



Informazioni dal Servizio Farmaceutico Territoriale

Anno XV, N°2

Luglio 2015

Periodico di informazione per Medici & Farmacisti



Inibitori della Pompa Protonica (IPP): Indicazioni Per la Prescrizione

A CURA DELLA
S.C. ASSISTENZA
FARMACEUTICA TERRITORIALE
VIA BERCHET, 10 - PADOVA
DIR. DR.SSA ANNA MARIA GRION

SEGRETERIA: 049-821.5101
FAX: 049-821.5105
serv.farmaceutico@sanita.padova.it

FARMACISTI:

- DR.SSA FRANCESCA BANO
- DR.SSA MICHELA GALDAROSSA
- DR. UMBERTO GALLO
- DR.SSA PAOLA TOSCANO

HANNO COLLABORATO:
— DR.SSA VERENA NIEDEWANGER
— MARTA FAGGIAN

Sommario:

Rimborsabilità degli IPP in Nota 1	1
Rimborsabilità degli IPP in Nota 48	2
Come somministrare gli IPP	3
Quando usare gli anti-H2	4
Quando non usare gli IPP	4
Effetti collaterali degli IPP	4
Interazioni degli IPP	4
Quali IPP preferire	5
Indicatori regionali di appropriatezza/aderenza prescrittiva sugli IPP	5

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per la cura/prevenzione di importanti patologie quali la gastropatia da FANS (nota AIFA n. 1) e il trattamento delle patologie acido-correlate (nota AIFA n. 48). Tuttavia, la solida evidenza a supporto dell'efficacia degli IPP in queste condizioni cliniche e il loro elevato profilo di sicurezza, almeno nel breve termine, hanno contribuito nel tempo ad un'eccessiva prescrizione di questi farmaci. In aggiunta, il loro impiego anche per diagnosi non documentate o non coerente con le succitate note AIFA determina annualmente rilevanti ricadute economiche per il SSN. In particolare, alcune indagini indicano che circa il 46% delle persone trattate in Italia con IPP non rientrano nei criteri di rimborsabilità.

In particolare, nell'ULSS 16 di Padova, la prescrizione di IPP a carico del SSN in 10 anni è più che raddoppiata passando dalle 292 DDD/1000 abitanti del 2004 alle 762 DDD/1000 abitanti del 2014 (+160%).

Scopo di questo articolo è quello di rispondere a frequenti quesiti in merito all'appropriatezza prescrittiva degli IPP, fornendo suggerimenti pratici sia per la Medicina Generale che per gli specialisti ambulatoriali/ospedalieri anche sulla base di quanto riportato dalla Regione Veneto nel recente documento "Le linee di indirizzo regionale per l'impiego degli inibitori di pompa protonica", la cui consultazione integrale è disponibile al sito internet www.ulss16.padova.it.

Q1 Per quali indicazioni gli IPP sono rimborsati in Nota 1?

NOTA AIFA n. 1: prevenzione della gastrolesività da FANS



La prescrizione a carico del SSN di esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo e pantoprazolo per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore è limitata ai pazienti:

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

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

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

NB: Le confezioni di pantoprazolo al dosaggio di 40 mg e il rabeprazolo in tutti i suoi dosaggi non sono inclusi in nota AIFA 1 in quanto non presentano in scheda tecnica l'indicazione della profilassi nelle ulcere da FANS/ASA.

Approfondimento della Nota AIFA 1:

È stato dimostrato che gli IPP riducono significativamente il rischio di ulcere gastroduodenali visibili endoscopicamente, ma esistono meno evidenze sulla loro efficacia nel prevenire una complicanza grave (es. emorragia, perforazione, ostruzione). È pertanto necessario

contestualizzare l'applicazione della Nota 1 in relazione ai fattori di rischio complessivi del singolo paziente, considerando l'anamnesi di precedenti sanguinamenti, la fragilità e il contemporaneo uso di medicinali in grado di aumentare il rischio di un possibile sanguinamento (steroidi e anticoagulanti).

In particolare, di seguito si sottolineano le possibili aree di inappropriatazza relative all'impiego di IPP:

- ▶ Una gastroprotezione generalizzata nei pazienti in terapia con sola ASA a basse dosi non è giustificata in quanto il rischio emorragico è assai basso (1 emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). È necessario in questi pazienti considerare tuttavia la presenza di un'infezione da *H. pylori*: nei pazienti positivi, l'eradicazione del batterio ha la stessa efficacia dell'IPP nel prevenire un sanguinamento.
- ▶ La sola età anagrafica non deve rappresentare di per sé un fattore di rischio che richiede una gastroprotezione e, pertanto, non è giustificato l'impiego indiscriminato di IPP a tutti i soggetti anziani in terapia cronica con FANS o ASA a basse dosi.
- ▶ Considerare che non tutti i FANS presentano lo stesso grado di gastrolesività e che il rischio di sanguinamento è "dose dipendente" (v. Tabella 1). Quando è indispensabile impiegare un FANS la scelta dovrebbe ricadere preferibilmente su ibuprofene o su naprossene in virtù dei dati disponibili che ne dimostrano la migliore tollerabilità gastrointestinale. A scopo analgesico, ma non antinfiammatorio, considerare la prescrizione di paracetamolo in luogo di un FANS in quanto in grado di produrre gli stessi benefici senza dar luogo a tossicità gastrointestinale.
- ▶ È dimostrato che nella popolazione generale il rischio di emorragia digestiva da tienopiridine (es. ticlopidina, clopidogrel) è basso e non giustifica l'uso di gastroprotezione con IPP in monoterapia.
- ▶ L'uso del solo cortisonico o anticoagulante orale non deve rappresentare necessariamente un fattore di rischio per l'impiego di IPP.

Tabella 1 - Rischio dose-correlato di lesioni del tratto gastroenterico dei FANS

Principio attivo	Dose (mg/die)	Odds Ratio (IC 95%)
Aspirina (ASA)	<500	7,1 (5,7-8,7)
	501-1499	13,4 (9,2-19,6)
	>1.500	14,6 (7,2-29,6)
Diclofenac	<57	1,8 (1,0-3,2)
	76-149	4,2 (2,3-7,6)
	>150	18,2 (6,8-48,7)
Indometacina	<50	4,6 (1,2-16,8)
	>50	13,70 (4,8-38,8)
Ketoprofene	<200	4,8 (1,6-14,5)
	>200	119,4 (10,8-1320)
Ibuprofene	<1.200	2,1 (1,2-3,7)
	1.200-1.800	8,5 (2,7-27,1)
	>1.800	33,0 (4,2-256,6)
Naprossene	<750	7,6 (3,5-16,2)
	>750	13,4 (5,4-33,3)
Nimesulide	<200	3,0 (1,6-5,5)
	>200	7,0 (2,1-22,7)
Piroxicam	<20	12,2 (7,4-20,2)
	>20	31,7 (11,8-85,4)

Q2

Per quali indicazioni gli IPP sono rimborsati in Nota 48?

NOTA AIFA 48: trattamento/prevenzione patologie acido-correlate



La prescrizione a carico del SSN di esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

⇒ Durata di trattamento "**breve**" (4 settimane, occasionalmente 6 settimane):

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

⇒ Durata di trattamento "**prolungata**" (da rivalutare dopo un anno):

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

BOX 1 - Efficacia degli stili di vita nel reflusso gastroesofageo

Quando possibile, una prescrizione di un IPP dovrebbe essere preceduta o associata alla modifica degli stili di vita. Le Linee Guida statunitensi (2013) suggeriscono quanto segue:

- Riduzione del peso: è fortemente raccomandata una riduzione del peso corporeo nei soggetti con BMI > 25 o nei pazienti con recente aumento ponderale (fonte: studi caso-controllo).
- Sollevamento della testa durante il riposo nei soggetti con sintomi di reflusso notturno (fonte: studi clinici randomizzati).
- Evitare pasti ricchi di grassi prima di coricarsi (2-3 ore prima) può essere utile nel migliorare l'acidità gastrica notturna (fonte: studi caso-controllo).

Approfondimento della Nota AIFA 48

- ▶ **Ulcera gastro-duodenale:** in presenza di un'infezione da *H. pylori*, il trattamento eradicante è fortemente raccomandato, soprattutto nei soggetti con anamnesi di pregressa emorragia gastrointestinale.
- ▶ **Reflusso gastroesofageo e stili di vita:** nella terapia del reflusso, quando possibile, una prescrizione di un IPP dovrebbe essere preceduta o associata alla modifica degli stili di vita (v. **Box 1**).
- ▶ **Reflusso gastroesofageo associato ad infezione da *H. pylori*:** l'eradicazione può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di IPP (es. omeprazolo a dosi pari o superiori a 20 mg/die).
- ▶ **Reflusso gastroesofageo associato ad esofagite e/o esofago di Barrett:** i farmaci più efficaci sono gli IPP che, nella maggior parte dei casi, sono sufficienti per somministrazione discontinua (v. **Box 2**).
- ▶ **Dispepsia non ulcerosa:** non esistono evidenze sull'efficacia del trattamento eradicante.

BOX 2 - Come gestire la terapia con IPP nel reflusso gastroesofageo?

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

Entrambe le strategie consentono un risparmio di farmaco, il miglioramento della compliance del paziente e la riduzione degli effetti collaterali rispetto alla terapia continuativa.

- ◆ **Terapia "intermittente":** si intende una terapia prescritta dal medico che prevede la somministrazione predeterminata di un breve ciclo (di solito 1-2 settimane) di IPP alla comparsa dei sintomi.
- ◆ **Terapia "on-demand":** è la terapia gestita dal paziente, definita come l'utilizzo di IPP quando e per quanto a lungo desidera l'assistito.

Gli studi che hanno valutato il valore di questi due tipi di terapie hanno coinvolto i pazienti con malattie da reflusso senza esofagite; tuttavia queste strategie possono essere prese in considerazione anche nei pazienti con esofagite di classe A o B secondo Los Angeles.

Q3

Come somministrare gli IPP? Indicazioni su dosaggi, posologia e sospensione

Quando? Gli IPP devono essere assunti 30-60 minuti prima di un pasto per bloccare l'attivazione della pompa protonica indotta dal cibo. In genere vanno assunti prima di colazione, in monosomministrazione giornaliera, in quanto l'effetto gastroprotettivo ha una durata di almeno 24 ore. Se è presente acidità notturna è preferibile assumerli prima di cena. È molto importante istruire il paziente sulla relazione tra l'IPP ed il pasto in modo tale che non si sbagli nella assunzione, ottimizzando l'efficacia e l'aderenza alla terapia. Non ci sono indicazioni di assumere il farmaco per via parenterale se il paziente è in grado di assumerlo per via orale. Per i soggetti con difficoltà di deglutizione esistono anche forme orodispersibili (lansoprazolo, esomeprazolo).

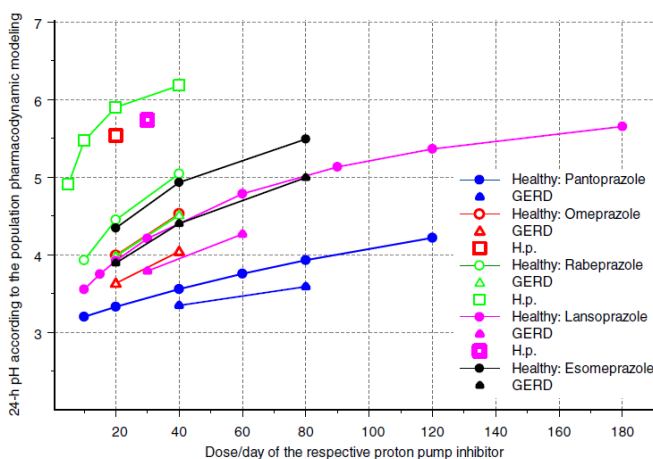


Figura 1 - Relazione tra dose di IPP e pH gastrico

lo usato alla dose di 20 mg rispetto al 4,7% per l'esomeprazolo da 40 mg. Di conseguenza una buona pratica clinica dovrebbe prevedere un inizio di terapia con un dosaggio basso e riservare gli alti dosaggi solo in caso di inefficacia o presenza di fattori di rischio importanti (es. ulcere pregresse).

Come sospendere? Per quanto riguarda la sospensione, a causa dell'effetto rebound con ipersecrezione acida, la riduzione del dosaggio piuttosto che l'interruzione immediata viene suggerita come strategia generalmente più efficace.

Come? Le compresse non devono essere spezzate per non alterare il film gastroprotettivo esterno della forma farmaceutica.

Quale dose utilizzare? Un'attenta analisi meritano i dosaggi: 2/3 delle prescrizioni nel 2014 nell'ULSS 16 sono di IPP ad alto dosaggio, che oltre ad essere oggetto molto spesso di inappropriatezza terapeutica comportano anche un incremento dei costi per il SSN. Dalla Figura 1 si può notare come la differenza di pH generata dal dosaggio alto rispetto al dosaggio basso sia poco rilevante (un valore di soli pochi decimi) e che la curva di variazione raggiunge un tetto oltre il quale il pH resta stabile.

Vari studi dimostrano che esiste solo una minima differenza tra i bassi e gli alti dosaggi anche nella prevenzione dell'ulcera; in particolare, in uno studio multicentrico che includeva 844 pazienti l'incidenza di ulcere è stata di 5,3% per l'esomeprazolo.

Q4 Quando gli anti-H₂ possono essere utilizzati in sostituzione degli IPP?

L'unica indicazione per cui gli anti-H₂ (es. ranitidina) devono essere utilizzati in sostituzione degli IPP è nella profilassi dell'ulcera da stress in pazienti ad alto rischio ricoverati in unità di terapia intensiva. L'eventuale ricorso di un anti-H₂, rispetto ad un IPP, è da valutare in situazioni cliniche particolari quali l'intolleranza o la comparsa di effetti collaterali che ne impediscono l'utilizzo.

Q5 Quando non è necessaria la prescrizione di un IPP?

Non esiste alcuna evidenza per l'impiego di IPP nelle seguenti situazioni:

- ▶ Prevenzione primaria del danno gastrointestinale in soggetti in terapia con:
 - steroidi e anticoagulanti orali (se non associati a FANS);
 - farmaci antiblastici (il dolore epigastrico e la pirosi solitamente regrediscono spontaneamente 2-3 settimane dopo la somministrazione della chemioterapia);
 - bifosfonati (l'innalzamento del pH gastrico indotto dagli IPP potrebbe interferire con il loro assorbimento);
 - tienopiridine in monoterapia (es. ticlopidina, clopidogrel, prasugrel).
- ▶ Profilassi dell'ulcera da stress.
- ▶ Dispepsia non ulcerosa.

Q6 Quali sono gli effetti collaterali degli IPP?

Benché l'impiego degli IPP non determini importanti effetti collaterali nel "breve termine" in questi ultimi anni sono emerse evidenze che, seppur basate su studi osservazionali, indicano la possibile comparsa di importanti eventi avversi correlati al loro uso nel "lungo termine" associato a:

- ▶ Aumentato rischio di eventi cardiovascolari (vedi anche Q7): le evidenze in merito all'incremento del rischio cardiovascolare in pazienti trattati con un IPP sono al momento controverse. Uno studio di coorte che ha coinvolto oltre 60.000 pazienti dimessi dopo un primo infarto del miocardio ha evidenziato un maggior rischio di un secondo evento nei soggetti trattati con un IPP rispetto ai non trattati. In contrasto, altre revisioni di letteratura e metanalisi hanno evidenziato come non vi sia un rischio aumentato di un secondo evento cardiovascolare tra gli assuntori di un IPP.
- ▶ Aumentato rischio di fratture da fragilità: sebbene l'utilizzo a breve termine degli IPP sia generalmente ben tollerato, in questi ultimi anni sono aumentate le segnalazioni in merito alla potenziale associazione tra il loro uso nel lungo termine e la comparsa di fratture. Gli studi ad oggi disponibili non forniscono risultati univoci a causa della diversità delle popolazioni analizzate
 - ma tutti concordano nell'affermare che, soprattutto nella popolazione anziana, l'uso di IPP è associato ad un aumento di rischio relativo di fratture vertebrali (+30-70%) e di femore (+40-50%) e l'effetto risulta essere correlato sia all'impiego di dosaggi elevati sia alla durata della terapia (>1 anno). Tale rischio non è stato invece rilevato a seguito dell'impiego di altri antiacidi quali gli anti-H₂.
 - ▶ Aumentato rischio di infezioni: studi osservazionali caso-controllo hanno evidenziato un aumento del rischio relativo del 27% di polmonite nei soggetti trattati con IPP rispetto ai non trattati. Tale rischio è stato inoltre osservato anche nei pazienti trattati con anti-H₂. Anche la diarrea da C. difficile è stata osservata nell'ambito di uno studio osservazionale effettuato su circa 1.200 pazienti in corso di terapia antibiotica. In questa indagine il rischio di tale infezione è risultata triplicata tra gli utilizzatori di un IPP rispetto ai non trattati e l'etiologia dell'infezione è stata associata plausibilmente al blocco della secrezione gastrica. Questi riscontri, pur basati su dati osservazionali, suggeriscono prudenza nella somministrazione di IPP in occasione di trattamenti antimicrobici.

Q7 Interazioni degli IPP con altri farmaci: cosa dice la letteratura?

Tra le varie interazioni farmacologiche che interessano gli IPP quella che in questi ultimi anni ha fatto maggiormente discutere è stata quella relativa alla loro contemporanea assunzione con il farmaco antiaggregante clopidogrel. In particolare, l'inibizione dell'isoforma citocromiale CYP2C19, indotta da alcuni IPP, è stata ritenuta responsabile della mancata attivazione del clopidogrel (profarmaco) nella sua forma attiva con conseguente riduzione dell'attività antiaggregante e comparsa di eventi cardiovascolari. L'interazione tra IPP e clopidogrel non

sembra essere tuttavia classe specifica; lansoprazolo, rabeprazolo e pantoprazolo risultano essere associati ad una minor incidenza di interazione con il CYP2C19 rispetto ad omeprazolo e esomeprazolo. È opportuno tuttavia precisare che, nonostante non ci siano evidenze significative del rischio in vivo, l'isoforma citocromiale CYP2C19 presenta un elevato polimorfismo nella popolazione con conseguente variabilità di risposta. Si consiglia quindi un'attenta valutazione per singolo paziente, evitando l'uso di omeprazolo ed esomeprazolo nei pazienti in terapia con clopidogrel, privilegiando la scelta verso gli altri IPP.

Ulteriori interazioni clinicamente significative con altri farmaci sono riportate nella *Tabella 2*.

Tabella 2 - Interazioni degli IPP con altri farmaci (in grassetto quelle clinicamente rilevanti, fonte: Micromedex)

Principio attivo	Aumento delle concentrazioni di:	Diminuzione delle concentrazioni di:
Esomeprazolo	Warfarin, Diazepam, Digossina	Atazanavir , Itraconazolo, Ketoconazolo
Omeprazolo	Warfarin, Ciclosporina, Diazepam, Digossina, Fenitoina, Metotrexato , Tacrolimus	Atazanavir , Itraconazolo, Ketoconazolo , Clozapina
Rabeprazolo	Digossina, Warfarin	Atazanavir , Itraconazolo, Ketoconazolo
Pantoprazolo	Warfarin	Atazanavir , Itraconazolo, Ketoconazolo
Lansoprazolo	Digossina, Warfarin	Atazanavir , Itraconazolo, Ketoconazolo

Q8 Quale IPP preferire?

Non esistono differenze significative di efficacia tra gli IPP (utilizzati a dosaggi equivalenti) nelle condizioni cliniche in cui è previsto il loro impiego in Nota AIFA 1 o 48, pertanto la scelta dovrebbe privilegiare la molecola a costo più basso per il SSN.

Nonostante gli IPP siano tutti farmaci a brevetto scaduto, e quindi siano disponibili ad un prezzo notevolmente inferiore rispetto al passato, le differenze di costo tra le singole molecole rimangono evidenti (vedi *Figura 3*).

Si consiglia quindi, quando possibile, di orientare la prescrizione verso rabeprazolo oppure omeprazolo sia per gli alti che per i bassi dosaggi.

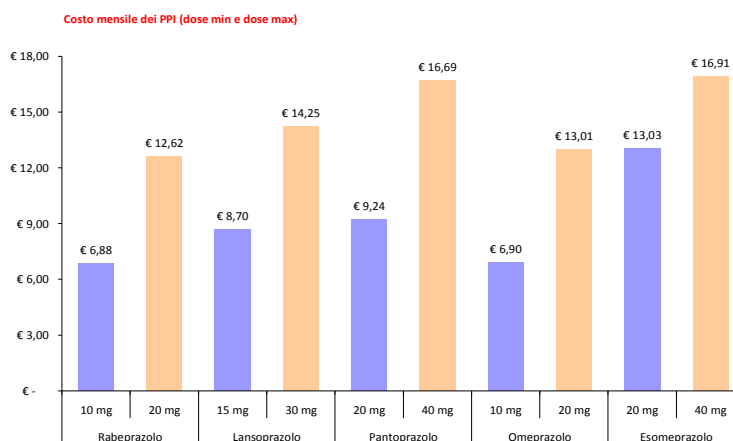


Figura 2 - Costo mensile degli IPP

Q9 Quali sono gli indicatori regionali sull'appropriatezza/aderenza prescrittiva?

Con DGR 2525/2014 la Regione Veneto, nell'ambito delle azioni da adottare per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e alla luce dei dati di prescrizione che vedono un costante incremento nell'utilizzo degli IPP, ha stabilito anche per questi farmaci specifici indicatori di appropriatezza e aderenza.

Di seguito sono riportati schematicamente gli indicatori, validi sia in ambito territoriale che ospedaliero con i valori del 2014 e il relativo valore atteso per l'anno in corso.

Indicatore	Valore ULSS 16 2014	Valore atteso 2015
Quota di assistiti con età ≥ 18 anni trattati con IPP sul totale della popolazione con età ≥ 18 anni	18%	≤ 13%
N° di DDD (dosi definite giornaliere) di IPP consumate in ospedale sul totale dei soggetti dimessi	19 DDD	≤ 6 DDD
Riduzione della quota di assistiti trattati con IPP senza i criteri della Nota 1 o 48 sul totale degli assistiti in trattamento con IPP	50,5%	Miglioramento