nel tempo si nota che - dopo qualche anno in cui, nonostante il continuo aumento della prescrizione (indice medio di variazione annua del +14%), si è registrata una riduzione della spesa - dal 2009 però ha ripreso ad aumentare (+7,5% nel 2009, +6,7% nel 2010) verosimilmente a causa del sempre più ampio utilizzo di questi farmaci^[1].

Fra i motivi che hanno causato l'aumento delle prescrizioni concorre certamente l'estensione delle indicazioni rimborsate in base alle modifiche delle Note AIFA 1 e 48 effettuate nel 2009.

Purtuttavia si assiste in modo diffuso - e purtroppo omogeneo tra le AA.SS.LL. della Regione - ad una ottemperanza parziale delle limitazioni poste con le citate note 1 e 48 e ad una applicazione non corretta delle predette note.

Per quanto riguarda la Nota 1, infatti, si evidenzia (**tabella 3**) un alto tasso di prescrizioni improprie di IPP in copertura di terapie isolate di diverso tipo (steroidea, con Eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti diversi da ASA, anticoagulanti, antibiotici, ecc.) in assenza di concomitante uso cronico di FANS o di terapia antiaggregante con ASA a basse dosi.

Tabella 3

ASL	NOTA 01		
	tot trattati	con FANS o ASA	% non trattati con FANS o ASA
201	23.881	7.079	29,6
202	28.151	7.099	25,2
203	18.951	4.867	25,7
204	26.404	7.039	26,7
Abruzzo	97.387	26.084	26,8

Fonte dati: file D novembre 2010 - ottobre 2011
Elaborazioni Record Data

Per quanto riguarda la Nota 48, inoltre, si evidenzia (**tabella 4**) un alto tasso di prescrizioni improprie di IPP per terapie "al bisogno" ossia per terapie di durata inferiore a 28 giorni.

Tabella 4

ASL	NOTA 48		
	tot trattati	di cui con DDD<28	% DDD<28
201	55.988	16.273	29,1
202	65.825	18.117	27,5
203	56.449	14.196	25,1
204	53.199	13.842	26,0
Abruzzo	231.461	62.428	27,0

Fonte dati: file D novembre 2010 - ottobre 2011
Elaborazioni Record Data

INTRODUZIONE

Gli IPP sono farmaci molto importanti per il trattamento di patologie acido-correlate, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, per la prevenzione e la cura della gastropatia indotta da FANS. La loro prescrizione è soggetta alle limitazioni di cui alle Note AIFA 1 e 48, le quali hanno subito negli anni variazioni di estensione responsabili certamente dell'aumento dei consumi verificatosi nel corso degli anni come mostrato nella sezione precedente.

La Nota 1 è stata modificata (con Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 22.09.09, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 238 del 13.10.09) inserendo tra le indicazioni la terapia antiaggregante con ASA a basse dosi e sostituendo il limite di età a 75 anni con l'espressione generica "età avanzata". Per la nota 48 la variazione principale è quella relativa alla durata del trattamento, prolungata fino ad 1 anno sia per l'ulcera peptica *H. pylori*-negativa sia per la malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite recidivante.

NOTA 1	
Gastroprotettori <ul style="list-style-type: none">- Misoprostolo- Esomeprazolo- Lansoprazolo- Omeprazolo- Pantoprazolo- Misoprostolo + diclofenac*	La prescrizione a carico del SSN è limitata: <ul style="list-style-type: none">— alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore<ul style="list-style-type: none">• in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori steroidei• in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi— purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio<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
* La prescrizione dell'associazione misoprostolo/diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.	

Il rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione) è notoriamente correlato al trattamento cronico con antiinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle complicanze gravi è più elevata con i FANS tradizionali, ma gli inibitori selettivi della Cox-2 (Coxib) non sono completamente esenti da questa problematica. Diversi studi clinici randomizzati ed osservazionali hanno evidenziato come anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata si configurano quali condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore, tanto da doverli considerare fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio.

L'aumento di rischio emorragico correlato alla terapia antiaggregante è stato confermato da una recente meta-analisi di RCT che ha pure evidenziato un effetto protettivo degli IPP^[2]. Inoltre, un recente studio di coorte population-based (in fase di pubblicazione) evidenzia come l'aumentato rischio di sanguinamenti associati all'uso di aspirina a basse dosi viene completamente annullato in presenza di uso concomitante di IPP nella popolazione con età superiore ai 50 anni. Mentre, in

soggetti più giovani (30-50 anni) persiste un rischio doppio di emorragie associate all'uso di aspirina anche in presenza di IPP.

In base a quanto indicato dalla suddetta Nota AIFA ed alle evidenze fornite dai nuovi studi, non è da ritenersi giustificato il ricorso alla terapia gastroprotettiva in corso di terapia cronica con antiinfiammatori o con ASA se non sono presenti altri fattori di rischio. Né è giustificato l'impiego di tali farmaci in caso di terapie isolate (steroidi, con eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti diversi dall'acido acetilsalicilico e anticoagulanti).

Quindi, si può ritenere correttamente applicata la Nota 1 soltanto se la terapia gastroprotettiva è prescritta per:

- *soggetti di età avanzata in trattamento cronico con FANS o con ASA a basse dosi;*
- *soggetti in trattamento cronico con FANS o con ASA a basse dosi, che siano a rischio per pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante oppure che siano in terapia concomitante con anticoagulanti o cortisonici.*

NOTA 48	
<p><i>Farmaci antiulcera Anti H2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cimetidina</i> - <i>Famotidina</i> - <i>Nizatidina</i> - <i>Ranitidina</i> - <i>Roxatidina</i> <p><i>Inibitori di pompa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lansoprazolo</i> - <i>Omeprazolo</i> - <i>Pantoprazolo</i> - <i>Esomeprazolo</i> - <i>Rabeprazolo</i> 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — <i>Durata di trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ulcera duodenale o gastrica positive per H. pylori</i> • <i>per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione</i> • <i>ulcera duodenale o gastrica H. pylori negativa (primo episodio)</i> • <i>malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)</i> — <i>Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>sindrome di Zollinger-Ellison</i> • <i>ulcera duodenale o gastrica H. pylori negativa recidivante</i> • <i>malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite recidivante</i>

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è la più importante e diffusa patologia acido-correlata. Il trattamento in acuto delle forme moderate-gravi ai dosaggi ottimali presenta alte percentuali di guarigione (>90% ad 8 settimane nell'esofagite)^[3]. Le linee guida raccomandano per il trattamento della fase acuta una durata di 4-8 settimane iniziando con dosi piene, da assumersi preferibilmente a stomaco vuoto, e da ridurre alla dose minima efficace al raggiungimento del controllo dei sintomi (schema "a ribasso" o "step-down"). Dosi superiori a 40 mg non aumentano ulteriormente l'efficacia come evidenziato da uno studio di dose-ranging con il lansoprazolo^[4]. Alla piena risoluzione dei sintomi, il trattamento può essere sospeso per valutare il successivo decorso della malattia, che può recidivare a variabile distanza di tempo dall'interruzione della terapia. In

presenza di NERD (malattia da reflusso non erosiva), si consiglia la somministrazione quotidiana a dosi piene di IPP secondo lo schema “step-down” sino a completa scomparsa dei sintomi. Nei soggetti con NERD la risposta al farmaco può essere minore, in questi casi prima di aumentare la dose sarebbe opportuno valutare l’associazione tra sintomi e reflusso acido mediante pH-metria esofagea. Nelle manifestazioni atipiche della malattia sono in genere richiesti dosaggi elevati (40 mg) e per tempi prolungati^[2]. Il trattamento a lungo termine con IPP, efficace per prevenire le recidive di MRGE, può essere attuato con diverse modalità a seconda della risposta clinica del paziente: continuativa; intermittente; on demand. La terapia di mantenimento continuativa va proposta ai pazienti con esofagite iniziale grave, con frequenti recidive, con sintomi ancora presenti nonostante la guarigione endoscopica, che non rispondono alla terapia al bisogno ed il dosaggio dovrebbe essere quello minimo efficace per il controllo dei sintomi ^[5,6]. Nelle forme lievi di MRGE si può utilizzare uno schema di trattamento intermittente a dosi piene (brevi periodi: 2-4 settimane) ^[7] e nei pazienti con NERD si può ricorrere al trattamento *on-demand*, cioè quando si presentano i sintomi ^[8].

Comparazione delle evidenze di efficacia e profilo di sicurezza

Gli IPP hanno una struttura chimica affine, sono tutti composti benzimidazolici sostituiti, e stesso meccanismo d’azione. Presentano differenze farmacodinamiche minime e qualche differenza farmacocinetica più evidente come la differente metabolizzazione epatica, attraverso il citocromo P-450, che influenza l’interazione con altri farmaci. Tutti gli inibitori di pompa protonica sono disponibili in commercio come miscele racemiche, eccetto l’esomeprazolo che è l’enantiomero levogiro dell’omeprazolo. Quest’ultimo viene inattivato in misura minore rispetto all’R-omeprazolo, raggiungendo così concentrazioni ematiche maggiori. La differente inattivazione dei due enantiomeri consente di ottenere, con la somministrazione di 20 mg di esomeprazolo, concentrazioni ematiche (valutate come area sotto la curva, AUC) del 70-90% superiori a quelle ottenute con 20 mg del racemo (omeprazolo) ^[9]. A causa delle maggiori concentrazioni ematiche l’esomeprazolo 20 mg/die per 5 giorni induce una soppressione dell’acidità gastrica superiore a quella che si ottiene con omeprazolo allo stesso dosaggio (90% vs 70%) ^[10]. Stando a questi dati, per ottenere un incremento di pH gastrico analogo a quello prodotto da 20 mg di omeprazolo sono sufficienti 14-16 mg di esomeprazolo.

I dati forniti da diversi studi clinici e meta-analisi indicano che il trattamento con esomeprazolo alla dose di 40 mg/die per più di 8 settimane, fornisce un più alto tasso di guarigione della MRGE erosiva e che la percentuale di pazienti con mantenimento della risoluzione dei sintomi (pirosi) è maggiore rispetto a omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg o pantoprazolo 40 mg. Inoltre, 20 mg/die di esomeprazolo hanno mostrato una maggiore efficacia in termini di mantenimento della guarigione della MRGE erosiva rispetto a lansoprazolo 15 mg/die o pantoprazolo 20 mg/die. In particolare nella revisione di Edwards e coll. il tasso di pazienti che hanno ottenuto una guarigione della MRGE è stato più elevato nel gruppo dei trattati con esomeprazolo 40 mg/die rispetto ai trattati con dosi standard degli altri PPI. Allo stesso modo, la metanalisi di Gralnek IM. ^[11] ha concluso che l’esomeprazolo comporta un 8% in più di sollievo dei sintomi di MRGE e un 10% in più di guarigione dell’esofagite erosiva rispetto agli altri PPI. Tali differenze sebbene presenti sono modeste da un punto di vista clinico, come evidenziato dagli stessi autori. Inoltre, occorre sottolineare che la dose di esomeprazolo utilizzata negli studi è di 40 mg, ben più elevata della dose standard utilizzata per gli altri IPP. Quindi,

sebbene esistano delle differenze farmacocinetiche e lavori che documentino una più protratta soppressione dell'acidità gastrica, nonché un maggior tasso di guarigione dell'esofagite erosiva, non si può affermare, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, che un IPP sia più efficace di altri dal momento che non esistono studi che dimostrino la superiorità di un IPP sugli altri se utilizzati a dosi equivalenti, come emerge anche dal Report 2009 del DERP ^[12].

Può, invece, avere una certa rilevanza la differente metabolizzazione epatica. Gli IPP sono metabolizzati a livello epatico da due enzimi del sistema citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4). Circa l'1-2% della popolazione è composta da "metabolizzatori lenti" (carenti del CYP2C19) che possono essere particolarmente predisposti alle interazioni farmacologiche. Il CYP2C19 è inibito dall'esomeprazolo che di conseguenza rende tutta la popolazione "metabolizzatori lenti" con conseguente aumento del rischio sopra descritto. In particolare, deve essere posta cautela nell'assunzione contemporanea di omeprazolo ed esomeprazolo con ansiolitici ed ipnotici, warfarin, fenitoina, diossina. Omeprazolo e lansoprazolo hanno una maggiore interazione potenziale rispetto a pantoprazolo ^[13] che essendo metabolizzato anche da una sulfotransferasi citosolica impegna meno il sistema dei citocromi e questo spiegherebbe la minore interazione con farmaci che utilizzano il CYP per la metabolizzazione.

Nella **Tabella 5** che segue, sono riportate le possibili interazioni desunte dalla scheda tecnica e dagli studi di confronto.

Tabella 5

Tabella tratta e modificata da Ubaldi E, et al ^[3].

	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	ESOMEPRAZOLO
Digossina	↑	↑	=	↑	=
Warfarin	↑	↑	=	=	=
Teofillina	=	=	=	=	?
Carbamazepina	↑	↑	=	?	↑
Diazepam	↑	=	=	=	↑
Fenitoina	↑	↑	=	=	↑
Contraccettivi	↑	↑	=	?	?
Interferenza cibo	No	+ 50% biodisponibilità	No	No	+ assorbimento
Riduzione assorbimento	Ketoconazolo itraconazolo	Ketoconazolo Sali di ferro Esteri ampic.	?	Ketoconazolo	Ketoconazolo itraconazolo
Legenda					
↑ aumento delle concentrazioni ematiche; = non interferisce; ? dato non noto agli Autori					

Gli IPP sono, generalmente, ben tollerati sia nei trattamenti a breve che a lungo termine. I più comuni effetti indesiderati sono:

- disturbi gastrointestinali: diarrea, nausea, vomito, stitichezza, meteorismo, dolore addominale;
- cefalea;

- reazioni d'ipersensibilità (rash, orticaria, angioedema, broncospasmo, anafilassi);
- prurito, vertigini, edemi periferici, dolore muscolare ed articolare, malessere, visione offuscata, depressione e secchezza delle fauci.

Gli inibitori della pompa protonica riducendo l'acidità gastrica possono favorire le infezioni gastrointestinali.

Durante la sorveglianza post marketing sono emersi ulteriori possibili eventi avversi correlabili all'uso degli IPP che, in alcuni casi, hanno portato le Agenzie Regolatorie ad emettere degli *alert* :

- Aumento, anche se modesto, di fratture osteoporotiche del femore correlate all'uso cronico ^[14-18]
- Aumento della prevalenza di polmoniti ed enteriti da *Campylobacter* e di infezioni da *Clostridium difficile* ^[19]
- Comparsa di spasmi muscolari (tetano), irregolarità del battito cardiaco (aritmie) e convulsioni per ipomagnesia conseguente al trattamento a lungo termine ^[20]
- Insorgenza di gravi disturbi psichiatrici ^[21]
- Interazione farmacologica di omeprazolo o esomeprazolo con il clopidogrel ^[22-27]
- Nei pazienti trattati con Acido Acetilsalicilico per un primo infarto miocardico, è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associato all'uso concomitante di PPI (dato non definitivo ed emerso da studi retrospettivi) ^[28-31]

In conclusione, gli inibitori di pompa protonica presentano un profilo di sicurezza e di efficacia sovrapponibili per cui la scelta di una molecola rispetto ad un'altra dovrebbe essere basata sulla valutazione dei vantaggi (relativi) di ciascun IPP (lunga esperienza clinica dell'omeprazolo, maggior rapidità nel risolvere i sintomi del lansoprazolo, minori interazioni farmacologiche del pantoprazolo, maggior controllo della secrezione acida dell'esomeprazolo) e sulla base delle indicazioni approvate dalle Agenzie Regolatorie che, lo si rammenta, non sono uguali per tutti gli IPP (vedere la tabella 1 che riassume schematicamente indicazioni e posologie degli IPP in commercio). Inoltre, appare appropriato prescrivere sempre il farmaco a più basso costo a parità di efficacia documentata e di applicabilità al singolo paziente.

L'utilizzo di questi farmaci nella popolazione anziana deve essere attentamente valutato in considerazione dell'atrofia della mucosa gastrica e del fatto che questi pazienti sono, in genere, politrattati e quindi a rischio di interazione farmacologica.

L'utilizzo endovenoso è giustificato solo nel trattamento delle emorragie digestive e nei casi in cui sia impossibile la somministrazione per via orale.

I pazienti con prescrizioni di FANS per brevi periodi (in acuto) non devono ricevere una concomitante prescrizione di IPP a scopo preventivo, dal momento che tale utilizzo non ha nessun razionale.

Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate

Tabella 6 - indicazioni registrate e posologie (come da scheda tecnica)

	OMEPRAZOLO		LANSOPRAZOLO		PANTOPRAZOLO		RABEPRAZOLO		ESOMEPRAZOLO	
	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)
[48]▲ Ulcera peptica Hp+ (in associazione ad appropriati regimi antibatterici)	20 bid (triplice terapia) 40 od (duplice terapia)	1 2-4	30 bid	1-2	40 bid Se per la cicatrizzazione è indicato un ulteriore trattamento, si adotta la posologia per ulcera gastrica e duodenale.	1-2	20 bid	1-8 ✕	20 bid	1
[48]▲ Ulcera duodenale Hp+ Pediatrica (in associazione ad appropriati regimi antibatterici)	>4 anni di età 10- 20 bid in base al peso corporeo	1-2								
[48]▲ Ulcera ^a gastrica /duodenale **(UG ² /UD ¹ severa)	20 od **40 od	4-8 (UG) ✕ 2-4 (UD) 4 (UD) 8 (UG)	30 od	4-8 (UG) ✕ 2-4 (UD)	40 od (40 bid in caso di mancata risposta)	4-8 (UG) ✕ 2-4 (UD)	20 od	6-12 ✕	40 od	4
[1]▲ Prevenzione ulcere da FANS	20 od	4-8	15-30 od	4	20 od				20 od	
[48]▲ <u>Trattamento</u> ulcere da FANS	20 od		30 od						20 od	4-8
[48]▲ MRGE con esofagite ^b	20-40 od	4-8 ✕	30 od	4-8 ✕	20-40 od	4-8 ✕	20 od	4-8 ✕	40 od	4-8 ✕
[48]▲ MRGE senza esofagite ^b	10-20 od	4	15-30 od	4-6	20 od	4-8	10 od	4	20 od	4
[48]▲ Prevenzione delle recidive di esofagite da reflusso	10-20 od		15-30 od		20-40 od		10 on demand		20 od	
[48]▲ Terapia di mantenimento della MRGE	10-20 od		15-30 od		20 od on demand		10-20 od		20 od (eventualmente on demand)	
[48]▲ MRGE Pediatrica	Da 1 anno di età 10-20 od Da 2 anni di età 20-40 od	4-8 ✕ (Esofagite da reflusso) 2-4 (Pirosi e rigurgito acido)							Da 1 anno di età: Esofagite erosiva 10 od (da 10 a <20Kg) 10-20 od (>20Kg) MRGE 10 od	8 ✕
[48]▲ Sindrome di Zollinger Ellison	60 od (fino a un massimo di 120 in due somministrazioni giornalieri)	Secondo necessità clinica	60 od (fino a un massimo di 180, oltre i 120 mg frazionare in due somministrazioni giornaliere)	Secondo necessità clinica	80 od (dosi >80 mg devono essere suddivise in due somministrazioni)	Secondo necessità clinica	60 od fino ad un massimo di 120 mg, tale dose può essere frazionata in due somministrazioni giornaliere	Secondo necessità clinica	40 bid (fino a 160 mg, per dosi >80 mg le somministrazioni devono essere frazionate)	Secondo necessità clinica
Dispepsia non ulcerosa	10-20 od	4								
Somministrazione via sondino naso gastrico			SI						SI	
Formulazione E.V	UD¹, UG², Esofagite da reflusso 40 od Sindrome ZE³ 40 od- 60 od (fino a 80-120 mg in due o tre somministrazioni)				UD¹, UG², Esofagite: 40 od Sindrome ZE³ 80 od (fino a 160 mg; per dosi >80 mg frazionare in 2 somministrazioni)				Esofagite: 40 od MRGE sintomatica: 20 od Guarigione e prevenzione ulcere da FANS: 20 od	

LEGENDA

-Od: one a day (una volta al giorno)
-Bid: bis in die (due volte al giorno)
-On demand: al bisogno

1-UD: ulcera duodenale
2-UG: ulcera gastrica
3-ZE: Zollinger Ellison

Le indicazioni terapeutiche con il simbolo ▲ sono quelle rimborsate con nota [1] o [48] e il simbolo ✕ indica un limite nella durata di trattamento: 4 settimane (occasionalmente 6). Nelle forme recidivanti di UD/UG H.pylori-negative e di MRGE e nella sindrome di Zollinger Ellison, è previsto un trattamento di durata prolungata con rivalutazione ad un anno.

a: ulcera gastrica/duodenale H. pylori-negativa (primo episodio)
b: MRGE con o senza esofagite (primo episodio)

Comparazione prezzi

La commercializzazione dei generici di Lansoprazolo, Omeprazolo, Esomeprazolo e Pantoprazolo e conseguentemente l'introduzione del prezzo di riferimento ci permette di costruire una scala dei costi relativa agli IPP. Nella **Tabella 7** sono riportati i costi in Euro delle singole confezioni di IPP e i relativi costi/DDD.

Tabella 7 - costi terapia per DDD

	Formulazioni orali (14 cpr)	DDD (mg)	DDD tot.	Costo conf.*	Costo/DDD
Omeprazolo	10-20 mg	20,00	7-14	3,22-6,08	0,46-0,43
Lansoprazolo	15-30 mg	30,00	7-14	4,09-6,65	0,58-0,48
Pantoprazolo	20-40 mg	40,00	7-14	4,31-7,79	0,62-0,56
Rabeprazolo	10-20 mg	20,00	7-14	10,02-18,42	1,43-1,32
Esomeprazolo	20-40 mg	30,00	9,3 -18,7	6,08-7,89	0,65-0,42
	Formulazioni ev	DDD (mg)	DDD tot.	Costo conf. (ex-factory)	Costo/DDD
Omeprazolo	40mg	20.00	2	3.90	1.95
Pantoprazolo	40mg	40.00	1	2.98	2.98
Esomeprazolo	40mg	30.00	1.3	5.2	3.90

Fonte: Farmadati italia accesso 14/12/2011

* Per i principi attivi a brevetto scaduto sono stati considerati i prezzi di riferimento della lista di trasparenza AIFA aggiornata al 18 novembre 2011.

Tabella 8 - Comparazione prezzi branded-originatori e unbranded-equivalenti

Principi attivi presenti nella lista di trasparenza AIFA al 18 novembre 2011	Prezzi di riferimento lista di trasparenza agg18 novembre 2011	Prezzo specialità branded NON ALLINEATO al 18 novembre 2011	Differenza prezzo riferimento AIFA/prezzo branded non allineato	Quota a carico del cittadino*
Omeprazolo14cps 10mg RM	€ 3,22	€ 4.54-4.61	1,32- 1.39	1,82- 1.89
<i>Antra® (Astrazeneca) € 4.54 - Losec® (Astrazeneca) € 4.54 - Mepral® (Bracco) € 4.61 - Omeprazen®(Malesci) €3.54</i>				
Omeprazolo14cps 20mg RM	€ 6,08	€ 7.58-8.44	1,50- 2.36	2,00- 2.86
<i>Antra® (Astrazeneca) € 7.58 - Losec®(Astrazeneca) € 7.58- Mepral® (Bracco) € 8.44</i>				
Pantoprazolo 14cpr 20mg	€ 4,31	€ 5.74	1,43	1,93
<i>Pantecta®(Nycomed) €5.74 - Pantopan®(Almirall) €5.74 - Pantorc®(Nycomed) €5.74- Peptazol®(Recordati) €5.74</i>				
Pantoprazolo 14cpr 40mg	€ 7,79	€ 9.57	1,78	2,28
<i>Pantecta®(Nycomed) €9.57- Pantopan®(Almirall) €9.57- Pantorc®(Nycomed) €9.57- Peptazol®(Recordati) €9.57</i>				
Lansoprazolo14cpr 15mg	€ 4,09	€ 5.55-5.56	1.46-1,47	1.96-1,97
<i>Lansox®(Takeda) € 5.56 – Limpidex (Sigmatau) € 5.55- Zoton (Wyeth) € 5.55</i>				
Lansoprazolo14cpr 30mg	€ 6,65	€ 9.48-9.49	2.83-2,84	3.33-3,34
<i>Lansox®(Takeda) € 9.49– Limpidex (Sigmatau) € 9.48- Zoton (Wyeth) € 9.48</i>				
Esomeprazolo14cpr 20mg	€ 6,08	€ 7.08- € 7.58	1,00- 1.5	1,50- 2.00
<i>Axagon® (Simesa) € 7.08- Esopral® (Bracco) € 7.58- Lucen® (Malesci) € 7.08- Nexium® (Astrazeneca) € 7.08</i>				
Esomeprazolo14cpr 40mg	€ 7,89	€ 8.89- € 9.39	1,00- 1.5	1,50- 2.00
<i>Axagon®(Simesa) € 8.89- Esopral®(Bracco) € 9.39- Lucen®(Malesci) € 8.89- Nexium®(Astrazeneca) € 8.89</i>				

* La quota a carico del cittadino è costituita dalla quota fissa di partecipazione 0.50€ (Decreto del Commissario ad Acta per l'attuazione del piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario n. 17 del 22.04.2011 - INTEGRAZIONE DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO AD ACTA n. 14/09 DEL 12 MARZO E S.M.I. - MISURE DI COMPARTICIPAZIONE ALLA SPESA FARMACEUTICA CONVENZIONATA) e dalla differenza tra prezzo di riferimento e prezzo del farmaco branded non allineato

Bibliografia

- 1) Gruppo OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011
- 2) Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal bleeding in a Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; Jun 6.
- 3) Ubaldi E, Tosetti C "Gli inibitori di pompa protonica". Prescrivere, Rivista SIMG 2002; 4-5: 23-9.
- 4) Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Iennings DE, Greski-Rose PA. A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. Am J Gastroenterol 1998; 3: 238-43.
- 5) Baldi F, Crotta S, Morelli A, et al. Linee Guida per la gestione dei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo. G Gastroenterol 2000; 5:78-82.
- 6) Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval workshop report. Gut 1999; 44 (Suppl.2):S1-16.
- 7) Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. BMJ 1999; 318:502-7.
- 8) Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis-a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 907-14.
- 9) Hassan-Alin M. Eur J Clin Pharmacol. 2005.
- 10) Andersson T. Aliment Pharmacol Ther 2001
- 11) Clin Gastroenterol Hepatol 2006
- 12) McDonagh MS. Drug Effectiveness Review Project, 2009
- 13) Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. Clin Ther 2000; 22:266-80;
- 14) FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors (Internet) Maggio 2010 disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
- 15) Yang Y.X et al. Long-term PPI therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-53
- 16) Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Am J Gastroenterol. 2011; Apr 12.
- 17) Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; Jun 22.
- 18) Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med. 2011;124:519-26.

- 19) Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2047-56;
- 20) FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs), Marzo 2011;
- 21) Gallo U, Magro A. Inibitori di pompa sulla psiche. *Focus farmacovigilanza* (Internet) 59: disponibile all'indirizzo: <http://www.sfm.univr.it/it/Focus/focus/0912-f58.pdf>
- 22) Clopidogrel boxed warning della FDA: http://www.farmaci.abruzzo.it/documenti/farmacovigilanza/novita_sulle_adr/Clopidogrel_2010.pdf
- 23) Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
- 24) O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
- 25) Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med*. 2010;170:704-10.
- 26) Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2624-41.
- 27) Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, Little BB, Kelly KC, Gunter JT, Tortorice KL, Shank M, Cryer B, Reilly RF, Rao SV, Kastrati A, de Lemos JA, Brilakis ES, Bhatt DL. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011; 107:871-8.
- 28) 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; 342:2690.
- 29) Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:163-8;
- 30) Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*; 96:368-71.
- 31) Kasprzak M. et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2009; 16:535-44;