

Regione Piemonte

Azienda Sanitaria Locale CN2



Guida pratica alla prescrizione e all'uso dei farmaci inibitori della pompa protonica (PPI)



CFI (Commissione farmaceutica interna) ASL CN2 Alba - Bra

Elaborato dal gruppo di lavoro aziendale composto da:

- Dott. Battaglia Vittorio
- Dott. Boscarino Sandro
- Dott. Cavalli Sebastiano
- Dott. Gola Lorenzo
- Dott. Riella Felice

Con la collaborazione della Dott.ssa Castellino Loredana

Indice

CAPITOLO PRIMO: caratteristiche a confronto degli IPP

IN BREVE: breve riassunto della guida -----	3
1. Cenni sulla regolazione fisiologica e farmacologica della secrezione acida gastrica-----	8
1.1 Meccanismo d'azione-----	9
1.2 Altri farmaci nel trattamento dell'ipersecrezione acida gastrica-----	10
1.2.1 Antiacidi-----	10
1.2.2 Antagonisti dei recettori H2 (H2 antagonisti)-----	11
1.2.3 Confronto tra IPP e H2 antagonisti-----	11
1.2.4 Analoghi delle prostaglandine e misoprostolo-----	11
1.2.5 Sucralfato -----	11
2. I farmaci IPP: caratteristiche -----	12
2.1 La struttura chimica degli inibitori della pompa protonica-----	12
2.2 Farmacocinetica e farmacodinamica-----	13
<i>Tab.1 Proprietà farmacocinetiche</i> -----	14
<i>IN EVIDENZA: L'esomeprazolo:Ipp di ultima generazione</i> -----	15
2.3 Interazioni-----	17
<i>IN EVIDENZA: Gli IPP riducono l'efficacia del clopidogrel (Plavix)</i> -----	17
<i>Tab.2: Gli effetti degli IPP sugli altri farmaci</i> -----	18
2.4 Effetti collaterali -----	20
<i>Tab.3: effetti collaterali degli IPP</i> -----	20
2.5 Modalità di corretta assunzione delle formulazioni orali-----	22
<i>Tab.4 Modalità di corretta assunzione degli IPP</i> -----	23
2.6 Controindicazioni-----	24
<i>Tab.5 Controindicazioni</i> -----	24
<i>IN EVIDENZA: Età pediatrica</i> -----	25
<i>IN EVIDENZA: Indicazione dei PPI in gravidanza</i> -----	26
3. Indicazioni terapeutiche registrate -----	27
3.1 Formulazioni orali-----	27
<i>Tab. 6: Indicazioni registrate delle formulazioni orali</i> -----	27
3.2 Formulazioni iniettabili-----	29
<i>Tab. 7: Indicazioni registrate delle formulazioni iniettabili</i> -----	29
4. Indicazioni autorizzate secondo le note AIFA-----	30
4.1 Nota 1-----	30
4.2 Nota 48-----	34
5. Trattamenti per i quali la profilassi con antisecretori non è raccomandata -----	37
5.1 Corticosteroidi ed anticoagulanti orali -----	37
5.2 Eparine-----	37
5.3 Bisfosfonati-----	37
<i>IN EVIDENZA: Note sul confronto tra gli IPP</i> -----	38

CAPITOLO SECONDO: caratteristiche, diagnosi e trattamento terapeutico delle principali patologie

1. La dispepsia-----	40
1.1 Trattamento -----	40
2. Ulcera peptica associata ad infezioni da <i>Helicobacter pylori</i> -----	42
2.1 Trattamento -----	43
2.2 Strategia di follow-up dell'ulcera peptica -----	44
3. Malattia da reflusso gastroesofageo-----	45
3.1 Accertamenti strumentali-----	45
3.1.1 EGDS: indicazioni nella MRGE-----	45
3.1.2 Classificazione endoscopica dell'esofagite-----	46
3.1.3 PH impedenziometria esofagea 24 ore nelle MRGE-----	46
3.1.4 PPI test -----	46
3.2 Trattamento farmacologico -----	47
4. Ulcera da stress -----	49
4.1 Raccomandazioni-----	49
5. Gastroprotezione-----	50
5.1 FANS e ASA a bassi dosaggi -----	50
<i>IN EVIDENZA: Raccomandazioni per un corretto uso dei FANS o dell'ASA</i>	
<i>Antiaggregante</i> -----	52
5.2 Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS -----	52
5.3 Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da ASA a basso dosaggio-----	52
5.4 Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS e ASA-----	53
5.5 Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale in corso di doppia terapia antiaggregante -----	53
5.6 I coxib-----	54
<i>IN EVIDENZA: Perché non prescrivere un coxib in alternativa ad un FANS</i> -----	54
6. Gli IPP iniettabili -----	55
6.1 Dose, modo e tempi-----	55
<i>Tab.8 Dose, modo e tempi di somministrazione</i> -----	55
6.2 Istruzioni per la preparazione-----	56
<i>Tab.9 Istruzioni per la preparazione</i> -----	56
6.3 Pazienti speciali -----	57
<i>Tab.10 Pazienti speciali</i> -----	57
6.4 Linee guida all'uso degli IPP iniettabili-----	58
<i>IN EVIDENZA: Conclusioni e modalità prescrittive</i> -----	60

CAPITOLO TERZO: analisi dei consumi e dei costi a carico della ASLCN2

1. Analisi dei costi per il SSN-----	62
1.1 Le formulazioni disponibili in Italia-----	62
1.2 Formulazioni orali di mantenimento in ordine di prezzo di rimborso del SSN crescente	63
1.3 Formulazioni orali ad alto dosaggio in ordine di prezzo di rimborso del SSN crescente	64
1.4 Formulazioni iniettabili in ordine di prezzo crescente per l'ASL CN2 -----	64
2. Consumi ospedalieri IPP-----	65
2.1 Consumi totali degli IPP orali relativi all'anno 2008 (Ospedale San Lazzaro e Ospedale Santo Spirito)-----	65
2.2 Consumi totali degli IPP iniettabili relativi all'anno 2008 (Ospedale San Lazzaro e Ospedale Santo Spirito)-----	65
<i>Grafico 1: consumo IPP iniettabili nell'anno 2008 negli Ospedali dall'ASLCN2 (cfr primo - secondo semestre)-----</i>	65
<i>Grafico 2: reparti aventi maggior consumo di omeprazolo ed esomeprazolo fiale nell'Ospedale San Lazzaro nell'anno 2008-----</i>	66
<i>Grafico 3: reparti aventi maggior consumo di pantoprazolo fiale nell'Ospedale Santo Spirito nell'anno 2008-----</i>	66
<i>Grafico 4: consumo totale IPP orali anno 2008 Ospedale San Lazzaro (cfr primo – secondo semestre)-----</i>	67
<i>Grafico 5: consumo totale IPP orali anno 2008 Ospedale Santo Spirito (cfr primo – secondo semestre)-----</i>	67
<i>Grafico 6: reparti aventi maggior consumo di pantoprazolo 40 mg cp nell'Ospedale Santo Spirito nell'anno 2008-----</i>	68
<i>Grafico 7: reparti aventi maggior consumo di omeprazolo cp nell'anno 2008 nell'Ospedale San Lazzaro-----</i>	68
2.3 Note sul confronto degli IPP negli Ospedali “San Lazzaro” e “Santo Spirito”-----	69
3. Consumi territoriali dell'ASLCN2 nell'anno 2008-----	70
<i>Grafico 8: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in numero di confezioni commerciali-----</i>	70
<i>Grafico 9: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in numero di confezioni commerciali-----</i>	71
<i>Grafico 10: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in spesa SSN -----</i>	71
Bibliografia -----	72

IN BREVE....

Cap. primo: GLI IPP...CARATTERISTICHE GENERALI

Gli inibitori di pompa hanno una differente farmacocinetica (diversa forza di legame con la pompa protonica, modalità di inattivazione e velocità di eliminazione).

Questo si traduce in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nell'entità dell'inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia, ma **non determinano una differenza di efficacia nelle condizioni cliniche in cui, in base alle note AIFA 1 e 48, è previsto il loro impiego.**

- **Profilo delle interazioni farmacologiche:** pantoprazolo e rabeprazolo hanno profilo di interazioni più sicuro rispetto agli altri IPP; in ogni caso sono comunque pochi i casi di interazioni rilevanti dal punto di vista clinico e il rischio aumenta proporzionalmente all'aumentare dell'età del paziente e del numero di farmaci assunti. Andando a interferire con il valore di Ph dello stomaco possono modificare l'assorbimento dei farmaci il cui assorbimento è Ph dipendente (es. Ketoconazolo).

NB. Attenzione alla co-somministrazione IPP + clopidogrel: si può ridurre di metà l'efficacia del farmaco antiaggregante (vd. Paragrafo 2.3 pag 17)

- **Modalità di corretta assunzione:** gli IPP devono essere assunti preferibilmente al mattino a digiuno (30 minuti prima del pasto). Le compresse gastroresistenti e le capsule rigide devono essere assunte intere. In alcuni casi, per agevolare la somministrazione, è possibile aprire la capsula (omeprazolo) per assumerne il contenuto con liquidi, sciogliere la compresse in bocca (Lansoprazolo orosol.) o disperdere le compresse in acqua (esomeprazolo) (vd. Paragrafo 2.5 pag. 22).

- **Somministrazione mediante sondino naso gastrico:** sono autorizzati alla somministrazione mediante sondino naso-gastrico il lansoprazolo orosolubile e l'esomeprazolo (vd. Paragrafo 2.5 pag. 22)

- **Uso in età pediatrica e in gravidanza:** l'unico IPP approvato nell'età pediatrica è l'omeprazolo. Nessun IPP è espressamente approvato per l'uso in gravidanza (vd riquadro IN EVIDENZA pag 25).

- **Indicazioni terapeutiche delle formulazioni orali** (Vd. Paragrafo 3.1 pag. 27): Le indicazioni approvate dal Ministero della Salute non sono uguali per tutti gli IPP. Tutte le molecole possono essere utilizzate per il trattamento a breve termine della MRGE erosiva e per l'eradicazione dell'H. pylori in corso di ulcera peptica. Per la prevenzione e il trattamento delle lesioni da FANS sono autorizzati l'omeprazolo, il lansoprazolo e l'esomeprazolo.

NB. La prescrizione degli IPP a carico del SSN è regolata dalle note AIFA 1-48 (spiegazione a pag. 30), che tendono ad equiparare tutti gli IPP; di conseguenza, al momento della prescrizione, occorre fare riferimento a tale nota, indipendentemente dalle differenze tra le indicazioni registrate per le varie molecole.

NOTA 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

Alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- In trattamento cronico con Farmaci antiinfiammatori non steroidei
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purché sussista una delle seguenti condizioni:

- Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- Concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici
- Età avanzata

Gastroprotettori: Misoprostolo, Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo, Misoprostolo + diclofenac*

NOTA 48

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

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (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);

- durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:

- sindrome di Zollinger-Ellison;
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, 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 inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.

La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.

Farmaci antiulcera:

⇒ Anti H2: Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Ranitidina, Roxatidina.

⇒ Inibitori di pompa: Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo

- **Trattamenti per i quali la profilassi con antisecretori non è raccomandata:** l'uso degli IPP non è raccomandato nel trattamento con anticoagulanti e corticosteroidi, eparine e bisfosfonati (vd paragrafo 5 pag. 37.)
- **Indicazioni terapeutiche delle formulazioni iniettabili:** la somministrazione per via iniettabile degli IPP **non** è indicata nei casi in cui il paziente sia in grado di assumere il farmaco per os.

L'esomeprazolo trova indicazione nella MRGE, nel trattamento e prevenzione delle ulcere da FANS e nell'esofagite da reflusso, mentre l'omeprazolo e il pantoprazolo sono indicati nell'esofagite da reflusso, nel trattamento delle ulcere gastriche e duodenali e nella sindrome di Zollinger-Ellison (vd. Paragrafo 6.1 pag.55.) Particolari precauzioni devono essere prese in caso di pazienti con insufficienza renale o epatica, negli anziani e nei bambini (in questi ultimi evitare la somministrazione) (vd paragrafo 6.3 pag. 57).

MODALITA' PRESCRITTIVE

Non vi sono differenze di efficacia tra gli IPP nelle condizioni cliniche in cui, in base alla nota AIFA 1 e 48, è previsto il loro impiego;

I **parametri** che possono determinare la differenza sono:

- **Costo:** tra le diverse molecole disponibili la preferenza deve ricadere, salvo casi particolari valutati attentamente dal medico, su:
 1. **Lansoprazolo generico oppure omeprazolo generico**
 2. **Pantoprazolo**
(vd. prezzi dettagliati di rimborso SSN a pag.62)
- **Profilo delle interazioni farmacologiche:** sulla base del profilo delle interazioni farmacologiche la scelta, soprattutto in caso di pazienti in politerapia, può ricadere preferibilmente su:
 1. **Pantoprazolo**
 2. **Rabeprazolo**



All'atto della prescrizione il medico **SPECIALISTA** è tenuto ad indicare:

- **Uno dei seguenti principi attivi : lansoprazolo/omeprazolo/pantoprazolo salvo nei casi sotto elencati:**
 1. Intolleranza accertata verso un PPI.
 2. Mancata o incompleta efficacia
- **Tipologia di dosaggio: dosaggio di mantenimento o dose piena**
- **Durata del trattamento**
- **Aderenza o meno alla nota AIFA 1 o 48**
- NB: la dispepsia e la gastrite non rientrano nelle condizioni rimborsabili dal SSN

Il **MMG**, tenendo conto del suggerimento terapeutico del medico specialista, effettuerà la propria prescrizione, sempre alla luce delle eccezioni elencate ai punti 1 e 2.

• **Ulcera duodenale HP positiva**

- Triplice terapia eradicante per 7- 10 giorni, quindi sospendere se il paziente è asintomatico, verificando l'avvenuta eradicazione.
- PPI a pieno dosaggio fino a 4-6 settimane se il paziente continua ad essere sintomatico o non è stata ottenuta l'eradicazione

• **Ulcera gastrica HP positiva**

- Eradicazione e terapia con PPI per 4 settimane, quindi verifica endoscopica della cicatrizzazione e biopsie di controllo per escludere neoplasia.
- In caso di persistenza dell'ulcera proseguire terapia fino a cicatrizzazione con ulteriore controllo endoscopico

• **Esofagite da reflusso con (GERD) o senza lesioni endoscopiche (NERD)**

- Sintomi tipici di MRGE (In assenza di segni di allarme): PPI a pieno dosaggio per un periodo di 4 settimane, se non efficacia effettuare doppio dosaggio per altre due settimane, se ancora sintomatico EGDscopia, quindi ridurre la dose a livello di mantenimento per altre 4 - 6 settimane ed infine ridurre al dosaggio minimo efficace fino ad eventuale sospensione e terapia "on demand". In caso di sintomi di allarme necessaria endoscopia.
- Sintomi atipici, manifestazioni extraesofagee (laringite, tosse stizzosa, asma bronchiale qualora siano escluse altre patologie) con concomitanti segni di reflusso gastro-esofageo: PPI a doppio dosaggio per un periodo protratto (3 mesi), quindi, se efficace, ridurre al dosaggio minimo efficace. N.B.: esistono pazienti con manifestazioni tipiche per MRGE in assenza di lesioni endoscopiche che non rispondono a terapia antisecretiva: approfondire accertamenti con pH impedenziometria: possibile reflusso alcalino o malattia di tipo funzionale nel qual caso è inutile proseguire con la terapia antisecretiva)

• **Gastroprotezione da FANS**

- Dosaggio dimezzato durante il periodo di assunzione del farmaco gastrolesivo (FANS) qualora esistano i presupposti (vedi nota 1): N.B.: la terapia con cortisone non necessita di gastroprotezione se non in associazione con FANS.

• **Dispepsia simil ulcerosa**

- Può essere utile effettuare tentativo terapeutico con PPI, ma la terapia spesso risulta inefficace e pertanto inutile; ricordare di ricercare ed eventualmente eradicare HP. Il trattamento non è prescrivibile con nota 48.

• **Sanguinamento gastroduodenale**

- Sanguinamenti di piccola entità in assenza di fattori di elevato rischio clinico o riscontro endoscopico di ulcere a basso rischio emorragico (forrest 2C – 3): terapia orale.
- Sanguinamenti con lesioni endoscopiche ad alto rischio emorragico o pazienti ad alto rischio clinico: PPI a bolo ev 80 mg (2 fiale), seguite da infusione ev di 8 mg/h (5 fiale nelle 24 ore: per praticità 2 fl in fisiologica 250 ml a 25 ml h) per 72 ore, seguito da PPI per os per 4-6 settimane (verificare Helicobacter P.)

• **Terapia eradicante Helicobacter Piloni**

- Terapia standard:
 - ⇒ IPP a pieno dosaggio in doppia somministrazione per 7 gg
 - ⇒ Amoxicillina 1 g per 2 per 7 gg
 - ⇒ Claritromicina 500 per due OPPURE Metronidazolo 250 mg per 3 per 7 gg.
- Terapia pazienti "non responder" a precedente trattamento:
 - ⇒ IPP dose standard bid per due settimane +
 - ⇒ Tetraciclina 100 mg bid. per due settimane +
 - ⇒ Bismuto 240 mg qid per due settimane + levofloxacina 250 mg bid per 2 settimane

CAPITOLO PRIMO

Caratteristiche a confronto degli IPP

1. Cenni sulla regolazione fisiologica e farmacologica della secrezione acida gastrica

La secrezione acida gastrica è un processo continuo e complesso nel quale molteplici fattori, centrali o periferici, contribuiscono ad un unico esito: la secrezione di H^+ da parte delle cellule parietali gastriche.

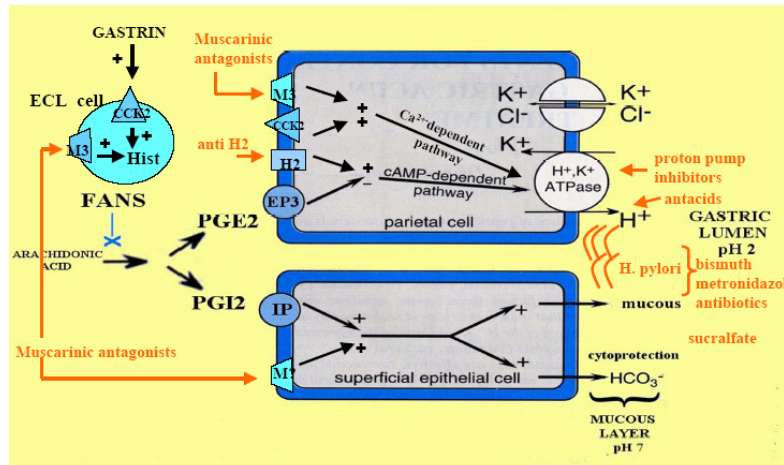


Fig.1. Regolazione fisiologica e farmacologica della secrezione acida gastrica

I fattori che regolano la secrezione acida, agendo su recettori localizzati sulla membrana basolaterale delle cellule parietali nel corpo e nel fondo dello stomaco, sono di diversa natura:

- ⇒ Paracrini (**istamina**): agiscono sul recettore **H₂** (recettore associato a una proteina G, la G protein coupled receptor, GPCR, che attiva la via del G_s - adenilato ciclasi - AMP ciclico – PKA). Le cellule ECL, fonte della secrezione gastrica di istamina, solitamente si trovano molto vicine alle cellule parietali gastriche. L'istamina agisce come mediatore paracrino , diffondendosi dal suo sito di rilascio alle vicine cellule parietali, dove attiva i recettori H₂.
- ⇒ Endocrini (**gastrina**): agiscono sul recettore **CCK₂** (recettore accoppiato a una GPCR che attiva la via del G_q – PLC – IP₃ – Ca²⁺). La gastrina, prodotta dalle cellule G antrali, è il più potente stimolo alla secrezione acida gastrica. Meccanismi multifattoriali, tra i quali l'attivazione del SNC, la distensione locale e la composizione chimica del contenuto gastrico, stimolano il rilascio di gastrina, la quale a sua volta stimola la secrezione acida gastrica in modo **indiretto**, attraverso l'induzione del rilascio di istamina da parte delle cellule ECL; sebbene con un ruolo minore la gastrina determini una stimolazione **diretta** delle cellule parietali.
- ⇒ Neuronali (acetilcolina, **Ach**): agiscono sul recettore **M₃** (recettore accoppiato a una GPCR che attiva la via del G_q – PLC – IP₃ – Ca²⁺). Le strutture più importanti per la stimolazione, da parte del SNC, della secrezione acida gastrica sono il nucleo motore del nervo vago, l'ipotalamo e il nucleo del tratto solitario. Le fibre efferenti che originano dal nucleo motore dorsale scendono allo stomaco attraverso il nervo vago e formano sinapsi con le cellule gangliari del sistema nervoso enterico.

L'Ach rilasciata dalle fibre vagali post-gangliari stimola **direttamente** la secrezione acida gastrica attraverso i recettori muscarinici M₃: in risposta alla vista, al sapore, all'odore e anche al pensiero del cibo ("fase cefalica" della secrezione acida) il SNC modula principalmente l'attività del sistema nervoso enterico attraverso il rilascio di Ach, stimolando la secrezione di acido gastrico.

L'Ach influenza anche in modo **indiretto** le cellule parietali gastriche attraverso l'aumento del rilascio di istamina da parte delle cellule enterocromaffino-simili (ECL) del fondo gastrico, e di gastrina dalle cellule G della parete antrale dello stomaco.

Le vie dipendenti dall'Amp-ciclico e dallo ione calcio (Ca²⁺) attivano la **pompa protonica H⁺,K⁺-ATPasi**, che scambia ioni idrogeno e potassio attraverso la membrana della cellula parietale. Questa pompa genera un elevato gradiente ionico, con un Ph intracellulare di circa 7.3 e un Ph intracanalicolare di circa 0.8.¹

I più potenti inibitori della secrezione acida gastrica sono gli inibitori della pompa protonica (IPP).

1.1 Meccanismo d'azione

Gli IPP sono pro farmaci che richiedono l'attivazione in un ambiente acido. Dopo essere stati **assorbiti** nella circolazione sistemica, i pro farmaci **diffondono** nelle cellule parietali gastriche e si **accumulano** nell'ambiente acido dei canalicoli secretori. Qui viene attivata da un processo catalitico mediato da protoni una **sulfenamide tetraciclica**, che intrappola i farmaci nei canalicoli così che non possono retro diffondere nelle cellule parietali.

La forma attivata dei pro farmaci si **lega** quindi covalentemente ai gruppi sulfidrilici della cisteina (ponte disolfuro) dell'H⁺,K⁺-ATPasi, inattivando la pompa protonica irreversibilmente.

La secrezione di acido gastrico riprende solo quando nuove molecole della pompa vengono sintetizzate ed espresse nella membrana luminale; in questo modo, nonostante gli IPP abbiano un'emivita plasmatica compresa tra 0.5 e le 2 ore, causano una prolungata (24-48 ore) soppressione della secrezione acida.

Poiché essi bloccano il passaggio finale della catena di produzione dell'acido, l'inibizione della secrezione acida ottenuta con questi farmaci si verifica indipendentemente dagli altri fattori stimolanti la secrezione stessa.

1.2 Altri farmaci nel trattamento dell'ipersecrezione acida gastrica

1.2.1 Antiacidi

Gli antiacidi sono farmaci usati da secoli per trattare la dispepsia e patologie acido-peptiche (pirosi retro sternale). Gli antiacidi sono basi deboli che reagiscono con l'acido cloridrico (HCl) presente nello stomaco, formando un sale e acqua. Si pensa che essi aumentino anche i meccanismi di protezione della mucosa gastrica attraverso la stimolazione di sintesi delle prostaglandine. Dopo un pasto l'HCl gastrico viene prodotto alla velocità di circa 45 mEq/h. Una dose di antiacido pari a 156 mEq, somministrata un'ora dopo il pasto, neutralizza efficacemente l'acidità gastrica per due ore.

Gli antiacidi però non sono tutti uguali e la loro capacità di durata nel tempo è variabile:

⇒ BICARBONATO DI SODIO

Reagisce rapidamente con l'HCl dando CO₂ e NaCl. Grazie alla CO₂ si presentano eruttazioni e distensione gastrica.

NB. Gli alcali che non reagiscono con l'acido sono rapidamente assorbiti e possono causare alcalosi metabolica a dosi elevate o in pazienti con insufficienza renale. L'assorbimento di NaCl può peggiorare la ritenzione idrica in pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione e insufficienza renale.

⇒ CARBONATO DI CALCIO

È meno solubile del precedente e reagisce più lentamente con l'HCl, dando origine a CO₂ e CaCl₂. Anch'esso può causare eruttazioni e alcalosi metabolica.

NB. Dosi eccessive di bicarbonato di sodio o carbonato di calcio, se il paziente assume molti prodotti caseari in contemporanea (contengono molto calcio), possono portare a ipercalcemia, insufficienza renale ed alcalosi metabolica (sindrome da latte e alcali).

⇒ IDROSSIDO DI MAGNESIO – IDROSSIDO DI ALLUMINIO

Reagiscono lentamente con HCl, dando cloruro di magnesio o cloruro di alluminio ed acqua. Non si hanno eruttazioni perché non si forma CO₂. Anche l'alcalosi metabolica è poco comune.

I Sali di magnesio non assorbiti possono dare diarrea osmotica, e i Sali di alluminio stipsi. Per questo motivo, cioè per rendere minimo l'impatto a livello della funzione intestinale, questi due agenti sono spesso presenti in associazione in specialità medicinali (idrossido di magnesio+algedrato).

Il magnesio e l'alluminio sono escreti per via renale, quindi i pazienti con insufficienza renale non devono assumere questi farmaci per tempi prolungati.

⇒ NB Tutti gli antiacidi possono influenzare l'assorbimento di altri farmaci.

Non devono pertanto essere assunti nelle due ore precedenti o successive all'assunzione dei seguenti farmaci: tetracicline, fluorochinoloni, itraconazolo e sali di ferro.

1.2.2 Antagonisti dei recettori H₂ (H₂ antagonisti)

Gli antagonisti dei recettori H₂ inibiscono la secrezione acida attraverso la competizione reversibile con l'istamina per il legame ai recettori H₂ sulla membrana basolaterale delle cellule parietali, inibendo prevalentemente la secrezione acida basale e quella stimolata dal pasto. Sono molto selettivi e riducono il volume del succo gastrico e la concentrazione di pepsina.

Gli anti-H₂ riducono la secrezione acida gastrica stimolata da istamina, gastrina o farmaci colino mimetici del 60-70% in 24 ore. Essi inibiscono soprattutto la secrezione acida notturna (che dipende per la maggior parte dall'istamina) mentre hanno un impatto modesto sulla secrezione acida stimolata dal pasto (data da istamina, gastrina e acetilcolina). La loro azione è mediamente efficace intorno alle 10 ore. Per questo motivo vengono somministrati due volte al giorno.

Essi comprendono: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina e roxatidina.

1.2.3 Confronto tra IPP e H₂ antagonisti

Gli antagonisti dei recettori H₂ inibiscono la secrezione acida attraverso la competizione reversibile con l'istamina per il legame ai recettori H₂ sulla membrana baso-laterale delle cellule parietali, inibendo prevalentemente la secrezione acida basale e quella notturna. La secrezione di acido gastrico da parte delle cellule parietali è regolata dall'enzima H⁺ / K⁺-ATPasi (pompa protonica).

Poiché l'attivazione della pompa protonica è l'ultimo stadio del processo di secrezione acida, l'inibizione di questo enzima da parte degli IPP bloccherà la secrezione acida indotta da **qualsunque** mediatore chimico (istamina, gastrina o Ach). Gli IPP sono pertanto degli agenti terapeutici più potenti e più di ampia portata rispetto agli anti-H₂.

1.2.4 Analoghi delle prostaglandine e misoprostolo

Il misoprostolo, un analogo sintetico delle prostaglandine, ha proprietà antisecretive e protettive e promuove la guarigione dell'*ulcera gastrica e duodenale*. Può prevenire le ulcere associate a FANS; il suo uso più appropriato è nei soggetti fragili o negli anziani nei quali l'assunzione di FANS non può essere sospesa.

È controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile e può dare disturbi quali diarrea, meteorismo, vertigini, sanguinamento vaginale.

1.2.5 Sucralfato

Farmaco antiulcera che agisce inibendo l'attività della pepsina, creando uno strato protettivo che impedisce l'azione dell'acido cloridrico sulla mucosa gastrica, e legando i sali biliari neutralizzando la loro aggressione nei confronti della mucosa stessa. Deve essere assunto a stomaco vuoto, altrimenti perde l'efficacia terapeutica. In alcuni casi può determinare nausea e stitichezza.

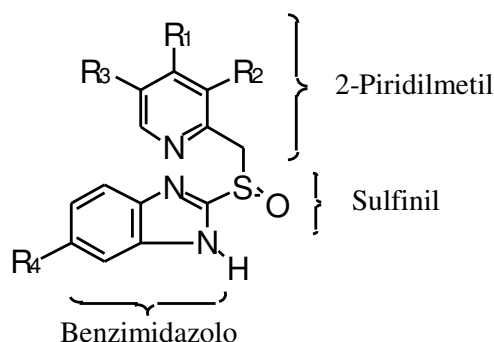
2. I farmaci IPP: caratteristiche

2.1 La struttura chimica degli Inibitori della Pompa Protonica

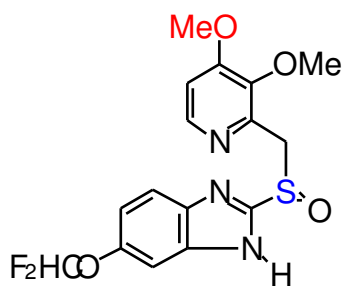
Come già detto i PPI formano un ponte disolfuro irreversibile con la CYS₈₁₃ (e/o CYS₈₂₂) dell'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, agendo esclusivamente sulla porzione extracitoplasmatica della proteina. Un ponte disolfuro non è altro che un legame covalente tra due atomi di zolfo: uno di questi è rappresentato dal gruppo SH del residuo CYS, mentre l'altro atomo di zolfo deve essere presente nella struttura dell'inibitore.

Ciò detto, non può sorprendere che la porzione farmacoforica dei PPI sia il **2-piridilmetil-sulfonilbenzimidazolo**. (Il termine **sulfonil** indica la presenza di un gruppo S=O). Ma per potersi legare al gruppo SH della CYS, il sulfonile deve essere attivato attraverso una serie di reazioni che inizia con la **protonazione dell'azoto piridinico**.

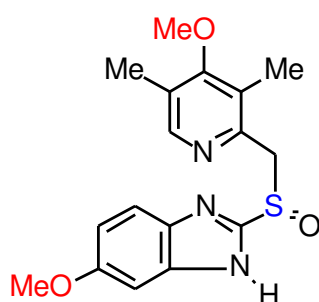
Struttura 2-Piridilmetilsulfonilbenzimidazolica



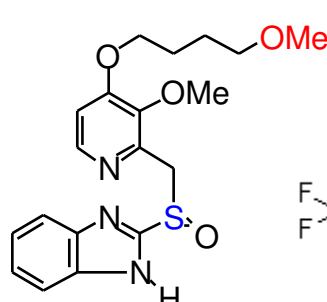
La successiva conversione nella forma **solfenamidica** attiva è rapida, e grazie alla sua elevata reattività la reazione irreversibile con il residuo di CYS dell'enzima è di fatto garantita.



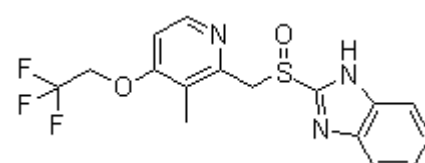
Pantoprazolo



Omeprazolo



Rabeprazolo



Lansoprazolo

2.2 Farmacocinetica² e farmacodinamica

Poiché è necessario un Ph acido nei canalicoli delle cellule parietali per attivare il farmaco e poiché il cibo stimola la produzione di acido gastrico, i farmaci di questa classe dovrebbero essere idealmente somministrati 30 minuti prima dei pasti. L'assunzione con il cibo potrebbe ridurre leggermente il tasso di assorbimento degli IPP, ma comunque non in maniera clinicamente significativa.

L'assunzione di altri farmaci che inibiscono la secrezione acida, come gli antagonisti del recettore H₂, dovrebbe teoricamente ridurre l'efficacia, ma la rilevanza clinica di questa potenziale interazione è ignota.

Una volta raggiunto il piccolo intestino, gli IPP sono assorbiti rapidamente, legati in gran parte alle proteine plasmatiche e quindi metabolizzati ampiamente dai citocromi (CYP) epatici, in particolare dal CYP2C19 e dal CYP3A4.

Poiché non tutte le pompe protoniche o tutte le cellule parietali sono attive simultaneamente, la massima abolizione della secrezione acida gastrica si ottiene dopo dosaggi ripetuti di farmaco. Per esempio sono necessari da due a cinque giorni di terapia a dosaggio pieno in monosomministrazione giornaliera per raggiungere un'inibizione pari al 70 % di quella massima. Un dosaggio iniziale più frequente (per esempio due somministrazioni al giorno) ridurrà il tempo necessario per il raggiungimento dell'inibizione completa, ma non è provato che migliori il risultato clinico.

Poiché l'inibizione delle pompe protoniche è irreversibile, la secrezione acida sarà inibita anch'essa per 24-48 ore o più, sino alla sintesi ed espressione sulla membrana luminale di nuove pompe protoniche.

Con la monosomministrazione giornaliera l'insufficienza renale cronica non porta all'accumulo del farmaco. La presenza di epatopatia riduce drasticamente l'eliminazione di esomeprazolo e lansoprazolo e, per tale motivo, si raccomanda di ridurre la dose giornaliera di esomeprazolo, mentre per il lansoprazolo la riduzione dovrebbe essere ritenuta solo opzionale.

La differenza tra esomeprazolo e omeprazolo sta nel fatto che esomeprazolo, essendo metabolizzato a livello epatico ad una velocità 10 volte inferiore rispetto a R-omeprazolo, garantisce livelli plasmatici di farmaco più elevati (vedi maggiorazione dell'AUC) con conseguente maggiore formazione di sulfenamide ciclica a livello della cellula parietale. Il vantaggio degli isomeri rispetto agli IPP racemici è in gran parte dipendente da questa proprietà³.

Il rabeprazolo è metabolizzato principalmente attraverso una via di riduzione non enzimatica a tioetere, con minore coinvolgimento degli enzimi che normalmente metabolizzano gli altri inibitori di pompa protonica (CYP2C19 e CYP3A4). Poiché quindi interessa in minor modo il sistema del CYP2C19, la sua farmacocinetica, biodisponibilità e farmacodinamica sono meno dipendenti da polimorfismo genetico.

Tab.1 Proprietà farmacocinetiche

	ASSORBIMENTO		DISTRIBUZIONE	METABOLISMO
	T _{max}	Biodisponibilità	Legame P.P.	CYP450
Omeprazolo	Da 0.5 a 3.5 h	Dal 30% al 40%(aumenta dopo somministrazioni ripetute)	95%	-metabolizzato dal CYP3A4 (prevalentemente) e dal CYP2C19
Lansoprazolo	1.7 h	Oltre 80%	97%	- metabolizzato dal CYP3A4 e dal CYP2C19 in metaboliti ad attività molto limitata
Pantoprazolo	2.5 h	Circa 77%	98%	- metabolizzato dal CYP3A4, dal CYP2C19 e da una sulfotransferasi citosolica (→minor interferenza con farmaci metabolizzati dal CYP450)
Rabeprazolo	Da 2 a 5 h	Circa 52%	96.3%	-metabolizzato in misura minore dal CYP3A e dal CYP2C19 (in metaboliti privi di azione antisecretoria) e principalmente per via non enzimatica ⁴
Esomeprazolo	1.5 h	90%(dopo monosomministrazione giornaliera ripetuta) e 64%(per singolo dosaggio)	97%	-metabolizzato dal CYP2C19 + CYP3A4→formazione di 3 metaboliti inattivi: 5-idrossi (25%); 5-O-desmetil (50%) e sulfone (25%). L'isomero R è metabolizzato dal CYP2C19 formando 94% di 5-idrossi metabolita secondo un meccanismo stereoselettivo molto veloce → Cl _{int} dell'isomero R è 2/3 superiore rispetto a esomeprazolo→ livelli plasmatici di Esomeprazolo sono + elevati già da subito (effetto di primo giorno) ⁵ -Somministrato a dosi ripetute è inibitore del CYP2C19 , ovvero del proprio metabolismo (caratteristica propria dell'isomero S), per cui trasforma tutti in potenziali metabolizzatori lenti.

IN EVIDENZA
L'ESOMEPRAZOLO: IPP di ultima generazione

Lo sviluppo di esomeprazolo nasce dalla consapevolezza che i singoli isomeri ottici di un composto racemico possono presentare differenze nel profilo farmacologico e di efficacia clinica, poiché gli enzimi (come le pompe protoniche) spesso mostrano differenze stereochimiche per un singolo isomero⁶.

La diversa farmacologia dell'esomeprazolo rispetto ai PPI di prima generazione:

- L'esomeprazolo è metabolizzato dagli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 che producono metaboliti farmacologicamente inattivi: il 5-idrossi(25%), il 5-O-desmetil(50%) (attraverso il CYP2C19) e il sulfone (25%)(attraverso il CYP3A4). Al contrario l'R-omeprazolo è metabolizzato per il 94% in 5-idrossi metabolica dal CYP2C19, attraverso un meccanismo stereoselettivo molto veloce (10 volte più veloce della stessa reazione quando questa interessa l'esomeprazolo): la clearance dell'esomeprazolo è quindi largamente inferiore a quella dell'R-omeprazolo per cui i livelli plasmatici di esomeprazolo sono significativamente più elevati sin dalla prima somministrazione (effetto di primo giorno). La biodisponibilità dell'omeprazolo dopo dose singola (20 mg) al primo giorno è del 40% mentre quella dell'esomeprazolo è del 68%⁷ ;
- L'esomeprazolo, dopo somministrazioni ripetute, diventa inibitore del CYP2C19 (ovvero del proprio metabolismo: questa è una proprietà specifica dell'isomero S, per cui interessa anche l'omeprazolo racemico ma per un 50%).

Con la dose di 40 mg la biodisponibilità di esomeprazolo raggiunge il 90%, valore più elevato tra tutti i PPI, per cui più farmaco è disponibile per il blocco delle pompe. Poiché l'inibizione riguarda soprattutto i metabolizzatori veloci è come se l'esomeprazolo trasformasse tutti in metabolizzatori lenti , per cui si riduce la variabilità della risposta interindividuale alla soppressione della secrezione acida.

Dalla farmacologia all'efficacia clinica:

- 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 MRGE⁸. 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. In queste condizioni un rapido inizio dell'effetto farmacologico è meno importante dell'effetto a lungo termine.
- Da uno studio del 2002 pareva che esomeprazolo alla dose di 40 mg (dose che attraverso l'inibizione del CYP2C19 garantisce i livelli più elevati di farmaco e la più alta biodisponibilità tra tutti i PPI) favorisse la guarigione in una percentuale maggiore di pazienti con esofagite dopo 4 settimane e 8 settimane di trattamento⁹. In uno studio prospettico successivo relativo all'uso dei PPI nell'esofagite da reflusso, effettuato su 999 pazienti¹⁰ e pubblicato nel 2005, il confronto tra esomeprazolo 40 mg vs lansoprazolo 30 mg ha evidenziato una frequenza di guarigioni superiore nel gruppo trattato con esomeprazolo (55.8% vs 47.5% p=0.005) alla quarta settimana di terapia. Questa **differenza** tuttavia **non** era più **statisticamente significativa** (77.5 vs 73.3% p=0.099) alla ottava settimana di terapia.

- Nei quattro studi riportati nel dossier dell'FDA¹¹ relativi al trattamento dell'esofagite da reflusso, due dei quali pubblicati, l'esomeprazolo (20 mg o 40 mg al giorno) è stato confrontato con l'omeprazolo (20 mg al giorno) per otto settimane in oltre 6000 pazienti. Complessivamente, secondo i revisori degli studi, l'esomeprazolo **non** ha dimostrato alcuna **superiorità** rispetto all'omeprazolo: infatti in due studi la differenza tra i trattamenti non è risultata statisticamente significativa mentre nei due studi dove lo era i dosaggi utilizzati non erano farmacodinamicamente equivalenti.
- Nel trattamento di mantenimento per la prevenzione delle recidive l'esomeprazolo è risultato più efficace del placebo, ma anche in questo caso 40 mg non sono risultati superiori a 20 mg.
- Il dossier dell'FDA relativo al trattamento del reflusso gastroesofageo riporta tre studi in doppio cieco in cui sono stati confrontati esomeprazolo 40 mg, esomeprazolo 20 mg e omeprazolo 20 mg assunti una volta al giorno in pazienti (oltre 2500) che soffrivano di pirosi da almeno 6 mesi. **Nessuno** degli studi **ha confermato la superiorità** dell'esomeprazolo (né 20 né 40 mg) rispetto ai 20 mg di omeprazolo.
- Due studi in doppio cieco hanno incluso rispettivamente 448¹² e 446¹³ pazienti: nel primo studio i pazienti erano positivi al test dell'urea ma senza ulcera attiva mentre nel secondo erano positivi al test dell'urea ma con ulcera duodenale attiva. Tutti i pazienti sono stati trattati con esomeprazolo 20 mg o omeprazolo 20 mg in associazione ad amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg 2 volte al giorno per sette giorni. In entrambi i casi **non è emersa differenza significativa**: la differenza tra le percentuali di eradicazione (in media 89%) e la differenza tra le percentuali di cicatrizzazione **non sono risultate statisticamente significative**.

2.3 Interazioni

Omeprazolo e lansoprazolo hanno una maggiore interazione potenziale rispetto a pantoprazolo; esomeprazolo ha un profilo potenzialmente simile all'omeprazolo¹⁴. Sono stati tuttavia riportati pochi casi di interazione rilevanti dal punto di vista clinico e il rischio aumenta proporzionalmente al numero di farmaci assunti in contemporanea e all'aumentare dell'età dei pazienti¹⁵.

ATTENZIONE: dal momento che gli IPP vanno a modificare il valore di Ph nello stomaco, andranno a interferire con l'assorbimento di quei farmaci il cui assorbimento è Ph dipendente (es.ketoconazolo).

IN EVIDENZA

Gli IPP riducono l'efficacia del Clopidogrel (Plavix®)

La somministrazione concomitante di IPP e clopidogrel può ridurre della metà l'efficacia del farmaco antiaggregante.

Questa indicazione proviene da uno studio denominato “ The clopidogrel Medco Outcomes Study”¹⁶ presentato all'American Heart Association in cui si è visto che **il rischio di eventi cardiaci maggiori aumenta del 50% quando i due farmaci sono associati rispetto alla somministrazione di clopidogrel in monoterapia.**

La spiegazione del fenomeno probabilmente risiede nel fatto che i PPI potrebbero interferire con un enzima coinvolto nel metabolismo del clopidogrel, neutralizzandone gli effetti.

Tab.2¹ Gli effetti degli IPP sugli altri farmaci

IPP	INTERAZIONI
Omeprazolo	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Aumenta l'assorbimento della digossina (10%), della nifedipina (10-20%) e del bismuto</u> • <u>Diminuisce l'assorbimento della vitamina B12 legata alle proteine</u> • La claritromicina aumenta i livelli plasmatici di omeprazolo • L'omeprazolo aumenta i livelli plasmatici di claritromicina • <u>Aumentano i livelli di methotrexate, se cosomministrato con omeprazolo, per diminuita escrezione renale di methotrexate</u> • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) • Aumento del tempo di eliminazione di diazepam, warfarin e fenitoina • NO interazioni con metronidazolo e amoxicillina
Lansoprazolo	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sucralfato e antiacidi contenenti magnesio ed alluminio diminuiscono l'assorbimento di lansoprazolo</u> • Interazioni a livelli del metabolismo di diazepam, fenitoina, contraccettivi orali, warfarin (non ci sono effetti clinicamente rilevanti sui livelli plasmatici di warfarin, teofillina e diazepam) • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo), esteri dell'ampicillina, sali di ferro • NO interazioni con FANS
Pantoprazolo	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci</u> • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) • NO interazioni significative con carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina, contraccettivi orali, claritromicina, metronidazolo e amoxicillina. • Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin e fenprocumone
Rabeprazolo	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci né con il cibo</u> • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)
Esomeprazolo	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) • Aumento della concentrazione di farmaci metabolizzati dal CYP2C19 (diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina...) • Diminuzione della clearance (45%) del diazepam nel caso di cosomministrazione • Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin all'inizio e al termine del trattamento • Aumento dell'AUC e prolungamento del t_{1/2} della cisapride • Diminuzione dell'AUC e della C_{max} di atazanavir /ritonavir • NO INTERAZIONI CON amoxicillina, chinidina, naprossene e rofecoxib • Aumento AUC esomeprazolo per somministrazione concomitante con claritromicina (inibitore del CYP3A4)

¹ Schede tecniche (carattere normale); www.AIRGE.it (corsivo, grassetto); Ubaldi E, Tosetti C. *Gli inibitori di pompa Protonica*. SIMG 4/5, giugno/luglio 2002 (sottolineato)

	Omeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo	Esomeprazolo
Amoxicillina	NO		NO		NO
Atazanavir/ritonavir	↓AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)	↓AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)	↓AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)	↓AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)	↓AUC e Cmax (evitare la co- somministrazione)
Bismuto	↑ <i>assorbimento</i>				
Caffeina			NO		
Carbamazepina	↑	↑	NO		↑
Chinidina					NO
Cibo	<u>NO</u>	↓	NO	NO	↓
Cisapride					↑AUC e t1/2
Citalopram					↑
Claritromicina	↑	↑	NO		
Clomipramina					↑
Clopidogrel	↓50%efficacia	↓50% efficacia	↓50%efficacia	↓50%efficacia	↓50%efficacia
Contraccettivi	↑	↑	NO		
Diazepam	↑	NO	NO	<u>NO</u>	↑(diminuzione Cl)
Digossina	↑ <i>assorbimento</i>	↑	<u>NO</u>	↑	<u>NO</u>
Esteri ampicillina		↓assorbimento			
Etanolo			NO		
FANS		NO	NO		NO
Fenitoina	↑	↓	NO	<u>NO</u>	↑
Fenprocumone			Casi isolati innalzamento INR: da monitorare		
Glibenclamide			NO		
Imipramina					↑
Ketoconazolo Itraconazolo	↓assorbimento	↓assorbimento	↓assorbimento	↓assorbimento	↓assorbimento
Methotrexate	↑				
Metoprololo			NO		
Metronidazolo	NO		NO		
Nifedipina	↑ <i>assorbimento</i>		NO		
Sali di ferro		↓assorbimento			
Sucralfato e antiacidi con Mg e Al		↓ <i>assorbimento</i>			
Tacrolimus		↑			
Teofillina	NO	↓	NO	<u>NO</u>	
Vitamina B12	↓ <i>assorbimento</i>				
Warfarin	↑	NO	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare	<u>NO</u>	Casi isolati innalzamento INR: da monitorare

NO = non interferenza; ↑ aumento delle concentrazioni ematiche

2.4 Effetti collaterali

Gli IPP sono generalmente ben tollerati. La frequenza ed il tipo di effetti collaterali sono simili a quelli osservati con H₂-antagonisti, non superano il 5% dei casi e non sono dose-correlati¹⁷.

NB: Nella tabella sono riportati in carattere “normale” le reazioni avverse definite comuni (>1/100; <1/10), mentre in carattere “corsivo” sono riportate le reazioni definite Non comuni (>1/1000; <1/100), rare (<1/1000, >1/10000) e molto rare (<1/10000 inclusi casi isolati)

Tab.3 Effetti collaterali degli IPP

	Omeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo	Esomaprazolo
Alterazioni sangue, sistema linfatico	<i>Leucopenia Trombocitopenia Agranulocitosi Pancitopenia</i>	Trombocitopenia Agranulocitosi Anemia Leucopenia Eosinofilia	<i>Leucopenia Trombocitopenia</i>	<i>Leucocitosi Diminuzione globuli bianchi Diminuzione delle piastrine</i>	<i>Leucopenia Trombocitopenia Agranulocitosi Pancitopenia</i>
Sistema muscolo-scheletrico	<i>Artralgia Mialgia Debolezza muscolare</i>		<i>Artralgia Mialgia</i>	Mal di schiena Dolore muscolare Dolore articolare Crampi alle gambe	<i>Artralgia Mialgia Debolezza muscolare</i>
Sistema immunitario	<i>Reazioni di ipersensibilità (angioedema, febbre, shock anafilattico)</i>	Reazioni anafilattiche	<i>Reazioni anafilattiche (incluso shock)</i>	<i>Febbre Gonfiore del viso Ipotensione Respiro corto Sindromi simil-influenzale Tosse</i>	<i>Reazioni di ipersensibilità (febbre, angioedema, reazione/shock anafilattico)</i>
Sistema riproduttivo e mammario	<i>Ginecomastia</i>				<i>Ginecomastia</i>
Metabolismo, nutrizione, sistema epatobiliare	<i>Iponatriemia Innalzamento enzimi epatici Encefalopatia Epatiti con o senza ittero Insufficienza epatica</i>	Alterazione indici di funzionalità epatica Epatite Ittero	<i>Danno epatocellulare grave con ittero, associato o meno ad insufficienza epatica Aumento livelli enzimi epatici Aumento trigliceridi</i>	<i>Reazioni epatobiliare</i>	<i>Edema periferico Iponatriemia Innalzamento valori enzimi epatici Epatiti con o senza ittero Insufficienza epatica</i>
Psiche e sistema nervoso	<i>Mal di testa Capogiri Parestesia Sonnolenza Insonnia Vertigini Confusione mentale Agitazione, Aggressività, Depressione, Allucinazioni Alterazione del gusto</i>	Mal di testa	<i>Depressione Cefalea Vertigini Disturbi visivi (offuscamento della visione)</i>	<i>Depressione Mal di testa Vertigini Insonnia Stipsi Nervosismo Sonnolenza Alterazione del gusto</i>	<i>Insonnia Agitazione Confusione Depressione Aggressività Allucinazioni Cefalea, Capogiri, Parestesia, Sonnolenza, Alterazione del gusto</i>
Occhi	<i>Offuscamento della vista</i>			<i>Disturbi della visione</i>	<i>Offuscamento della vista</i>

	Omeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo	Esomaprazolo
Cute e sottocute	<i>Rash cutaneo Prurito Orticaria Fotosensibilizzazione Eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson Necrolisi epidermica tossica (TEN) Alopecia</i>	Rash cutaneo Prurito Sindrome di Steven-Johnson Necrolisi epidermica tossica (TEN)	Rash cutaneo Prurito Orticaria Angioedema Sindrome di Steven Johnson Eritema multiforme Sindrome di Lyell Fotosensibilità	<i>Prurito Rash Rossore della cute Reazioni bollose Eritema multiforme Necrolisi epidermica tossica(TEN) Sindrome di Steven Johnson</i>	<i>Dermatiti, Prurito, Rash, Orticaria, Alopecia, Fotosensibilizzazione, Eritema multiforme, Sindrome di Steven-Johnson Necrolisi epidermica tossica (TEN)</i>
Apparato respiratorio, torace, mediastino	Broncospasmo			Rinite Faringite Bronchite Sinusite Brividi	<i>Broncospasmo</i>
Sistema renale e urinario	<i>Nefrite interstiziale (che può sfociare in insufficienza renale)</i>		<i>Nefrite interstiziale</i>	<i>Infezioni del tratto urinario Disturbi renali</i>	<i>Nefrite interstiziale</i>
Apparato gastro-intestinale	Diarrea Costipazione Dolore addominale Nausea Vomito Flatulenza <i>Secchezza delle fauci Stomatiti e candidosi GI</i>	Diarrea Dolore addominale Dispepsia Nausea Vomito Costipazione Flatulenza	Dolore addominale superiore Diarrea Costipazione Flatulenza Nausea-vomito <i>Secchezza delle fauci</i>	Diarrea addominali Astenia Flatulenza Secchezza delle fauci, stomatite Nausea Vomito <i>Dispepsia Gastrite Aumento di peso</i>	Dolore addominale Costipazione Diarrea Flatulenza Nausea/vomito <i>Secchezza delle fauci Stomatite Candidosi gastrointestinale</i>

2.5 Modalità di corretta assunzione delle formulazioni orali

La somministrazione degli IPP deve avvenire preferibilmente a digiuno (**30 minuti prima dei pasti**) per un migliore assorbimento.

Se il paziente presenta **difficoltà a deglutire** le compresse, che essendo gastroresistenti non possono essere né frantumate né masticate ma devono essere ingerite intere, si può optare per una delle seguenti soluzioni:

⇒ **OMEPRAZOLO:**

- Aprire la capsula rigida e versare il contenuto in mezzo bicchiere di liquido leggermente acido (ex succhi di frutta) o acqua non gasata, da assumere immediatamente o entro 30 minuti dalla preparazione, senza masticare;
- Sciogliere la capsula in bocca (senza masticare i granuli) e deglutire il contenuto con l'aiuto di liquidi.

⇒ **LANSOPRAZOLO compresse OROSOLUBILI:** sciogliere la compressa sulla lingua e succhiare lentamente.

⇒ **ESOMEPRAZOLO compresse gastroresistenti:** disperdere le compresse in mezzo bicchiere di acqua non gasata (bere entro 30 minuti dalla preparazione). Sciacquare il bicchiere riempiendolo metà di acqua e bere il contenuto, senza masticare o frantumare i granuli dispersi.

Nel caso di pazienti **impossibilitati a deglutire** (es. pazienti privi di coscienza...) possono essere somministrati mediante **sondino naso-gastrico:**

⇒ **LANSOPRAZOLO compresse OROSOLUBILE:** disperdere le compresse in una piccola quantità di acqua e somministrare attraverso sondino naso-gastrico o siringa orale;

⇒ **ESOMEPRAZOLO compresse GASTRORESISTENTI:** disperdere le compresse in mezzo bicchiere d'acqua non gasata e somministrare la dispersione mediante sondino naso-gastrico entro 30 minuti dalla preparazione. È importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino. Somministrazione attraverso sondino naso-gastrico: mettere le compresse in un'appropriata siringa e riempirla con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 ml di acqua. Disperdere la compressa agitando immediatamente la siringa per circa due minuti. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopra descritta. Agitare la siringa e, tenendo il cono rivolto in basso, iniettare immediatamente 5.10 ml nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso). Girare la siringa con il cono verso il basso e iniettare immediatamente altri 5.10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa. Nel caso si dovesse sciacquare il sedimento rimasto nella siringa, riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere le operazioni. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml.

IN EVIDENZA

Tra i farmaci antisecretori si può somministrare mediante sondino naso-gastrico la **RANITIDINA compresse EFFERVESCENTI:** sciogliere le compresse effervescenti in acqua (300 mg sciolti in 150 ml di acqua non gasata) e somministrare mediante sondino naso-gastrico oppure la **RANITIDINA SCIROPPO.**

Tab.4 Modalità di corretta assunzione degli IPP

Molecola	Tempo	Modo
Omeprazolo cps rigide	- Al mattino	<ul style="list-style-type: none"> - Ingerire le capsule intere con l'aiuto di liquidi - Non masticare o frantumare il contenuto della capsula - E' possibile aprire la capsula e deglutire il solo contenuto con mezzo bicchiere di liquido - E' possibile mescolare il contenuto con in fluidi leggermente acidi (ex succhi di frutta) o acqua non gasata (bere immediatamente o entro 30 minuti dalla preparazione) - E' possibile sciogliere la capsula in bocca e deglutire il contenuto con l'aiuto di liquidi - I granuli non devono essere masticati o frantumati
Lansoprazolo cpr orosolubili	- La mattina prima dei pasti (se assunto due volte al giorno assumere la seconda compressa la sera)	<ul style="list-style-type: none"> - Porre la cpr sulla lingua e succhiare lentamente - In alternativa deglutire la compressa intera con un sorso d'acqua - Non masticare o rompere le compresse - Le compresse possono essere disperse in una piccola quantità di acqua e somministrate attraverso un sondino naso gastrico o siringa orale
Lansoprazolo cps rigide	- Al mattino a digiuno	- Assumere con acqua o altro liquido
Pantoprazolo cpr gastrores.	- Al mattino un'ora prima di colazione (nel caso la dose sia di 2 cp/die, la seconda va assunta prima del pasto serale)	<ul style="list-style-type: none"> - Non frantumare o masticare le compresse - Deglutire le cpr intere con un po' di acqua
Rabeprazolo cpr Gastrores.	- Al mattino prima dei pasti	<ul style="list-style-type: none"> - Deglutire le compresse intere - Non sbriciolare o masticare
Esomeprazolo cpr gastrores.		<ul style="list-style-type: none"> - Deglutire le cpr intere con l'aiuto di liquidi - Non masticare o frantumare le cpr - Le cpr possono essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata (bere entro 30 minuti dalla preparazione). Sciacquare il bicchiere riempiendolo metà di acqua e bere il contenuto. Non masticare o frantumare i granuli dispersi - La dispersione è somministrabile mediante sondino gastrico (vd foglietto istruzioni)

2.6 Controindicazioni:

Tab. 5 Controindicazioni

	Omeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Rabeprazolo	Esomeprazolo
Ipersensibilità verso il principio attivo/eccipienti	x	X	x		x
Cosomministrazione con atazanavir	x	X	x	x	x
Gravidanza	x (nel primo trimestre) In seguito prescrivere con estrema cautela	X	x (da usare solo se il beneficio prevale sul rischio)	x	x (dati insufficienti)
Allattamento	x	X	x	x	x (dati insufficienti)
Malattia celiaca	NO	NO			NO
Guida veicoli e uso macchinari	NO	NO	NO	NO	NO
Età pediatrica	NO	X	x (dati insufficienti)	x	
Fenilchetonuria		X			
Alterazioni della funzionalità epatica		Estrema cautela	x (non usare in terapia combinata x l'eradicazione dell'H.P.)	Consultare il medico	
Intolleranza	Intolleranza agli zuccheri: estrema cautela				x (intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio, insufficienza della sucralasi/isomaltasi)

IN EVIDENZA

1. Età pediatrica

L'unico IPP autorizzato all'impiego in **età pediatrica** è l'OMEPRAZOLO.

Indicazione	Durata del trattamento
Trattamento esofagite da reflusso	4-8 settimane
Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella MRGE	2-4 settimane (se non si ottiene il controllo dei sintomi sottoporre il pz ad ulteriori accertamenti)

Le **dosi raccomandate** sono le seguenti:

Età del paziente	Peso del paziente	Dose raccomandata
≥ 1 anno	10-20 Kg	10 mg /die (se necessario 20 mg/die)
≥ 2 anni	> 20 Kg	20 mg/die (se necessario 40 mg/die)

Nei bambini di età ≥ 4 anni, in associazione con antibiotici, l'omeprazolo è indicato per il trattamento **dell'ulcera duodenale da H. pylori**. Nella scelta della terapia di associazione appropriata devono essere prese in considerazione le linee guida locali ufficiali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Il trattamento deve avvenire sotto il controllo di uno specialista:

Peso	Trattamento
15≤30 Kg	Associazione con 2 antibiotici: omeprazolo 10 mg, amoxicillina 25mg/Kg peso corporeo, claritromicina 7.5mg/Kg peso corporeo contemporaneamente 2 volte/die per 7 gg
30≤40 Kg	Associazione con 2 antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7.5 mg/Kg 2 volte/die per 7 gg
>40 Kg	Associazione con 2 antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg somministrati insieme 2 volte/die per 7 gg

2. Indicazioni dei PPI in gravidanza

E' stimato che, durante la gravidanza, il bruciore di stomaco si presenta con un'incidenza del 30-50%. La patogenesi della GER in gravidanza è multifattoriale, ma la causa ritenuta più importante è la diminuzione del tono dello sfintere esofageo in conseguenza degli aumentati livelli di progesterone plasmatico. La terapia attualmente accettata per tale disturbo prevede, in primo luogo, **modificazioni della dieta e dello stile di vita** e, qualora i sintomi permanessero, possono essere presi in considerazione trattamenti con **antagonisti del recettore H2 e con omeprazolo**. Inoltre i PPIs costituiscono una buona alternativa alla terapia convenzionale nel trattamento dell'ulcera peptica.

Una politerapia antimicrobica in combinazione con omeprazolo è efficace nell'eradicazione della proliferazione dell'*Helicobacter pylori* associata ad ulcera peptica. È noto che l'omeprazolo attraversa la barriera placentare umana.

A precedenti report^{18,19} e serie di casi²⁰ sull'uso di omeprazolo in gravidanza, si aggiungono molti studi^{21,22,23,24,25,26} pubblicati sulla sicurezza del farmaco in gravidanza.

Da studi condotti su animali, ratti e conigli, l'omeprazolo, il lansoprazolo e il pantoprazolo sono risultati non associati ad aumento del rischio di teratogenicità. Poco invece si conosce sull'uso umano del lansoprazolo in gravidanza e non esistono lavori riguardo la sicurezza del pantoprazolo in gravidanza. Potrebbe essere preferito l'uso dell'omeprazolo in gravidanza, rispetto agli altri IPPs, dal momento che su di esso si possiede una maggiore esperienza²⁷, **evitando comunque l'utilizzo nel primo trimestre** di gravidanza in quanto espressamente controindicato.

3. Indicazioni terapeutiche registrate

3.1 Formulazioni orali

Le indicazioni approvate dal Ministero della Salute non sono uguali per tutti gli IPP. Tutte le molecole possono essere utilizzate per il trattamento a breve termine dell'MRGE erosiva e per l'eradicazione dell'infezione da H. Pylori in corso di ulcera peptica.

Per la prevenzione e il trattamento delle lesioni da FANS sono autorizzati solo l'omeprazolo, il lansoprazolo e l'esomeprazolo.

Tab. 6 Indicazioni registrate delle formulazioni orali

	I.F.	Ulcera	Esofagite da reflusso	Helicobacter Pylori	FANS	Sindrome di Zollinger Ellison	Dispepsia funzionale non ulcerosa	Altro
Esomeprazolo	2009		Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva; mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive in pz con avvenuta cicatrizzazione dell'esofagite; trattamento sintomatico della MRGE	In associazione con appropriato regime terapeutico per l'eradicazione ; guarigione dell'ulcera duodenale associata a HP; prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche in pz con ulcere associate a HP	In pz in trattamento continuativo con FANS: guarigione delle ulcere gastriche ; prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali in pazienti a rischio	x		
Lansoprazolo	2009	Trattamento ulcera duodenale e gastrica	Trattamento dell'esofagite da reflusso; Profilassi dell'esofagite da reflusso; MRGE sintomatica	In associazione con appropriato regime terapeutico per l'eradicazione e il trattamento delle ulcere associate a HP;	Trattamento e profilassi delle ulcere gastriche benigne e delle ulcere duodenali in pz a rischio in trattamento continuo con FANS	x		

	I.F.	Ulcera	Esofagite da reflusso	Helicobacter Pylori	FANS	Sindrome di Zollinger Ellison	Dispepsia funzionale non ulcerosa	Altro
Omeprazolo	2009	Trattamento delle ulcere duodenali e gastriche a breve termine;	Trattamento dell'esofagite da reflusso a breve termine; Trattamento e prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso e delle MRGE; trattamento dell'esofagite severa da reflusso gastroesofageo in bambini >1 anno (vd. pag. 21)	Trattamento dell'ulcera peptica associata a infezione da HP	Trattamento e profilassi delle ulcere gastriche e duodenali e della gastropatia erosiva da FANS	x	Trattamento	
Pantoprazolo	2009	ulcera duodenale, ulcera gastrica	Esofagite da reflusso di grado moderato e grave	Eradicazione di HP in associazione con 2 antibiotici appropriati; in pazienti con ulcera peptica, allo scopo di ridurre le recidive di ulcera duodenale e gastrica causate da HP		Trattamento		Altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida
Rabeprazolo	2009	ulcera duodenale attiva, ulcera gastrica benigna attiva	Trattamento di MRGE sintomatica erosiva o ulcerativa; terapia a lungo termine della MRGE (mantenimento); trattamento sintomatico della MRGE da moderata a molto severa	Eradicazione di HP in associazione ad appropriati regimi antibatterici in pazienti con ulcera peptica		x		

I.F.= Informatore farmaceutico

IN EVIDENZA

La prescrizione degli inibitori di pompa a carico del SSN è regolata dalle NOTE AIFA 1 e 48, che tendono ad equiparare tutti i PPI; di conseguenza, al momento della prescrizione, occorre fare riferimento a tale nota, indipendentemente dalle differenze tra le indicazioni registrate per le varie molecole.

3.2 Formulazioni iniettabili

La formulazione orale è sostanzialmente equivalente a quella parenterale in termini di biodisponibilità.

Non vi sono indicazioni a somministrare il farmaco per via parenterale se il paziente è in grado di assumere il farmaco per os. Si deve ricorrere agli IPP iniettabili soltanto se la somministrazione orale non è possibile (es. pz gravemente compromessi, in nutrizione parenterale, in caso di drenaggio con sondino naso-gastrico...)

Tab. 7 Indicazioni registrate delle formulazioni iniettabili

	Informat. Farma.	MRGE	FANS	Esofagite da reflusso	Ulcere	Sindrome di Zollinger Ellison	Altro
Esomeprazolo	2009	trattamento antisecretorio gastrico in caso di MRGE in pz con esofagite e /o sintomi gravi da reflusso	Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS; prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS in pz a rischio	trattamento antisecretorio gastrico in pz con esofagite e/o sintomi gravi da reflusso			
Omeprazolo	2008			trattamento a breve termine	trattamento a breve termine di ulcere gastriche, duodenali	trattamento a breve termine	
Pantoprazolo	2008			esofagite da reflusso di grado moderato e grave	ulcera duodenale, ulcera gastrica	trattamento	altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida

4. Indicazioni autorizzate secondo le note AIFA

4.1 Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

Alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- In trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purchè sussista una delle seguenti condizioni:

- Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- Concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici
- Età avanzata

Gastroprotettori:

- Misoprostolo
- Esomeprazolo
- Lansoprazolo
- Omeprazolo
- Pantoprazolo
- Rabeprazolo
- Misoprostolo + diclofenac*

* la prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66

Background:

E' noto come il trattamento cronico con i FANS possa 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 tra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultate essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati inoltre gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli

inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

Evidenze disponibili:

⇒ Misoprostolo:

Risulta ancora oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS.

Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate endoscopicamente ha confermato detta efficacia: (NNT – 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT – 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27.4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20.1% p<0.001).

⇒ Inibitori della pompa protonica:

Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo.

Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo, l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trials con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che a seguito della terapia con FANS, presentavano ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi : a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente , ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile all'endoscopia routinaria in uno studio clinico o prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400µg/d per il misoprostolo e 300mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto un'attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di un'infezione da H. Pylori. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza.

Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da H. Pylori sia l'impiego di FANS tradizionali possa aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da H. Pylori nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da H. pylori e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 1.9% con eradicazione e 0.9% con omeprazolo).

Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18.8% con l'eradicazione e 4.4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (un'emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata.

I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da H. pylori risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard.

Gli H2 inibitori non sono stati inclusi nei farmaci indicati per la prevenzione ed il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti tra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2 inibitori per la

prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione del FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento vi sono dati preliminari derivati da un solo RTC di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB.

Bibliografia

1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 2104-2110.
2. 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**: 967-973.
3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 135-140.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; **31**: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; **321**: 1183-7.
6. 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.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 169 – 175.
9. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; **7**: 1-8.
10. Graham DY. NSAIDs, *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl J Med*. 2002; **347**: 2162-2164.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; **338**: 727-34.
12. Jia-Qing, 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.
13. Kelly YP, et al. Risk of aspirin – associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; **384**: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1888-99.
18. Ycomans 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.
19. Chan FKL et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007; **369**: 1621-6.

4.2 Nota 48

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

-0 durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (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);

-1 durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:

- sindrome di Zollinger-Ellison;
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, 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 inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.

La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.

Farmaci antiulcera:

⇒ Anti H2:

- Cimetidina
- Famotidina
- Nizatidina
- Ranitidina
- Roxatidina

⇒ Inibitori di pompa:

- Esomeprazolo
- Lansoprazolo
- Omeprazolo
- Pantoprazolo
- Rabeprazolo

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi *trial* randomizzati e da metanalisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici HP positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti (1, 2).

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro *trial* pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5, 6), che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte (7). I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp sulla frequenza e intensità dei disturbi da MRGE (8). Un piccolo *trial*, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave (9), presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8^a edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE (10). Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica" (11). Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acido soppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma (12). Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia (13).

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia (16), a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'*H. pylori*.

Bibliografia

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.
2. Peterson WL, et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1285-91.
3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
4. 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.
5. 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.
6. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1095-100.
8. Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1120-6.
9. Schwizer W, et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;**357**:1738-42.
10. Delaney B, et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F Ed. *Clinical Evidence*, 8° Edizione 2002, BMJ Publ. Group:458-9.
11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:167-80.
12. Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;**334**:1018-22.
13. Lundell L, et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;**11**:319-26.
14. EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;**341**:1359-62.
15. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;**316**:1631-5.
16. Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach - a paradox unmasked. *N Engl J Med* 1996;**335**:278-80.

5. Trattamenti per i quali la profilassi con antisecretori non è raccomandata

5.1 Corticosteroidi ed anticoagulanti orali

Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2 bloccanti, IPP o misoprostolo per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi²⁸ o da anticoagulanti orali²⁹, **se non in associazione con i FANS**. Non vi sono infatti evidenze epidemiologiche che dimostrino che gli steroidi siano uno dei cofattori dell'ulcera peptica, come confermato anche dalla Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology.

In prevenzione secondaria, dopo diagnosi di ulcera peptica o sanguinamenti, è raccomandato l'uso di farmaci antisecretori³⁰.

La comparsa di dispepsia in trattamento con steroidi può suggerire l'uso empirico degli IPP ma non in prevenzione primaria (**la prescrizione resta a carico del paziente, dal momento che tale indicazione non è contemplata dalla nota AIFA 48**).

5.2 Eparine

La somministrazione profilattica di eparine a basso peso molecolare è molto diffusa nelle situazioni a rischio trombo embolico (traumi maggiori, immobilizzazione protratta post-operatoria). Il rischio di emorragie gravi riscontrato nei diversi studi differisce notevolmente, ma è sostanzialmente molto basso: casistiche citano incrementi assoluti del +0.35- +1.2% del rischio complessivo di emorragia^{31,32}, mentre altri studi non riferiscono incremento di rischio significativo³³. L'uso di antisecretivi in associazione con eparine non è supportato da studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali.

L'uso routinario di farmaci antisecretivi in pazienti che fanno uso di eparine **non è raccomandato**. Il loro uso può essere giustificato in pazienti con particolari condizioni di rischio (p.es. pregressi sanguinamenti digestivi) o che fanno un uso concomitante di FANS e corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica.

5.3 Bisfosfonati

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 condizioni. 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 dall'assunzione di antiacidi. L'uso di tali farmaci **non è pertanto raccomandato**.

IN EVIDENZA

NOTE sul confronto tra gli IPP

Gli inibitori di pompa hanno una differente farmacocinetica (diversa forza di legame con la pompa protonica, diverse modalità di inattivazione, diversa velocità di eliminazione).

Queste differenze si traducono in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nell'entità dell'inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia³⁴, ma **non determinano una differenza di efficacia nelle condizioni cliniche in cui, in base alle note AIFA 1 e 48, è previsto il loro impiego.**

In particolare:

1. Non è stata dimostrata la superiorità di una molecola rispetto alle altre nella terapia di eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*³⁵;
2. Nelle condizioni in cui la nota 48 prevede un impiego prolungato (superiore alle 4 settimane) degli inibitori di pompa, è stata dimostrata una sostanziale equivalenza.
Nel primo studio prospettivo relativo all'uso dei PPI nell'esofagite da reflusso, effettuato su 999 pazienti³⁶ e pubblicato nel 2005, il confronto tra esomeprazolo 40 mg vs lansoprazolo 30 mg ha evidenziato una frequenza di guarigioni superiore nel gruppo trattato con esomeprazolo (55.8% vs 47.5% p=0.005) alla quarta settimana di terapia. Questa differenza tuttavia non era più statisticamente significativa (77.5 vs 73.3% p=0.099) all'ottava settimana di terapia.
Nei pazienti con esofago di Barrett una terapia prolungata (da 1 a 13 anni) con inibitori di pompa ha determinato una regressione della metaplasia direttamente correlata al periodo di terapia, ma non al tipo di inibitore di pompa impiegato³⁷.
3. Non è stata dimostrata la superiorità di un inibitore di pompa rispetto agli altri nella profilassi del sanguinamento digestivo in corso di terapia con FANS. La sola documentazione disponibile si riferisce a studi di inibizione della secrezione nelle prime 24 ore di terapia³⁸.

CAPITOLO SECONDO

Caratteristiche, diagnosi e trattamento terapeutico delle principali patologie

1. La dispepsia

La dispepsia viene definita come un insieme di sintomi episodici o persistenti, localizzati prevalentemente all'addome superiore e riferibili a disordini del tratto prossimale del tubo digerente; Le manifestazioni cliniche principali sono il dolore e il discomfort epigastrico.

La dispepsia si suddivide comunemente in due tipologie:

- ⇒ Dispepsia **secondaria** in cui i sintomi dispeptici sono l'espressione di una patologia organica dell'apparato digerente o di altri distretti;
- ⇒ Dispepsia **idiopatica o funzionale** che non è attribuibile ad alcuna condizione patologica identificabile.

La **dispepsia idiopatica** può essere ulteriormente suddivisa in tre sottogruppi a seconda della presentazione clinica:

- ⇒ Dispepsia simil-ulcerosa, caratterizzata da dolore epigastrico non irradiato, anche notturno, alleviato dall'assunzione di cibo e/o antiacidi;
- ⇒ Dispepsia simil-motoria, in cui predominano sazietà precoce, ripienezza postprandiale, distensione addominale, nausea e talora vomito;
- ⇒ Dispepsia aspecifica, che comprende tutti i quadri aspecifici non rientranti nelle due precedenti categorie.

Nonostante i miglioramenti delle conoscenze fisiopatologiche, rimangono molte incertezze nel trattamento della dispepsia idiopatica.

È bene considerare il possibile **coinvolgimento del H. pylori** in alcune forme funzionali, anche se il ruolo dell'infezione da HP nella dispepsia è tuttora controverso: meno del 50% dei dispeptici è HP+ e l'eradicazione ha un'efficacia minima (dal 50% al 90% dei pazienti rimane dispeptico).

Premettendo che i dati della letteratura non consentono attualmente di produrre linee guida che siano unanimemente accettate e che le linee guida possono essere suscettibili di rapidi cambiamenti, si possono proporre alcuni algoritmi che godono di vasto credito.

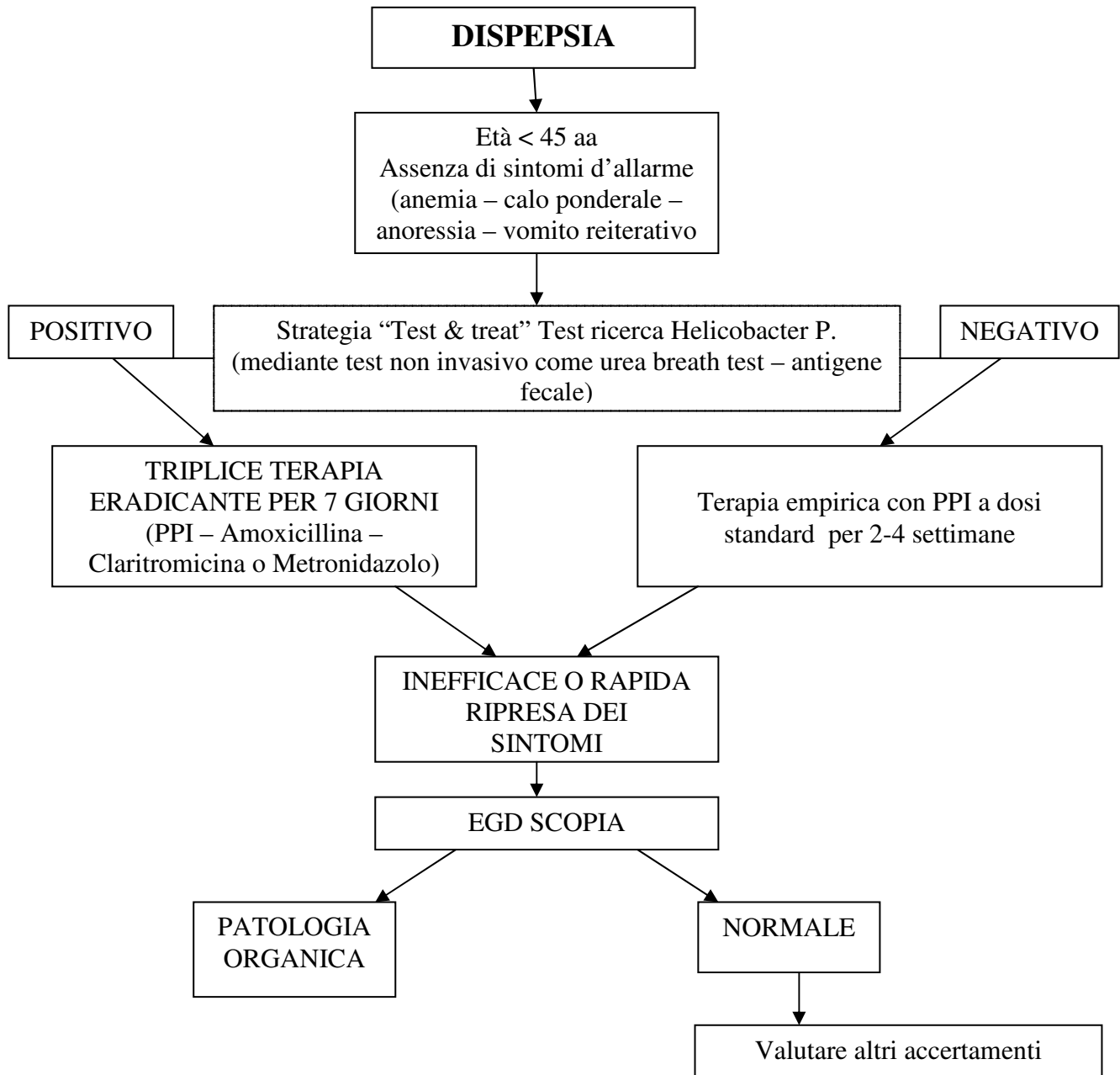
1.1 Trattamento

In linea di massima, in caso di **dispepsia di recente insorgenza**, si è soliti suddividere i pazienti in due categorie a seconda dell'età: al di sotto e al di sopra di 45 anni.

- ⇒ Età > 45-50 anni: in considerazione del fatto che la maggioranza delle patologie organiche esordisce ad un'età superiore ai 45 – 50 anni, è consigliabile, in questo caso, procedere con indagini strumentali quali la esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per escludere la presenza di malattia neoplastica.

Dopo l'esclusione di una patologia organica può essere indicato il trattamento empirico con PPI a dosi standard per 2-4 settimane;

⇒ Età < 45-50 anni: in assenza di sintomi suggestivi per patologie severe (calo ponderale, disfagia, anoressia, vomito reiterativo, anemizzazione, sanguinamento gastroenterico), ritenendo bassa la probabilità di malattia organica, è consigliabile procedere come indicato nel seguente algoritmo.



IN EVIDENZA

La nota AIFA 1 e la nota AIFA 48 **non includono** la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione di anti H2 e IPP **in fascia A** a carico del SSN, a causa dei modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici

2. Ulcera peptica associata ad infezione da Helicobacter Pylori

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

L'ulcera duodenale è associata ad infezioni da H.pylori nel 90-95% dei casi;
l'ulcera gastrica è associata ad infezione da H. pylori nel 75-85% dei casi.

L'eradicazione dell'H. Pylori modifica profondamente la storia naturale della malattia abbattendo il tasso di recidive dell'ulcera e rendendo inutile una terapia di mantenimento a lungo termine.

Tutti i pazienti con ulcera peptica e infezione da H.pylori devono essere trattati con adeguata terapia eradicante il cui obiettivo è quello di ottenere la cicatrizzazione della lesione e la guarigione dell'infezione assicurando al paziente una rapida risoluzione dei sintomi.

La **recidiva** dell'ulcera entro 12 mesi si verifica nell'85% dei pazienti infetti in cui non è avvenuta l'eradicazione dell'H. pylori. In tal caso è necessario accertarsi della persistenza dell'infezione e ricorrere ad un nuovo ciclo di terapia eradicante utilizzando un regime terapeutico differente.

IN EVIDENZA

In caso di ulcera recidivante, nonostante la documentata eradicazione dell'H. pylori, è consigliata la terapia continuativa con antisecretivi, previa esclusione di altre cause.

La recidiva dell'ulcera peptica, soprattutto quella duodenale, è in massima parte dovuta alla persistenza dell'infezione da H.pylori. Il fenomeno della reinfezione post eradicazione è un evento raro. Le ulcere refrattarie sono quelle che persistono nonostante un trattamento adeguato.

I principali fattori in grado di ostacolare la cicatrizzazione sono :

- ⇒ La bassa compliance del paziente nell'osservare il regime terapeutico prescritto
- ⇒ L'uso continuato di FANS e aspirina
- ⇒ Il fumo
- ⇒ L'ipersecrezione acida da gastrinoma e altre malattie rare

L'**emorragia** costituisce la complicanza più frequente e temibile dell'ulcera peptica e si verifica in circa il 2.5% dei pazienti.

I soggetti a maggior rischio sono gli anziani, anche perché spesso affetti da importanti patologie associate con frequente co-assunzione di FANS o anticoagulanti. Il ruolo dell'infezione da H. pylori nella patogenesi dell'emorragia non è ancora stato definito, tuttavia è noto che l'eradicazione è più efficace nel prevenire la recidiva emorragica rispetto alla terapia a lungo termine con antisecretori.

In caso di fondato sospetto di emorragia è necessaria l'esecuzione di EGDscopia urgente per eventuale terapia endoscopica/chirurgica.

Il trattamento di mantenimento dopo emorragia con antisecretivi a dosaggio pieno a lungo termine deve essere valutata nei soggetti a rischio:

- ⇒ Pazienti che assumono FANS o ASA in modo continuativo
- ⇒ Casi di mancata eradicazione da H.pylori
- ⇒ Pazienti con recidiva di sanguinamento

2.1 Trattamento

Ulcera duodenale HP positiva:

- ⇒ Triplice terapia eradicante per 7-10 gg, quindi sospendere se il paziente è asintomatico, verificando l'avvenuta eradicazione;
- ⇒ PPI a dosaggio pieno fino a 4-6 settimane se il paziente continua ad essere sintomatico o non è stata ottenuta l'eradicazione.

Ulcera gastrica HP positiva:

- ⇒ Eradicazione e terapia con PPI per 4 settimane, quindi verifica endoscopica della cicatrizzazione e biopsie di controllo per escludere neoplasia;
- ⇒ In caso di persistenza dell'ulcera proseguire terapia fino a cicatrizzazione con ulteriore controllo endoscopico.

Gli IPP risultano migliori degli H₂-antagonisti nel determinare la cicatrizzazione³⁹, probabilmente per il miglior effetto acido soppressore, permettendo la guarigione di ulcere resistenti agli H₂-antagonisti. È dimostrato come il rabeprazolo permetta la cicatrizzazione di ulcere resistenti a omeprazolo e lansoprazolo⁴⁰.

In caso di infezione da HP (come nella grande maggioranza dei casi), sono stati proposti vari schemi di trattamento che permettono l'eradicazione nell'85-90% (triplice terapia).

Essi prevedono l'associazione di:

- ⇒ un antisecretore: inibitore della pompa protonica a dosaggio standard somministrato BID per una settimana, quindi a dosaggio standard una volta die per altre 3-4 settimane. Utilizzando i diversi IPP a dosi standard si ottengono risultati sovrapponibili⁴¹, per cui sia la Consensus Conference di Maastricht 2-2000⁴² che la Società Europea per la gastroenterologia in Primary Care⁴³ non differenziano tra i vari IPP a questo fine.
- ⇒ 2 antibiotici durante la prima settimana.

La terapia antibiotica da associare agli IPP come prima scelta prevede:

- Amoxicillina 500 mg tid. per una settimana + derivato imidazolico (metronidazolo 250 mg tid. o tinidazolo 500 mg bid.) per una settimana
oppure in alternativa:
- Amoxicillina 1 gr. bid. per una settimana + Claritromicina 500 mg bid. per una settimana
- Claritromicina 250 mg bid. per una settimana + derivato imidazolico (metronidazolo 250 mg tid. o tinidazolo 500 mg bid.) per una settimana

- Ranitidina bismuto citrato 400 mg. bid per 4 settimane + Claritromicina 500 mg bid. per due settimane

Nel caso in cui tali schemi non conseguano l'eradicazione dell'H.pylori, si può ricorrere alla quadruplica terapia:

- IPP dose standard bid per due settimane +
Tetraciline 100 mg bid. per due settimane +
Bismuto 240 mg qid per due settimane +
Levofloxacin 250 mg bid per 2 settimane.
- IPP dose standard bid per due settimane +
Bismuto 240 mg qid per due settimane +
Metronidazolo 250 mg tid. per due settimane +
Tetraciline 100 mg bid. per due settimane.

Nel paziente con indicazione alla terapia eradicante e che non presenti ulcera peptica in fase attiva, il farmaco antisecretore verrà somministrato per soli 7-14 giorni, a seconda dello schema prescelto.

2.2 Strategia del follow-up dell'ulcera peptica

Nei pazienti con **ulcera duodenale non complicata associata a infezione da H. pylori:**

- ⇒ non è necessario alcun ulteriore controllo se, dopo il trattamento eradicante, il paziente rimane asintomatico;
 - ⇒ in caso di ricomparsa dei sintomi dopo terapia eradicante è indicata l'esecuzione dell'Urea Breath test o ricerca antigene fecale, per accertare la persistenza dell'infezione prima di iniziare un nuovo regime terapeutico eradicante possibilmente differente dal precedente.
- NB: prima dell'esecuzione del test va rispettato un periodo di sospensione dei farmaci pari ad almeno un mese per il trattamento eradicante e almeno due settimane per i farmaci antisecretivi.

In caso di **ulcera gastrica**, che insorge generalmente su mucosa gravemente atrofica in cui è alto il rischio di neoplasia, è sempre indicato un controllo endoscopico con biopsie multiple sulla sede della pregressa lesione o sulla cicatrice oltre che in antro e in corpo per ricercare la presenza di H.pylori. Si consiglia di eseguire il controllo endoscopico e istologico almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento eradicante.

3. Malattie da reflusso gastroesofageo

Per malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si intende un complesso di sintomi causati dal passaggio di una parte del contenuto gastrico al di sopra del diaframma.

La MRGE può essere caratterizzata dalla presenza o meno (NERD) di lesioni flogistico - erosive a carico della mucosa dell'esofago.

Il **quadro clinico** della MRGE è costituito da sintomi altamente specifici (pirosi retro sternale e reflusso) e da sintomi cosiddetti atipici che possono riguardare sia l'esofago (dolore toracico non cardiaco) che il distretto orofaringeo (disfagia, raucedine) e le vie aeree (tosse secca, crisi asmatica).

La sintomatologia ha scarsa correlazione con il quadro endoscopico (poco meno del 50% dei pazienti presenta sintomatologia specifica in assenza di macroscopiche lesioni della mucosa).

3.1 Accertamenti strumentali

Nell'ambito della gestione del paziente con MRGE, il MMG dispone dell'accesso diretto all'esofagogastroduodenoscopia, accertamento chiave nell'individuazione di complicanze esofagee e/o di patologie gastriche associate, ma di scarsa sensibilità per la diagnosi di MRGE. L'esecuzione di un esame endoscopico deve essere però finalizzata a obiettivi ben precisi, tenendo conto dell'utilizzo delle risorse.

3.1.1 EGDS: Indicazioni nella MRGE

L'endoscopia nella MRGE è generalmente **indicata**:

- ⇒ Nei pazienti con sintomi tipici ma associati a sintomi di allarme quali la disfagia, il calo ponderale, l'ematemesi e/o la melena (per escludere ulcere o stenosi e neoplasie esofagee).
- ⇒ Nei pazienti con sintomi atipici (dolore toracico, sintomi respiratori od oro-faringei) dopo valutazione specialistica (cardiologica, otorinolaringologica, pneumologica), qualora risulti inefficace un trattamento empirico con IPP.
- ⇒ Nei pazienti che presentano sintomi tipici persistenti durante il trattamento o che recidivano precocemente alla sospensione dello stesso, se non era stata effettuata prima dell'inizio del trattamento
- ⇒ Nei pazienti con sintomi di recente insorgenza che non rispondono al trattamento con IPP
- ⇒ Nel follow-up in caso di recidive con cambiamento di sintomatologia e/o comparsa di sintomi d'allarme
- ⇒ Nel follow-up di pazienti con esofago di Barrett

L'endoscopia generalmente **non è indicata** :

- ⇒ Nei pazienti con sintomi tipici che rispondono al trattamento
- ⇒ Nel follow-up in assenza di variazioni di sintomi e/o di esofago di Barrett

3.1.2 Classificazione endoscopica dell'esofagite

In considerazione del frequente utilizzo nei referti endoscopici di gradazione per stadi di esofagite, se ne ritiene utile un elenco esplicativo

⇒ **Classificazione secondo Savary-Miller**

- 1° grado: edema, iperemia, erosioni puntiformi non confluenti.
- 2° grado: più erosioni, anche confluenti, che non interessano l'intera circonferenza dell'esofago.
- 3° grado: erosioni diffuse all'intera circonferenza dell'esofago.
- 4° grado: ulcera, stenosi
- 5° grado: esofago di Barrett.

⇒ **Classificazione secondo il sistema di Los Angeles (L.A.)**

- A. Una o più lesioni della mucosa di lunghezza non superiore ai 5 mm nessuna delle quali si estende tra più apici delle pliche mucose.
- B. Una o più lesioni della mucosa di lunghezza superiore ai 5 mm nessuna delle quali si estende tra più apici delle pliche mucose.
- C. Lesioni della mucosa che si estendono tra due o più apici delle pliche mucose ma non oltre il 75% della circonferenza esofagea.
- D. Lesioni della mucosa che si estendono per almeno il 75% della circonferenza esofagea.

3.1.3 PH-impedenziometria esofagea 24 ore nella MRGE

Neppure la Ph-impedenziometria-24 ore può essere considerata uno standard diagnostico dotato della necessaria efficienza e deve essere riservata a casi particolari. Questo esame è indicato nei seguenti casi:

- ⇒ Nei pazienti con sintomi tipici o atipici ed esame endoscopico normale ma con scarsa risposta ad una terapia antisecretiva massimale (con IPP).
- ⇒ Nella diagnostica differenziale di sintomatologia atipica con endoscopia normale
- ⇒ Nei pazienti candidati all'intervento chirurgico
- ⇒ Nei pazienti con sospetta recidiva dopo intervento chirurgico

3.1.4 PPI test

Una strategia diagnostica nell'ambito della MRGE proposta soprattutto per la pratica medica è rappresentata dal PPI test, cioè dall'utilizzo di un inibitore di pompa protonica ad alto dosaggio per un periodo di tempo limitato, finalizzato a valutare un miglioramento sintomatologico.

Tale strategia è stata proposta sostanzialmente per superare i limiti di sensibilità, costi e complessità di endoscopia e pHmetria, ed è applicabile sia a pazienti con sintomatologia tipica sia a quelli con patologia atipica, quale dolore toracico non cardiaco. Il favore con il quale il test è stato accolto è dovuto alla semplicità di esecuzione ed alla predittività al trattamento terapeutico.

Questa metodica presenta limiti di specificità (per risposta anche in presenza di patologia differente dalla MRGE, quale la dispepsia funzionale, l'ulcera gastrica duodenale o la stessa patologia neoplastica) e dubbi di tutela medico-legale. Inoltre il dosaggio farmacologico e la valutazione del miglioramento sintomatologico attualmente mancano di standardizzazione.

Le recenti linee guida di Montreal (American College of Gastroenterology - ottobre 2008) suggeriscono trattamento a pieno dosaggio per 4 settimane, seguito da un periodo di 2 settimane a doppio dosaggio in caso di inefficacia, prima di procedere all'endoscopia.

3.2 Trattamento farmacologico

Oltre alle indicazioni di ordine generale (abitudini di vita, dieta, sovrappeso, fumo, alcol...) il trattamento della MRGE è prettamente farmacologico e raramente chirurgico.

Il trattamento farmacologico consiste nell'utilizzo di PPI, con ruolo diagnostico-terapeutico nella fase acuta e preventivo nelle recidive ;

farmaci quali pro cinetici, antiacidi, protettori della mucosa ed anti H2 vengono utilizzati solo per uso sporadico ed in casi di grado lieve di malattia. Sotto l'aspetto farmaco economico gli IPP, controllando meglio la patologia, sia sotto l'aspetto sintomatico che in termini di riduzione delle recidive, si presentano nettamente vantaggiosi rispetto ad altre classi di farmaci, in quanto riducono sia il numero di consulti medici sia quello delle indagini strumentali.

In presenza di sintomi tipici di MRGE (pirosi retro sternale e/o rigurgito), analogamente a quanto suggerito per la dispepsia, al di sotto dei 45 anni ed in assenza di sintomi d'allarme (disfagia, calo ponderale, ematemesi), può essere iniziato un trattamento empirico in assenza di indagini diagnostiche.

Il trattamento della **fase acuta** della MRGE è attualmente ben codificato con alte percentuali di guarigione (>90% ad 8 settimane nella esofagite) ai dosaggi ottimali di 30-40 mg nelle forme moderate-gravi di MRGE. Esiste un rapporto di efficacia in rapporto al dosaggio dai 15 ai 40 mg dimostrato per i vari IPP ⁴⁴. Dosi maggiori di 40 mg non aumentano ulteriormente l'efficacia come dimostrato per il lansoprazolo incrementando la dose da 30 a 60 mg ⁴⁵. Nelle manifestazioni atipiche dalla malattia sono generalmente necessari dosaggi elevati di IPP per un periodo più prolungato (8-12 settimane) potendosi avere falsi insuccessi iniziali.

In relazione alla natura cronica dell'MRGE (nelle forme erosive il 90% dei pazienti presenta recidive ad un anno dalla sospensione della terapia) è necessario prendere in considerazione una terapia di mantenimento atta a controllare i sintomi e, qualora sia presente esofagite severa, a mantenerla guarita al fine di prevenire le complicanze.

Le strategie terapeutiche prevedono pertanto una **terapia di attacco e una fase di mantenimento**.

Il trattamento nel lungo termine va effettuato in varie modalità (continuativo, intermittente, al bisogno) in relazione alla gravità del quadro clinico e al differente andamento della malattia nel singolo paziente:

⇒ **Indicazioni alla terapia di mantenimento continuativa**

- Pazienti con esofagite iniziale severa (superiore al 1° grado; sup grado A)
- Pazienti con frequenti recidive tipiche o atipiche
- Ripresa dei sintomi al termine del trattamento nonostante guarigione endoscopica
- Pazienti che non rispondono alla terapia al bisogno⁴⁶. In questi pazienti come linea generale, il dosaggio di IPP dovrebbe essere quello minimo efficace per controllare i sintomi⁴⁷, ovvero 10-15-20 mg a seconda dell'IPP impiegato.

⇒ **Indicazioni alla terapia di mantenimento intermittente:**

- Pazienti con sintomi lievi e recidive poco frequenti: trattamento con IPP per brevi periodi (2-4 settimane) sufficienti a controllare i sintomi, utilizzando dosi piene di IPP piuttosto che adottare un trattamento step-up⁴⁸.

⇒ **Indicazioni alla terapia di mantenimento “on demand”:**

- in pazienti NERD (malattia da reflusso gastroesofageo senza lesioni), quando il paziente presenta i sintomi⁴⁹, ad un dosaggio di mantenimento.

Qualora sia documentata un'infezione da HP, il trattamento eradicante è raccomandabile nei casi in cui sia prevedibile una terapia antisecretiva a lungo termine.

La MRGE si associa al rischio di sviluppare **esofago di Barrett**; la prevalenza di esofago di Barrett fra i pazienti con MRGE raggiunge il 10%.

Il rischio di adenocarcinoma fra questi pazienti è notevolmente superiore a quello della popolazione generale.

La gestione del paziente con esofago di Barrett (senza segni istologici di displasia), prevede terapia di mantenimento con PPI e controllo endoscopico/istologico ogni 3 anni (controlli ravvicinati nel caso di evidenza di displasia).

4. Ulcera da stress

Occorre non confondere la profilassi dell'ulcera da farmaci con quella dell'ulcera da stress; in effetti in alcune condizioni le due componenti eziologiche possono "sovrapporsi" (ad esempio un paziente con infarto acuto in trattamento anticoagulante, oppure un paziente con dolore post-intervento chirurgico che effettua FANS, oppure ancora un grande ustionato trattato con steroidi ecc.).

Le linee Guida nella profilassi dell'ulcera da stress sono state prodotte in un periodo precedente la diffusione dei PPI per cui i risultati dei RCTs fanno riferimento soltanto ad antiacidi, sucralfato e anti-H2.

4.1 Raccomandazioni

Sono da considerare a rischio di ulcera da stress pazienti che rientrano in una delle seguenti condizioni:

- Pazienti con necessità di ventilazione meccanica >48 ore;
- Interventi chirurgici maggiori o re interventi ravvicinati;
- Interventi in ipotermia profonda con arresto di circolo
- Trapianti d'organo
- Traumi cranici
- Politraumatizzati
- Gravi ustionati
- Shock (cariogeno, settico, anafilattico)
- Sepsi
- Pazienti con "multi-organ failure"

Non vi sono evidenze di una maggiore efficacia della somministrazione e.v. degli antiH2 e dei PPI

5. Gastroprotezione

5.1 FANS e ASA a bassi dosaggi

La tossicità gastrointestinale attribuibile all'impiego dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), malgrado la disponibilità di nuovi farmaci, rimane una causa importante di morbilità e mortalità in tutto il mondo.

Alcuni dati epidemiologici derivati da uno studio endoscopico indicano che il 50% circa dei pazienti che assumono regolarmente FANS sviluppi un'erosione gastrica, e il 15-30% presenta all'esame endoscopico vere e proprie ulcere gastriche.

La rilevanza clinica di queste manifestazioni varia notevolmente nella pratica clinica quotidiana e l'incidenza di eventi gastrointestinali realmente significativi (ulcere complicate) legate all'impiego di FANS risulta in realtà molto più bassa. Di fatto, nei pazienti in trattamento con un FANS, l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali, clinicamente significativi è del 3-4.5%, e dell'1.5% quella di eventi complicati gravi (sanguinamento gastrointestinale superiore o perforazione).

Non esistono molecole che offrono un profilo di sicurezza assoluto: l'ibuprofene è il FANS a minore tossicità gastrointestinale, mentre gli altri FANS sono associati ad un rischio medio o elevato di lesioni gastrointestinali.

FANS a bassa lesività	Ibuprofene Diclofenac ASA
FANS a media lesività	Sulindac Naprossene
FANS a medio-alta lesività	Indometacina Ketoprofene
FANS ad alta lesività	Piroxicam Ketorolac

Il rischio è maggiore durante il primo mese di trattamento e l'aumento del dosaggio fino al massimo delle dosi consentite ne aumenta la gastrolesività.

Nonostante l'uso di FANS sia associato ad un ampio spettro di disturbi dispeptici i sintomi hanno, riguardo allo sviluppo dell'ulcera, un limitato valore predittivo, sia positivo (i disturbi dispeptici sono frequenti in pazienti senza ulcera), sia negativo (sino al 30-50% dei pazienti con ulcera da FANS sono asintomatici).

I FANS hanno un'efficacia sovrapponibile a dosaggi equivalenti, anche se nel singolo paziente la risposta può essere variabile.

Importante dal punto di vista della prevenzione è identificare i **pazienti ad alto rischio**, nonché i **fattori** che aumentano il rischio di complicanze gastrointestinali:

- ⇒ L'età avanzata (> 65 anni): è un fattore di rischio primario significativo per tossicità gastrointestinale: il rischio aumenta linearmente con l'età e rimane costante a lungo;
- ⇒ L'uso dei dosaggi più elevati, facendo attenzione che alcuni farmaci sono in commercio con una posologia già massimale, per es. piroxicam.
- ⇒ L'impiego di due o più FANS contemporaneamente (es. FANS e ASA);
- ⇒ Una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale;
- ⇒ L'impiego concomitante di farmaci quali corticosteroidi e gli anticoagulanti;
- ⇒ Il consumo eccessivo di bevande alcoliche;
- ⇒ La presenza di malattie concomitanti (scompenso cardiaco, diabete mellito...) va tenuta in considerazione;
- ⇒ L'infezione da H.pylori può rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza di emorragie e l'eradicazione dell'infezione può ridurre in modo significativo l'incidenza di ulcere complicate, evitando il ricorso alla terapia gastroprotettrice; l'eradicazione è efficace quanto l'omeprazolo nel prevenire gli eventi emorragici ricorrenti in pazienti in trattamento con ASA a basse dosi, mentre l'omeprazolo risulta essere superiore all'eradicazione nei pazienti che assumono FANS tradizionali come il naprossene e probabilmente altri FANS diversi dall'ASA. La terapia con omeprazolo è superiore all'eradicazione dell'HP nella prevenzione secondaria del sanguinamento gastrointestinale nei pazienti HP positivi in trattamento con FANS tradizionali.

Da una revisione sistematica (24 RCTs con 66.000 pazienti) relativo alla terapia con **ASA a dosaggio antiaggregante** è emerso che:

- ⇒ Nell'intervallo di dosaggio 75-300 mg il rischio di lesioni gastrointestinali è basso (OR = 1.6); in pratica occorre trattare circa 100 pazienti per 28 mesi per avere un caso di emorragia gastroenterica; tuttavia il numero totale di eventi gastrointestinali attribuibili all'ASA è di 753 all'anno. Se l'ASA in profilassi cardiovascolare venisse prescritto unicamente alla dose di 75 mg al giorno, quella pienamente efficace con il miglior profilo di sicurezza, il numero di eventi si ridurrebbe a 445 all'anno e le morti correlate da 87 a 51;
- ⇒ Al di sopra dei 300 mg il rischio subisce un incremento dose dipendente ed approssima quello connesso all'uso dei FANS;
- ⇒ La gastrolesività si dimezza dopo 180 giorni di terapia.

IN EVIDENZA

Raccomandazioni per un corretto uso dei FANS e dell'ASA antiaggregante

- ⇒ Utilizzare il paracetamolo, quando non controindicato, come farmaco di prima scelta nella terapia analgesica;
- ⇒ Ottimizzazione dell'uso dei FANS:
 - a) Ibuprofene al dosaggio minimo efficace;
 - b) In caso di inefficacia utilizzare FANS secondo il profilo crescente di lesività gastrointestinale;
 - c) È sconsigliato:
 - L'associazione di più FANS;
 - L'uso in situazioni cliniche per le quali un sanguinamento gastrointestinale acuto potrebbe mettere in pericolo di vita il paziente (es. insufficienza renale, cirrosi epatica, malattie dell'emostasi ad elevato rischio emorragico...).
 - d) Precauzioni d'uso dei FANS:
 - In pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV;
 - In pazienti in concomitante trattamento con anticoagulanti

5.2 Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS

Nei pazienti con uno o più dei fattori di rischio citati nella nota AIFA 1, ovvero:

- ⇒ Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- ⇒ Concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici
- ⇒ Età avanzata (>65 anni)

ove si prevedano terapie con FANS protratte, i farmaci gastroprotettori dovrebbero essere utilizzati sin dall'inizio del trattamento.

Gli IPP a dosi standard sono efficaci nella prevenzione delle ulcere, ma mancano i dati sulle complicanze⁵⁰.

Misoprostolo (200 microgrammi 4 volte/die) è efficace anche sulle complicanze, ma gravato di effetti collaterali fastidiosi quali crampi addominali e diarrea che ne limitano la compliance⁵¹.

L'uso di H2 antagonisti a scopo profilattico con dosi standard non è raccomandato. L'impiego a dosi doppie è efficace ma non presenta vantaggi economici o gestionali rispetto all'impiego di dosi standard di IPP⁵².

5.3 Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da ASA a basso dosaggio

La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante (inteso come impiego protratto di dosi antiaggreganti) deve essere valutata, caso per caso, in

relazione al rischio basale del paziente (pregresso sanguinamento, ulcera peptica o altri fattori di rischio concomitanti ⁵²). In alternativa è bene considerare la terapia con ticlopidina.

5.4 Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS e ASA

Nella profilassi secondaria del sanguinamento gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante o da FANS è bene:

- Ricercare l'*H.pylori* ed eradicarlo se positivo (strategia profilattica più conveniente)
- Nei pazienti HP negativi o non eradicabili e ad eradicazione avvenuta, è indicato il trattamento protratto con dosi standard di IPP ⁵³.

5.5 Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale in corso di doppia terapia antiaggregante

La somministrazione di due diversi farmaci antiaggreganti è indicata in pazienti portatori di stent coronarici: in questa popolazione il rischio di emorragia risulta superiore a quello della terapia antiaggregante in popolazioni non selezionate.

Il rischio di sanguinamento è fortemente correlato alle dosi di ASA somministrato: l'associazione di ASA a dosi 75-100 mg/die con clopidogrel (300 mg/die per tre mesi e 75 mg/die per 9 mesi) presenta un rischio analogo a quello riscontrato nei pazienti trattati con solo ASA a dosi >200 mg ⁵⁴.

Va precisato che le emorragie digestive rappresentano il 60% dei sanguinamenti gravi ⁵⁵. Al momento mancano dati sull'efficacia preventiva del trattamento con antisecretori in pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione: in considerazione dell'elevato rischio di sanguinamento e della gravità di questi pazienti, la somministrazione di IPP sembra avere un rapporto beneficio/rischio favorevole (buona pratica clinica).

5.6 I coxib

Gli inibitori selettivi della COX2 (Coxib) sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre la tossicità gastrointestinale legata alla somministrazione dei FANS non selettivi. Per questo si è ritenuto a lungo che potessero essere considerati una valida opzione nella scelta dei composti meno gastrolesivi. La vantata maggiore sicurezza gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali è stata, però, oggetto di controversie e di critiche.

Col tempo due fatti hanno reso meno appetibile la scelta dei COXIB quali possibile alternativa ai fini di prevenire la gastrolesività: innanzitutto il riscontro di un profilo di sicurezza insoddisfacente legato soprattutto alla tossicità cardiovascolare (presente come effetto di classe) nonché la presenza di gravi reazioni avverse a livello renale e cutaneo

IN EVIDENZA

Perché non prescrivere un coxib in alternativa ad un FANS

- ⇒ La mancata dimostrazione certa di una maggiore efficacia dei coxib rispetto all'approccio raccomandato nella profilassi dei pazienti ad alto rischio di complicanze, ovvero all'impiego di un FANS e un IPP;
- ⇒ La necessità di associare comunque un IPP al coxib (vd Nota 1), analogamente a quanto succede per un FANS, dal momento che la supposta minore gastrolesività non si è rivelata reale;
- ⇒ L'elevata tossicità dei coxib a livello cardiovascolare e l'elevata incidenza di effetti avversi a livello renale e cutaneo;

fanno sì che

non sussistano le condizioni che possano spingere un medico a prescrivere un COXIB in alternativa ad un FANS (salvo casi particolari che vanno valutati attentamente dal medico).

6. Gli IPP iniettabili

La somministrazione degli IPP iniettabili deve avvenire esclusivamente ad opera di personale infermieristico o medico.

6.1 Dose, modo e tempi

Tab. 8 Dose, modo e tempi di somministrazione

	Informat. Farmaceutico	FANS	MRGE /esofagite da reflusso	Ulcere	Sindrome di Zollinger Ellison	Altro
Esomeprazolo	2008	Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS; prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS in pz a rischio 20 mg/die	Trattamento antisecretorio gastrico in pz con esofagite e/o sintomi gravi da reflusso 40 mg/die Se sintomatica: 20 mg/die			
Omeprazolo	2008		Trattamento a breve termine 40mg/die in infusione di 10-30 minuti	Trattamento a breve termine di ulcere gastriche, duodenali 40mg/die in infusione di 10-30 minuti	Trattamento a breve termine (la posologia va adattata individualmente)**	
Pantoprazolo	2008		Esofagite da reflusso di grado moderato e grave 40 mg/die	ulcera duodenale, ulcera gastrica 40 mg/die	Trattamento 80 mg/die*	Altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida 80 mg/die*

* In seguito il medico può aggiustare il dosaggio sulla base della quantità della secrezione acida gastrica. Se sono prescritti più di due flaconcini (80 mg) al giorno, le iniezioni saranno suddivise in due somministrazioni uguali.

Il medico potrebbe temporaneamente prescrivere un dosaggio superiore a 4 flaconcini (160 mg) al giorno. In caso sia richiesto un rapido controllo dell'acidità gastrica, una dose iniziale di due flaconcini (80 mg) sarà sufficiente a ridurne adeguatamente i livelli di secrezione acida.

** Se si rendesse necessario un aumento del dosaggio a 80 mg - 120 mg, la dose giornaliera dovrà essere suddivisa in 2 o 3 somministrazioni

6.2 Istruzioni per la preparazione

Tab.9 Istruzioni per la preparazione

	Omeprazolo	Pantoprazolo	Esomeprazolo
Solvente per la ricostituzione della polvere per l'iniezione EV	NO	10 ml di soluzione fisiologica	Aggiungere 5 ml di cloruro di sodio 0.9% ev; N.B.Ridurre la pressione positiva nel flaconcino dopo aver aggiunto la metà della soluzione di NaCl estraendo l'aria con la siringa; Agitare in senso rotatorio il flaconcino.
Solvente per Infusione	100 ml di soluzione fisiologica per infusione o glucosata 5% per infusione	Diluire la soluzione ottenuta nella fase di ricostituzione della polvere in 100 ml di fisiologica o glucosata al 5%	Diluire la soluzione ottenuta nella fase di ricostituzione della polvere in 100 ml di NaCl 0.9% (da cui sono stati prelevati i 5 ml); ruotare il flaconcino per assicurare una miscelazione adeguata.
Tempi	Somministrare entro 12 ore dalla diluizione in soluzione fisiologica o entro 6 ore dalla diluizione in glucosata al 5%	Somministrare entro 12 ore conservando a non più di 25°C . Dal pdv microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.	La stabilità chimica e fisica durante il periodo d'uso è di 12 ore a 30°C. Dal pdv microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
Tempi di somministrazione	20-30 minuti	2-15 minuti	40 mg: iniezione: almeno 3 minuti 20 mg: iniezione: circa 3 minuti 20-40 mg: infusione: 10-30 minuti
Rimanenza		Scartare il prodotto non utilizzato	Scartare il prodotto non utilizzato

6.3 Pazienti speciali

Tab.10 Pazienti speciali

	Omeprazolo	Pantoprazolo	Esomeprazolo
Insufficienza renale	No necessità di modificare il dosaggio	Non superare i 40 mg/die	No necessità di modificare il dosaggio. Trattare con cautela.
Insufficienza epatica	È in genere sufficiente la dose giornaliera di 10-20 mg in quanto l'emivita plasmatica in questi pazienti è aumentata	Non superare la dose di 20 mg/die	Se lieve o moderata non sono necessari aggiustamenti di dosaggio. Se grave non superare la dose massima giornaliera di 20 mg
Anziani	No necessità di modificare il dosaggio	Non somministrare più di 40 mg /die	No necessità di modificare il dosaggio
Bambini	Esperienza limitata. Non somministrare in età pediatrica	Non somministrare in età pediatrica	Non somministrare in età pediatrica

6.4 Linee guida all'uso degli IPP iniettabili

Il CAHO (Council of Academic Hospitals of Ontario) ha pubblicato nel febbraio 2007 le Linee Guida relative all'utilizzo intravenoso dei PPI, che riportano le raccomandazioni basate sull'evidenza per un uso appropriato degli inibitori di pompa e.v. nel trattamento dei disturbi gastrointestinali.

L'uso degli IPP per **via orale** presenta alcuni **limiti**:

- ⇒ essi sono pro-farmaci attivati nelle cellule parietali gastriche e non sono completamente assorbiti nel duodeno.
- ⇒ Se non avessero rivestimento enterico, la dose somministrata per os verrebbe inattivata dall'acidità dei succhi gastrici.
- ⇒ Una singola dose di PPI non inibisce tutte le pompe e non comporta una profonda inibizione della secrezione acida.
- ⇒ Le dosi successive possono inibire queste pompe protoniche ma sono necessari **dai 5 ai 7 giorni** per raggiungere lo steady-state⁵⁶.

L'infusione dei PPI e.v. garantisce un livello costante di PPI nella circolazione sanguigna e una completa inibizione della secrezione acida delle pompe protoniche nel giorno.

È documentato che il bolo di PPI e.v. somministrato per infusione continua mantiene il Ph gastrico >6 per un periodo superiore alle 24 h. Una dose intermittente invece non mantiene il ph intragastrico >6 e non è indicata nel trattamento del sanguinamento gastrointestinale superiore acuto⁵⁷.

Diversi autori hanno studiato l'uso dei PPI e.v. negli ospedali ed hanno osservato un frequente uso inappropriato⁵⁸. E' emerso come nel 30-70% dei casi in ospedale si prescrivano dosaggi inappropriati di antisecretori e.v.⁵⁹. Kaplan et al. (2005) riportano che solo il 50% dei pazienti UGIB ricevono una terapia PPI e.v. per un'appropriate indicazione⁶⁰ e solo nel 21% sia l'indicazione che il dosaggio sono appropriati.

Raccomandazioni del CAHO:

(NB. I dosaggi sotto riportati si riferiscono al p.a. pantoprazolo oggetto degli studi)

- 1) Le indicazioni per l'uso di PPI e.v. includono:
 - ⇒ Trattamento a breve termine del reflusso gastroesofageo (GERD) associato a esofagite erosiva e alla sindrome di Zollinger- Ellison nei pazienti che non possono assumere una terapia orale.
 - ⇒ Come terapia aggiuntiva in pazienti ad alto rischio di risanguinamento conseguente a un sanguinamento del tratto GI superiore non varicoso, dopo un'appropriate terapia endoscopica.
 - ⇒ In evidente situazione di sanguinamento quando l'endoscopia è poco prudente
- 2) L'uso dei PPI e.v. non è generalmente indicato per l'uso nella profilassi dell'ulcera da stress.
- 3) I PPI e.v. sono efficaci e hanno un buon rapporto costo-efficacia se somministrati in bolo alla dose di 80 mg più un'infusione continua di 8mg/h per 72 ore .
- 4) Considerazioni economiche (rapporto costo-efficacia): un uso appropriato dei PPI e.v. ha mostrato, nella maggior parte degli studi, un aumento dell'efficacia e una riduzione dei costi (riduzione del sanguinamento e risparmio di denaro); in alcuni studi ha mostrato un aumento sia dell'efficacia che dei costi mentre in nessun studio ha mostrato una riduzione dell'efficacia.

Nei casi di:

1. **Sanguinamento digestivo** acuto ove sussista alto rischio di recidiva emorragica

2. Pazienti sottoposti ad **alto rischio di ulcera da stress** (vd pag 49)

la posologia raccomandata è di:

PPI 2 fl a bolo (80 mg) seguite da infusione continua di 5 fl nelle 24 ore (8 mg/h) per un periodo limitato a 72 ore (es. 2 fl in fis 250 a 25 ml/h): questo dosaggio blocca rapidamente le pompe protoniche e garantisce la persistenza di pH intragastrico superiore a 6.

Dopo 72 ore, se il paziente è in grado di assumere terapia per os, passare alla normale terapia in compresse.

In questi due casi (sanguinamento digestivo e ulcera da stress) l'impiego degli IPP è supportato da valide prove di efficacia, ma non essendo inserite nelle indicazioni registrate, è un utilizzo OFF-LABEL^{61, 62}.

⇒ Nei **pazienti impossibilitati ad assumere terapia orale**: PPI 1 fl (40 mg) 1 – 2 vv al dì

In pazienti con patologie in cui sia previsto breve utilizzo e sia richiesta rapida efficacia (esempio epigastralgie acute in Pronto Soccorso) si ricorre all'utilizzo della ranitidina 1 fl i.v. in soluzione fisiologica a bolo lento.

**La prima scelta deve sempre ricadere sulla terapia orale;
Nel caso di terapia iniettiva è opportuno passare, non appena le condizioni del paziente lo permettano, alla terapia orale, sostituendo la fiala con una compressa di uguale dosaggio.**

IN EVIDENZA
CONCLUSIONI e MODALITA' PRESCRITTIVE

Non vi sono differenze di efficacia tra gli IPP nelle condizioni cliniche in cui , in base alla nota AIFA 1 e 48 , è previsto il loro impiego;



I **parametri** che possono determinare la differenza sono:

- **Costo:** tra le diverse molecole disponibili la preferenza deve ricadere, salvo casi particolari valutati attentamente dal medico, su:
 - ⇒ **Lansoprazolo generico oppure omeprazolo generico**
 - ⇒ **Pantoprazolo**(vedi prezzi dettagliati di rimborso SSN a pag.62)
- **Profilo delle interazioni farmacologiche:** sulla base del profilo delle interazioni farmacologiche la scelta, soprattutto in caso di pazienti in politerapia, può ricadere preferibilmente su:
 - ⇒ **Pantoprazolo**
 - ⇒ **Rabeprazolo**

Modalità prescrittive

All'atto della prescrizione il medico **SPECIALISTA** è tenuto ad indicare:

⇒ **Uno dei seguenti principi attivi: lansoprazolo/omeprazolo/pantoprazolo salvo nei casi sotto indicati:**

- 1 Intolleranza accertata verso un PPI
- 2 Mancata o incompleta efficacia

⇒ **Tipologia di dosaggio: dosaggio di mantenimento o dose piena**

⇒ **Durata del trattamento**

⇒ **Aderenza o meno alla nota AIFA 1 o 48**

NB: la dispepsia e la gastrite non rientrano nelle condizioni rimborsabili dal SSN

Il **MMG**, tenendo conto del suggerimento terapeutico del medico specialista, effettuerà la propria prescrizione, sempre alla luce delle eccezioni elencate ai punti 1 e 2.

CAPITOLO TERZO

Analisi dei consumi e dei costi a carico dell'ASL CN2

1. Analisi dei costi per il SSN

1.1 Le formulazioni disponibili in Italia

Principio attivo/specialità	Dosaggio, forma farmaceutica	Prezzo di rimborso del SSN (€) ²	Prezzo di rimborso del SSN per unità posologica (€)
Omeprazolo (Antra®, Losec®, Mepral®, Maricrio®, Limnos®, Kruxagon®, Komezol®, Cletus®, Arpezol®, Anadir®, Alsidol®, Omeprazen®)	10 mg 14 cps ril. mod	4.02	0.29
	20 mg 14 cps ril. mod.	8.46*	0.60
	40 mg polv. per soluz. per inf. 1 fl	8.58	8.58
Lansoprazolo (Lansox®, Ermes®, Frilans®, Lansoprazolo®, Peptirex®, Pergastid®, Limpidex®, Zoton®)	15 mg 14 cps rigide	4.61*	0.33
	15 mg 14 cpr orodisp	4.61*	0.33
	30 mg 14 cps rigide	8.54*	0.61
	30 mg 14 cpr orodisp	8.54*	0.61
Pantoprazolo (Pantorc®, Pantecta®, Pantopan®, Peptazol®)	20 mg 14 cpr riv. gastr	6.14	0.44
	40 mg 14 cpr gastr.	11.13	0.79
	40 mg polv. per soluz. Ev 1 fl	8.45	8.45
Rabeprazolo (Pariet®)	10 mg 14 cpr gastr.	10.02	0.71
	20 mg 14 cpr gastr.	18.42	1.31
Esomeprazolo (Axagon®, Esopral®, Lucen®, Nexium®)	20 mg 14 cpr gastr.	18.42	1.31
	40 mg 14 cpr gastr	23.88	1.70
	40 mg polv. per soluz. inf. 1 fl	8.58	8.58

² Prezzo di riferimento aggiornato al 16 marzo 2009

1.2 Formulazioni orali di mantenimento in ordine di prezzo di rimborso del SSN crescente

Principio attivo/specialità	Dosaggio, forma farmaceutica	Prezzo di rimborso del SSN (€)	Prezzo di rimborso del SSN per unità posologica (€)
Omeprazolo (Antra®, Losec®, Mepral®, Maricrio®, Limnos®, Kruxagon®, Komezol®, Cletus®, Arpezol®, Anadir®, Alsidol®, Omeprazen®)	10 mg 14 cps ril. mod	4.02	0.29
Lansoprazolo (Lansox®, Ermes®, Frilans®, Lansoprazolo®, Peptirex®, Pergastid®, Limpidex®, Zoton®)	15 mg 14 cps rigide 15 mg 14 cpr orodisp	4.61	0.33
Pantoprazolo (Pantorc®, Pantecta®, Pantopan®, Peptazol®)	20 mg 14 cpr riv. Gastr	6.14	0.44
Rabeprazolo (Pariet®)	10 mg 14 cpr gastr.	10.02	0.71
Esomeprazolo (Axagon®, Esopral®, Lucen®, Nexium®)	20 mg 14 cpr gastr.	18.42	1.31

1.3 Formulazioni orali ad alto dosaggio in ordine di prezzo di rimborso del SSN crescente

Principio attivo/specialità	Dosaggio, forma farmaceutica	Prezzo di rimborso del SSN (€)	Prezzo di rimborso del SSN per unità posologica (€)
Omeprazolo (Antra®, Losec®, Mepral®, Maricrio®, Limnos®, Kruxagon®, Komezol®, Cletus®, Arpezol®, Anadir®, Alsidol®, Omeprazen®)	20 mg 14 cps rigide	8.46	0.60
Lansoprazolo (Lansox®, Ermes®, Frilans®, Lansoprazolo®, Peptirex®, Pergastid®, Limpidex®, Zoton®)	30 mg 14 cps rigide 30 mg 14 cpr orodisp	8.54	0.61
Pantoprazolo (Pantorc®, Pantecta®, Pantopan®, Peptazol®)	40 mg 14 cpr gastr.	11.13	0.79
Rabeprazolo (Pariet®)	20 mg 14 cpr gastr.	18.42	1.31
Esomeprazolo (Axagon®, Esopral®, Lucen®, Nexium®)	40 mg 14 cpr gastr	23.88	1.70

1.4 Formulazioni iniettabili in ordine di prezzo crescente per l'ASL CN2

Principio attivo/specialità	Dosaggio, forma farmaceutica	Prezzo di acquisto per l'ASL CN2
Esomeprazolo (Axagon®, Esopral®, Lucen®, Nexium®)	40 mg polv. per soluz. inf. 1 fl	0.60
Omeprazolo (Antra®, Losec®, Mepral®, Omeprazen®)	40 mg polv. per soluz. per inf. 1 fl	0.72
Pantoprazolo (Pantorc®, Pantecta®, Pantopan®, Peptazol®)	40 mg polv. per soluz. ev 1 fl	1.65

2. Consumi ospedalieri IPP

2.1 Consumi totali degli IPP orali relativi all'anno 2008 (Ospedale San Lazzaro e Ospedale Santo Spirito)

Molecola	Unità posologiche	Confezioni	Spesa (€)
Pantoprazolo 40 mg	31640	2260	4,72
Omeprazolo 20 mg cp	31402	2243	44,17
Esomeprazolo 40 mg cp	2114	151	0
Rabeprazolo cp	980	70	0
Lansoprazolo 30 mg cp	476	34	0
Lansoprazolo 15 mg cp	266	19	0
Pantoprazolo 20 mg	126	9	0

Le formulazioni orali sono acquistate dall'ospedale a un prezzo simbolico di 0.00001 €/unità posologica.

2.2 Consumi totali degli IPP iniettabili relativi all'anno 2008 (Ospedale San Lazzaro e Ospedale Santo Spirito)

Molecola	Totale fiale	Spesa (€)
Omeprazolo 40 mg fiale	12111	11158,02
Pantoprazolo 40 mg fiale	7079	12263,5
Esomeprazolo 40 mg fiale	3379	2959.79

Grafico 1: Consumo IPP iniettabili nell'anno 2008 negli ospedali dell'ASLCN2 (cfr primo-secondo semestre)

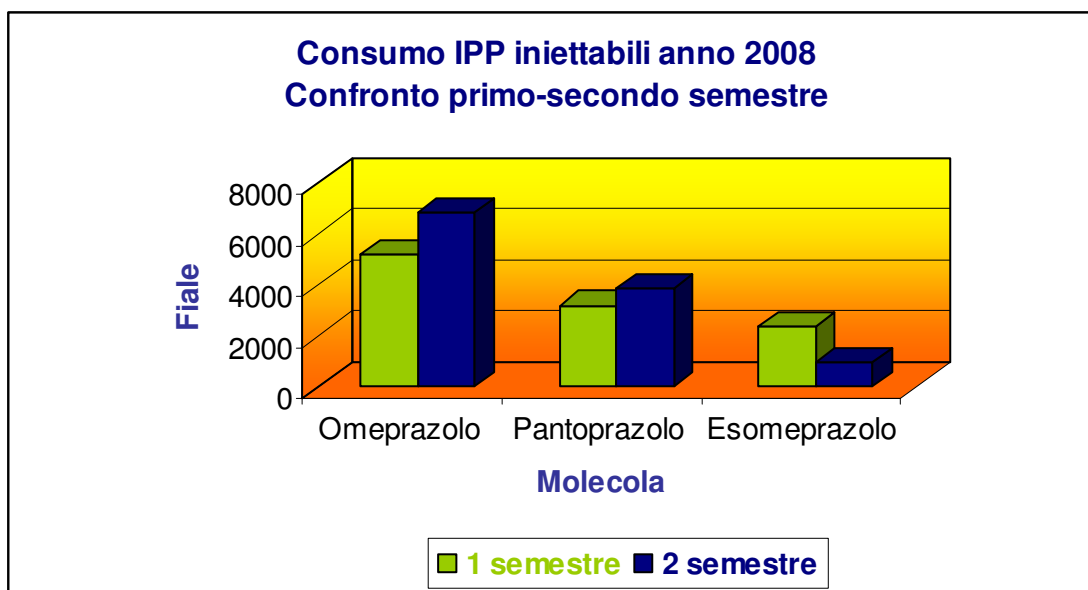


Grafico 2: Reparti aventi maggior consumo di Omeprazolo ed Esomeprazolo fiale nell'ospedale San Lazzaro nell'anno 2008

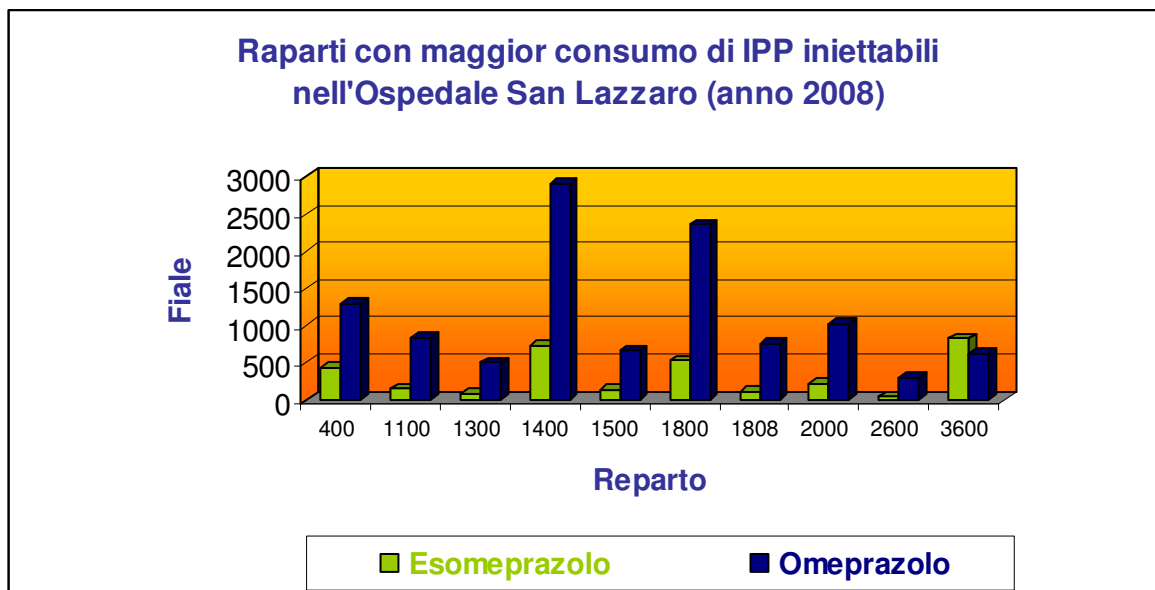


Grafico 3: Reparti aventi maggior consumo di Pantoprazolo fiale nell'ospedale Santo Spirito di Bra nell'anno 2008

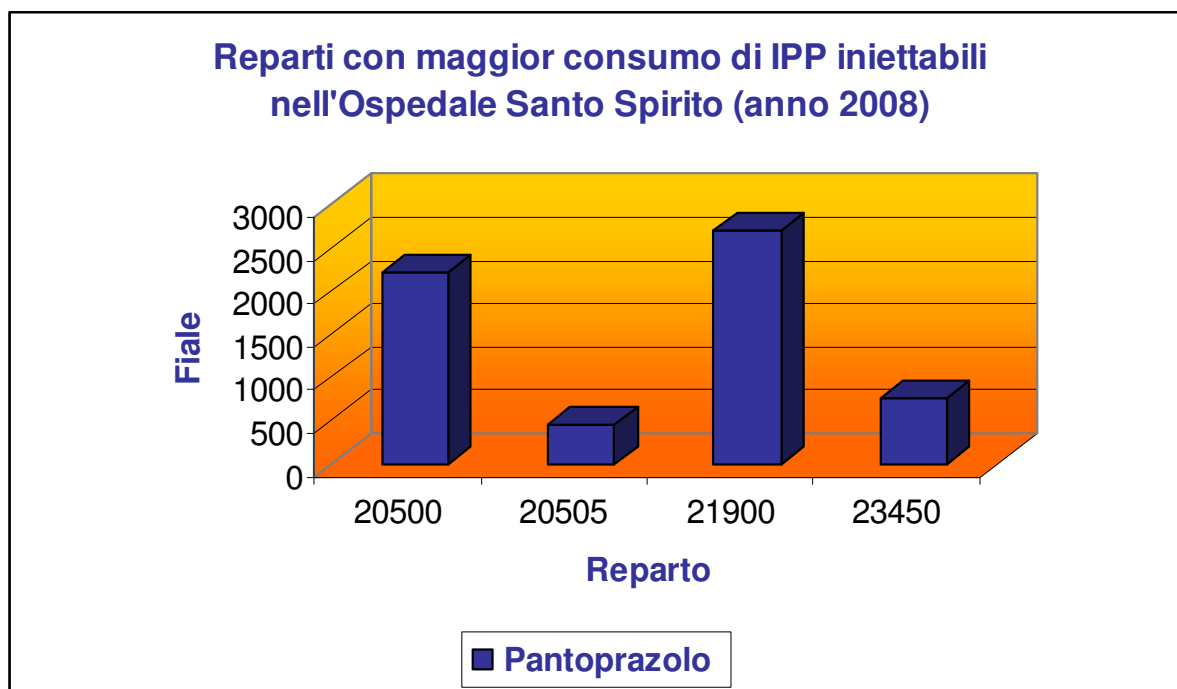


Grafico 4: Consumo totale IPP orali anno 2008 Ospedale San Lazzaro (cfr primo-secondo semestre)

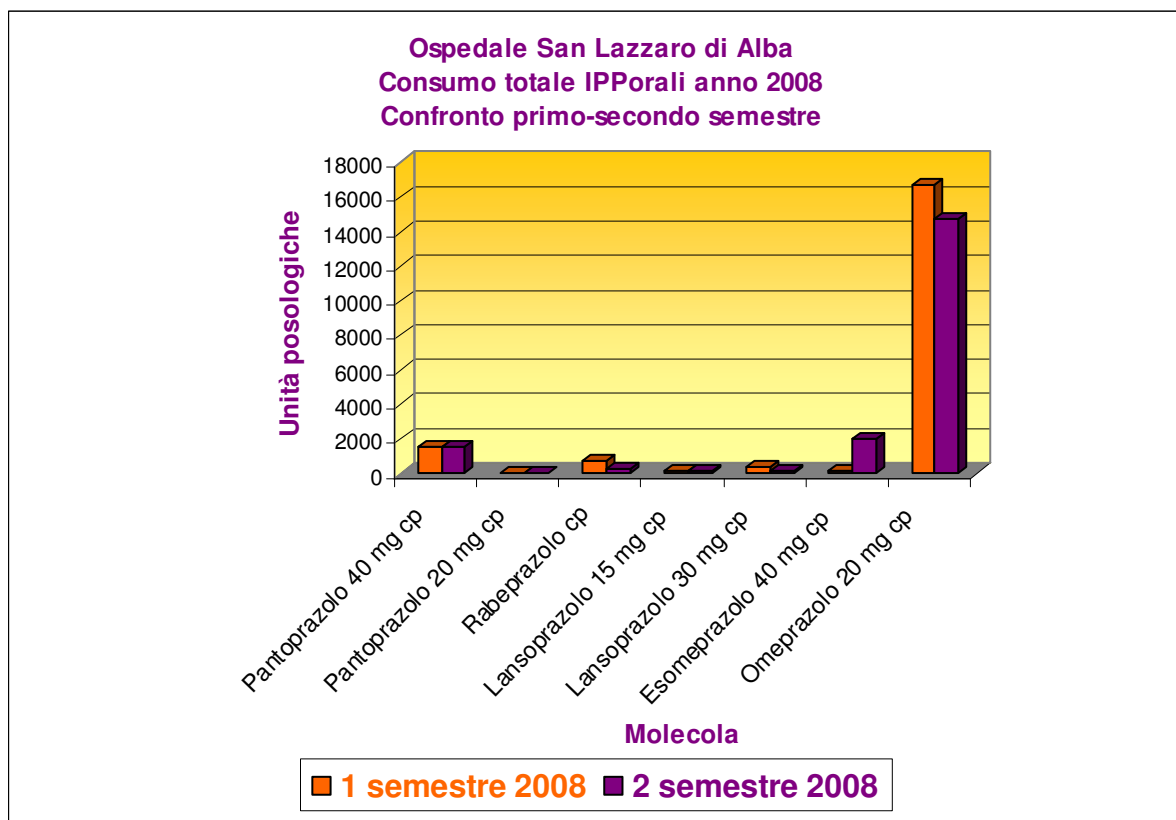


Grafico 5: Consumo totale IPP orali anno 2008 Ospedale Santo Spirito (cfr primo-secondo semestre)

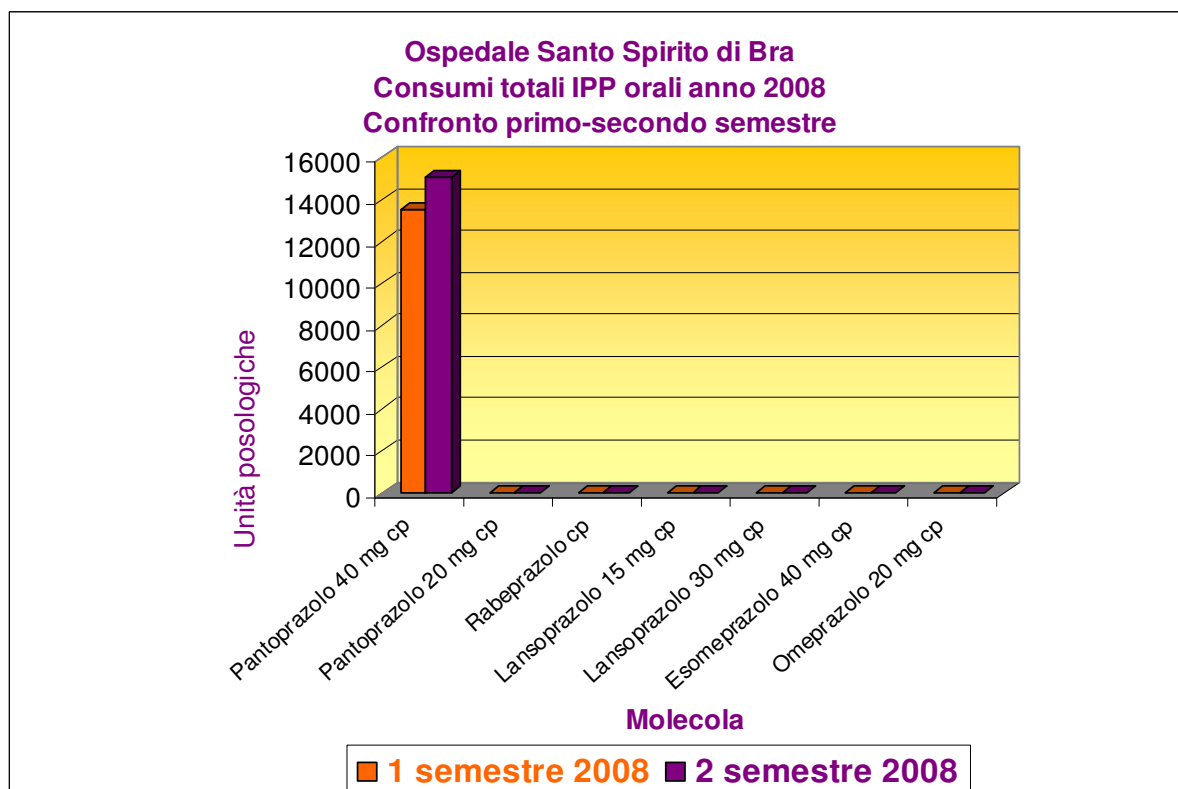


Grafico 6: Reparti aventi maggior consumo di pantoprazolo 40 mg cp nell'Ospedale Santo Spirito nell'anno 2008

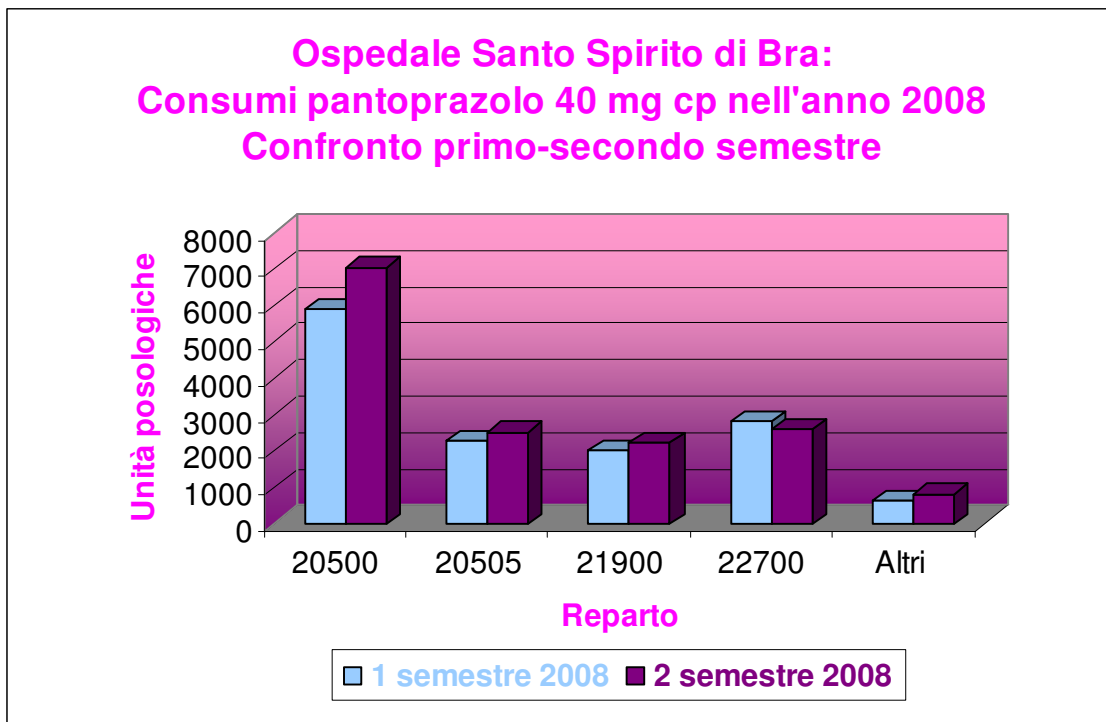
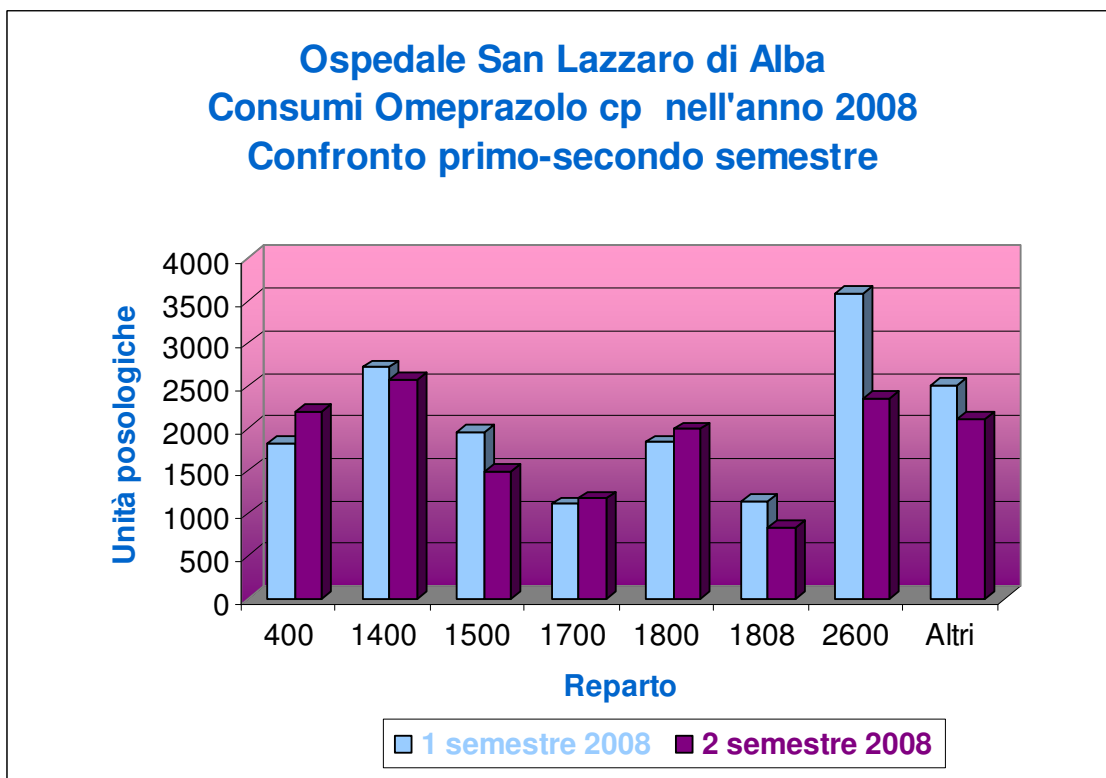


Grafico 7: Reparti aventi maggior consumo di omeprazolo cp nell'anno 2008 nell'Ospedale San Lazzaro



2.3 Note sul consumo degli IPP negli ospedali “San Lazzaro” e “Santo Spirito”.

Da un'analisi dei dati di consumo degli Inibitori di Pompa nel primo semestre (dall'01-01 al 30-06) e nel secondo semestre (dal 01-07 al 31-12) dell'anno 2008 nei due ospedali dell'ASL CN2 (San Lazzaro di Alba e Santo Spirito di Bra) sono emerse le seguenti osservazioni:

- All'Ospedale Santo Spirito di Bra, nel passaggio dal primo al secondo semestre, si è registrato un aumento del consumo delle formulazioni orali : da 13580 a 15134 cp, incremento del 11.4%(Vd. Grafico 5);
- Un quadro inverso si è registrato all'Ospedale San Lazzaro di Alba, dove il consumo delle formulazioni orali è diminuito (da 19530 a 18760 cp: riduzione dell'3.9%) (vd grafico 4);
- Le fiale iniettabili che vedono un maggiore utilizzo nei due ospedali sono diverse:
 - ⇒ Pantoprazolo 40 mg fl nell'Ospedale “Santo Spirito” di Bra
 - ⇒ Omeprazolo 40 mg fiale nell'Ospedale “San Lazzaro” di Alba, seguito da Esomeprazolo e in ultima posizione il pantoprazolo.
- All'Ospedale Santo Spirito di Bra (vd Grafico 3) i reparti in cui si registra un elevato consumo di fiale di Pantoprazolo (in quanto unico principio attivo disponibile) sono:
 - ⇒ 21900 (Chirurgia Bra Reparto): 2695 fiale/anno 2008
 - ⇒ 20505 (Medicina Lungodegenza): 460 fiale/anno 2008
 - ⇒ 20500 (Medicina Generale Bra Reparto): 2221 fiale/anno 2008
 - ⇒ 23450 (pronto soccorso): 762 fiale/anno 2008
- All'Ospedale San Lazzaro di Alba (vd grafico 2) i reparti in cui si registra un elevato consumo di fiale di Omeprazolo ed Esomeprazolo sono:
 - ⇒ 1400 (Medicina II Alba reparto) : 3644 fiale/anno 2008
 - ⇒ 1800 (Chirurgia Alba reparto): 2899 fiale/anno 2008
 - ⇒ 400 (Medicina Chirurgia Urgenza Alba Reparto): 1733 fiale/anno 2008
 - ⇒ 1100 (Neurologia Alba reparto): 1000 fiale/anno 2008
 - ⇒ 2000 (Anestesia Alba reparto Rianimazione) : 1258 fiale/anno 2008
 - ⇒ 3600 (DEA Alba): 1446 fiale/anno 2008
 - ⇒ 1808 (Urologia Alba reparto): 877 fiale/anno 2008
 - ⇒ 1500 (Medicina II Canale Reparto Lungodegenza): 800 fiale/anno 2008

3. Consumi territoriali dell'ASLCN2 nell'anno 2008

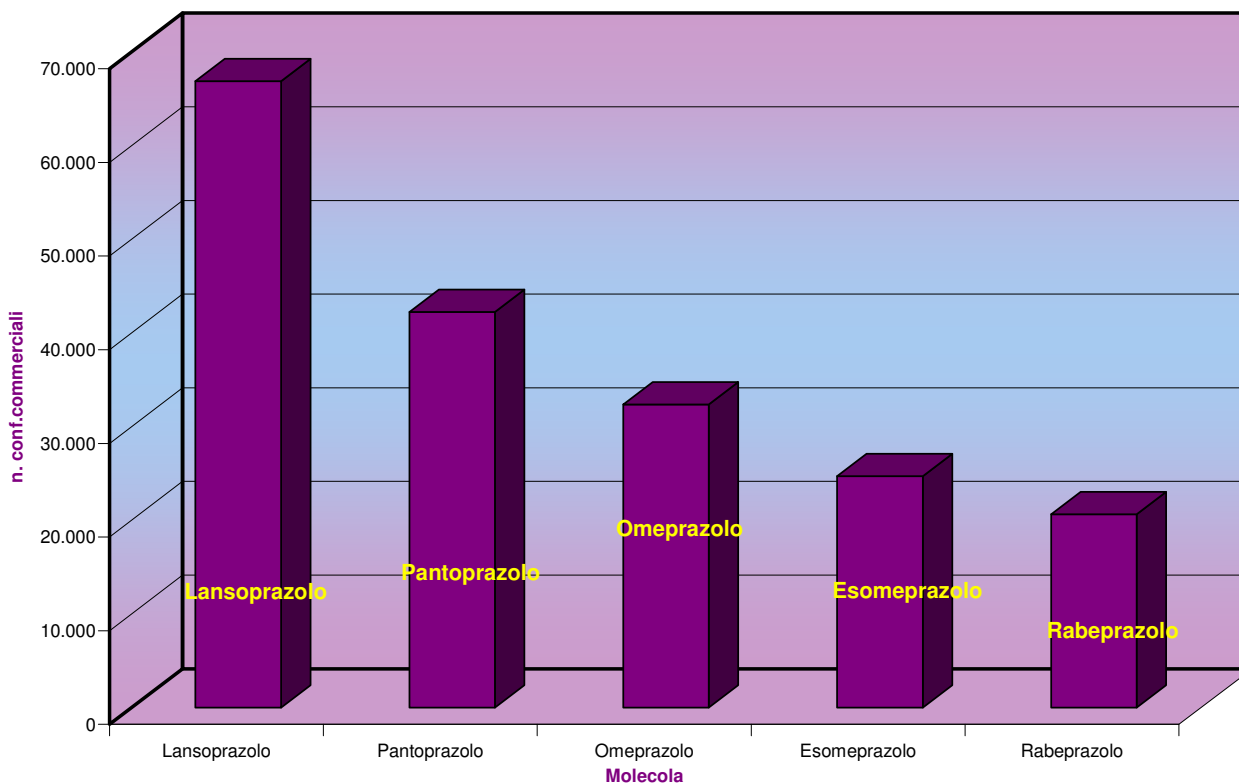
Molecola	N.confezioni/anno 2008	Spesa SSN (€)
Lansoprazolo	66.912	409.446,56
Pantoprazolo	42.262	299.325,39
Omeprazolo	32.376	249.761,52
Esomeprazolo	24.723	472.589,95
Rabeprazolo	20.642	295.289,21
Totale	186.915	1.726.412,63

I consumi sono espressi in numero di confezioni commerciali (14 unità posologiche/confezione).

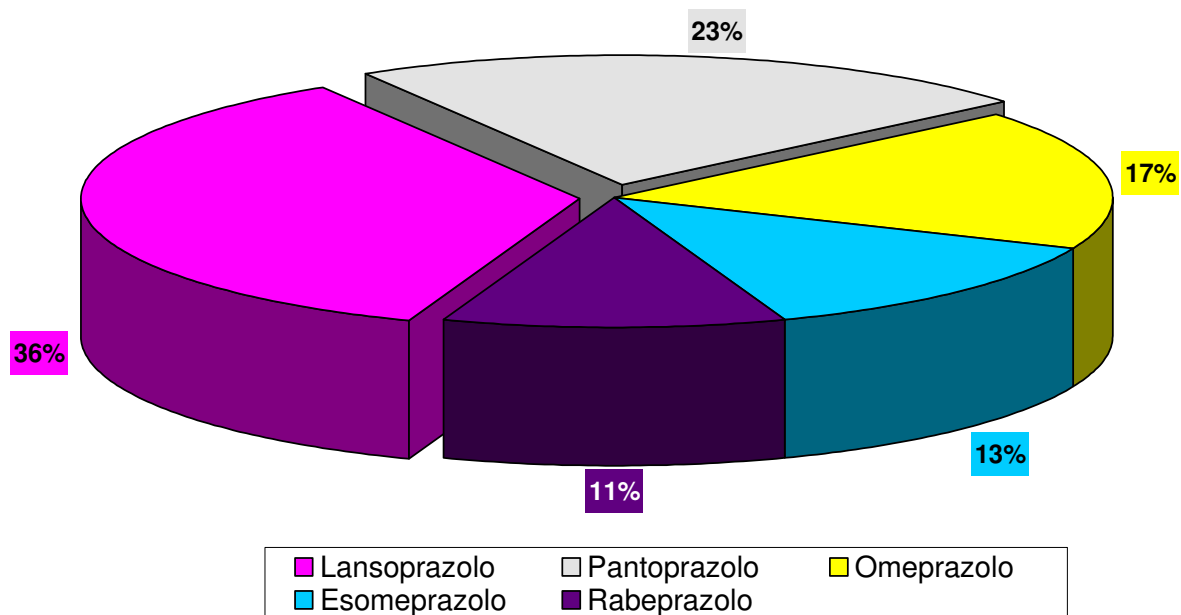
La molecola a maggior consumo risulta essere il lansoprazolo, seguita dal pantoprazolo e dall'omeprazolo (vd. Grafici 8 e 9).

In termini di spesa a carico del SSN, nonostante abbia un consumo pari a circa un terzo rispetto al lansoprazolo (13% vs 36%), la molecola che comporta una maggiore spesa è l'esomeprazolo (28%) (vd grafico 10).

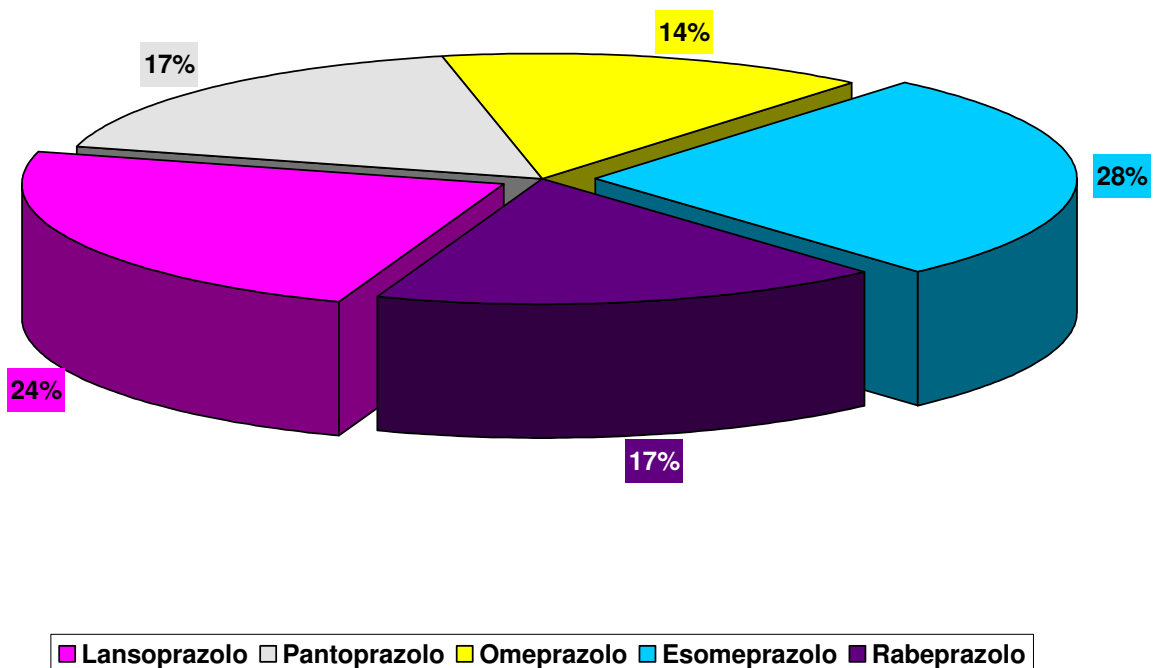
Grafico 8: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in numero di confezioni commerciali



*Grafico 9: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in **numero di confezioni commerciali***



*Grafico 10: consumo territoriale ASLCN2 IPP anno 2008 espresso in **spesa SSN***



Bibliografia

1. Goodman & Gilman's *Le basi farmacologiche della terapia* pp.967-980
2. www.drugs.com
3. Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F. *Novel therapeutic strategies in acid related disorders.* Export opin Ther Patents 2003; 13:639-49
4. [1] Ishizaki T et al. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(suppl.3), 27-36
[2] Ieiri I et al. Comparison of the kinetic disposition of and serum gastrin change by lansoprazole versus rabeprazole during an 8-day dosing scheme in relation to CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57, 485-92;
[3] McColl KE et al. Proton pump inhibitors – differences emerge in hepatic metabolism. *Digest Liver Dis* 2002;34(7):461-7)
5. Andersson T, Hassan-Ali M, Hasselgren G, Rohss K, Weidof L, *Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole.* *Clin Pharmacokinet* 2001;40:411-6
6. Creutzfeldt W. Chiral switch, a successful way for developing drugs: example of esomeprazole. *Q Gastroenterol* 2000;38:893-7
7. Andersson T, Hassan-Ali M, Hasselgren G, Rohss K, Weidof L. Pharmacocinetik studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:411-6
8. Langman MJ. Which PPI? *Gut* 2001;49:309-10
9. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esmaprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83
10. Fennerty MB et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21; 455-463
11. <http://www.fda.gov/cder/approval/n.htm>
12. Veldhuyzen Van Zanten S et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of H. Pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1605-11
13. Tulassay Z et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates H. Pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65
14. Font M. *Che valore hanno gli stereoisomeri?* *Osservatorio farmaceutico* 2002; 6: 299-300

15. Gerson LB, Triadafilopoulos G. *Proton Pump inhibitors and their drugs interactions: an evidence-based approach*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 611-6
16. *Circulation*. 2008;118:S_815
17. Reilly JP. *Safety profile of the proton pump inhibitors*. Am J Health Syst Pharm 1999; 23(Suppl.4):511-7
18. Moore J et al. Effect of single-dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 1989;44:559-62.
19. Tsirigotis M, Yazdani N, Craft I Potential effects of omeprazole in pregnancy. *Hum Reoprod* 1995;10:2177-8.
20. Brunner G, Meyer H, Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion*. 1998;59:651-4.
21. Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:877-81.
22. Lalkin A et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:727-30.
23. Nielsen GL et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Aug;13:1085-9.
24. Ruigomez A et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol*. 1999;150:476-81.
25. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96:63-8.
26. Nikfar S et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1526-9.
27. Sicurezza dell'uso di inibitori di pompa protonica in gravidanza, Anna Gentile, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Farmacologia dell'Università di Messina (www.farmacovigilanza.org)
28. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA, Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1089-1093
29. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanism, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1274-1283
30. Simon LS. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 1011-1025
31. Reiertsen O, Larsen S, Storkson R, Trondsen E, Lovig T, Andersen OK, Lund H, Mowinckel P.

Sand J Gastroenterol 1993; 28: 1015-1020

32. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT. prevent medical thromboprophylaxis Study Group Circulation 2004; 110: 874-9. Epub 2004 aug 2
33. Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG et al Arch Intern Med. 2005; 165: 341-5
34. Pantoflickova D et al. Acid Inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1507-1514
35. Vergara M et al: Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter Pylori eradication. Aliment Pharmacol Therapy 2003: 15;647-645
36. Fennerty MB et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21; 455-463
37. Cooper BT et al. Continuous Treatment fo Barrett oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. Aliment Pharmacol Ther 2006: 23;727-733
38. Goldstein JL et al. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole , lansoprazole and pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2006: 23:1189-1196
39. Poynard T, Lemaire M, Agostani H. *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:661-5
40. Yao T, Matsui T, Tukeyama Y. *An evaluation of the clinical efficacy of the proton pump inhibitor E3810 (rabeprazole sodium) for treating intractable ulcers.* Mod Physician 1994;14:85-99
41. Stedman CAM, Barclay ML. *Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy oh PPI.* Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:963-78
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. *Current concepts In the management of Helicobacter pylori infection. The Maastrich 2-2000 Consensus Report.* Alimen Pharmacol Ther 2002;16:167-80
43. Rubin GLE, Meineche-Schmidt V, Roberts A. *The management of Helicobacter pylori infection in primary care: guidance from the ESPCG.* Eur J Gen Practice 1999;5:466-72
44. Kahrilas P, Falk G, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. *Esomeprazole improves ealing and syntom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis*

- patients: a randomised controlled trial. Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58
45. Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Jennings DE, Greski-Rose PA. A placebo-controlled dose –ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:238-43
 46. Baldi F, Corrotta S, Morelli A et al. *Linee guida per la gestione dei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. G Gastroenterol* 2000;5:78-82
 47. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Jassens J, Kahrilas PJ, et al. *An evidence-based appraisal of reflux disease management the Genval work-shop report. Gut* 1999;44(suppl.2):S116
 48. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bingerd MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hoise J et al. *Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. BMJ* 1999;318:502-7
 49. 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
 50. Simon LS. COX 2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 1011-1025
 51. Delmas PD, Lambert R et al; misoprostol in the prevention of gastric erosions caused by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61:126-131.
 52. Leandro G, Pilotto A, Franceschini M, et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1924-1936
 53. Chan FK, To KF, Wu JC et al, Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13
 54. The clopidogrel in Unstable angina to prevent recurrent events trial investigators Effects of aspirin Dose When used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1662-1687
 55. The clopidogrel in Ustable angina to prevent recurrent events trial investigators *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502
 56. Wolfe MM. Overview and comparaison of the Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Acid-related Disorders. Available at <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=acidpep/10094&view=print>.

57. Barkun A, Bardou M. The role of PPI therapy in Upper GI tract bleeding, available at http://www.gastro.org/user-assets/Documents/08_Publications/06_GIHep_annual_Review/Articles/Barkun-Bardou.pdf
58. Enns R, Andrews CN, Fishman M, Hahn M, Atkinson K, Kwan P, et al. Description of Prescribing Practices in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Receiving Intravenous Proton Pump Inhibitors: A multicentre Evaluation. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(9):567-71
59. Barkun A, Bardou M. The role of PPI therapy in Upper GI tract bleeding, available at http://www.gastro.org/user-assets/Documents/08_Publications/06_GIHep_annual_Review/Articles/Barkun-Bardou.pdf
60. Kaplan GG, Bates D, McDonald D, Panaccione R, Romagnolo J. Inappropriate Use of intravenous Pantoprazole: Extent of the Problem and Successful Solutions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(12):1207-14
61. Lau JY et al, Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding, *NEJM* 2007 Apr 19; 356(16): 1631-40
62. Levy MJ et al, Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis, *Dig Dis Sci* 1997 Jun; 42(6): 1255-9 Kantorova I, Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial *Hepatogastroenterology*. 2004 May- jun;51(57):757-61