



LINEE DI INDIRIZZO PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI)

Premessa

La scoperta degli inibitori di pompa protonica (IPP) ha rivoluzionato il trattamento di molte malattie gastro-intestinali acido-correlate. Gli IPP sono infatti la classe di farmaci più efficace per inibire la secrezione gastrica.

Sono inoltre caratterizzati da una sicurezza e tollerabilità generalmente ottime, ma per tale motivo spesso vi è un abuso di prescrizione o un'indicazione inappropriata, con un'importante ricaduta economica negativa anche per il Sistema Sanitario Nazionale.

La regione Sardegna nell'ultimo biennio è risultata essere al primo posto in Italia per spesa farmaceutica complessiva, con un'incidenza del 19,2% sul Fabbisogno Sanitario Nazionale (FSN) rispetto al tetto di spesa fissato dalla normativa vigente del 14,85%. La riduzione delle prestazioni inappropriate è pertanto una necessità e deve partire necessariamente dai professionisti della salute, in primo luogo dai medici, dalle cui decisioni si stima dipenda l'80% della spesa sanitaria.

Sono inoltre assegnati, nell'ambito dell'assistenza farmaceutica territoriale, ai Direttori generali delle ASL specifici obiettivi sulle classi di farmaci con documentati livelli di inappropriatezza.

L'autonomia prescrittiva del medico, che è un valore da difendere, deve coniugare la salvaguardia delle specifiche esigenze del paziente (rapporto beneficio/rischio favorevole) con la sostenibilità del sistema sanitario (rapporto beneficio/costo favorevole). Principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva è che, a parità di efficacia documentata e una volta valutata attentamente l'applicabilità al singolo paziente di farmaci diversi, sia preferito quello di minor costo.

Pertanto, pur rispettando la libertà prescrittiva in base al quadro clinico del paziente, l'uso di farmaci più costosi, a parità di risultati terapeutici, oltre ad essere in contrasto con la deontologia professionale, non risulta in linea con la necessità di contribuire al riequilibrio economico del sistema. Ciò può essere evitato se ogni singolo attore del sistema contribuirà alla valutazione appropriata della terapia.

Si evidenzia che obesità e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) rappresentano due diffuse patologie la cui incidenza è progressivamente aumentata negli ultimi decenni nei paesi industrializzati. L'obesità è uno dei fattori più fortemente legati alla comparsa di malattia da reflusso attraverso molteplici meccanismi, e l'incremento di incidenza negli ultimi anni dell'obesità nella popolazione adulta dà conto, in parte, del parallelo aumento di incidenza della MRGE.



Quadro della prescrizione nella Regione Sardegna e nella ASSSL Sassari

Gli inibitori della pompa protonica (PPI), per la nostra Regione Sardegna rappresentano un capitolo di spesa che si mantiene costantemente elevato, rispetto al resto d'Italia, sia pure nel trend di una riduzione globale di spesa per effetto dell'utilizzo dei farmaci equivalenti.

Con 285,2 confezioni ogni 100 abitanti, in Sardegna quello dei PPI si conferma nel 2014 uno dei livelli di consumo tra i più elevati a livello nazionale.

Il numero di trattati nella ASSSL Sassari con farmaci inibitori della pompa acida nell'anno 2016 è stato di 67.810, pari al 20,25 % della popolazione residente (334.715).

ASSSL Sassari	2016	2015	2014
Persone trattate (N° di utilizzatori)	67.810	77.126	76.135
Conf. PPI dispensate	854.347	974.882	958.161
Spesa lorda IPP convenzionata	5.260.955,32	6.291.008,20	6.192.713,20

Nonostante la riduzione dei consumi osservata nel 2016, le Unità posologiche pro capite registrate (35,3) sono ancora distanti dal target fissato di < 28

In assenza di consolidata letteratura che mostri netti vantaggi clinici correlabili all'uso dei diversi IPP, appare opportuno rilevare che, al momento, esistono differenze di costo per le diverse molecole.

Principio Attivo	Prezzo di riferimento Lista Trasparenza 20/03/2017
Omeprazolo 10mg 14cp	3,09 €
Omeprazolo 20mg 14cp	5,63 €
Pantoprazolo*20mg 14 cp	3,94 €
Pantoprazolo*40mg 14 cp	7,30 €
Lansoprazolo 15mg 14 cp	3,86 €
Lansoprazolo 30mg 14 cp	6,18 €
Rabeprazolo 10mg 14 cp	3,21 €
Rabeprazolo 20mg 14 cp	5,89 €
Esomeprazolo 20mg 14 cp	5,90 €
Esomeprazolo 40mg 14 cp	7,66 €



1. SCOPO

Scopo generale della presenti linee di indirizzo è di favorire l'appropriatezza prescrittiva dei PPI da parte dei medici prescrittori ospedalieri e territoriali, sia nell'ottica di migliorare i risultati delle terapie farmacologiche (maggiore adesione alle prove scientifiche di efficacia), sia per contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario.

2. OBIETTIVO

L'obiettivo specifico è la riduzione dei consumi a livello aziendale di PPI che risulta inappropriato .
Obiettivo regionale: riduzione dei consumi da 2,8 a 2 confezioni anno/abitanti

3. APPLICABILITA'

Le presenti linee di indirizzo si applicano a tutti i medici prescrittori della ASSLSassari dipendenti o convenzionati con il SSR.

ABBREVIAZIONI/ACRONIMI/TERMINOLOGIA

AIFA:	Agenzia Italiana del Farmaco
ASA:	Acido acetil salicilico
DDD:	Dosi definite die
DAPT:	Duplica terapia antiaggregante
FANS:	Farmaci antinfiammatori non steroidei
MRGE:	Malattia da reflusso gastro-esofageo:
MMG:	Medici di Medicina Generale;
MCA:	Medici di Continuità Assistenziale
NNT:	Numero necessario da trattare
PLS:	Pediatri di libera scelta
PPI:	Inibitori di Pompa Protonica
SSN:	Servizio Sanitario Nazionale
SSR:	Servizio Sanitario Regionale



6. PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN

Farmaci in Nota 1

*Pantoprazolo Lansoprazolo
Omeprazolo Esomeprazolo
Misoprostolo*

Gli IPP possono essere **prescritti a carico del SSN nel rispetto delle limitazioni previste dalle note AIFA 1 e 48. Per le altre indicazioni autorizzate, non previste dalle note AIFA suddette, il farmaco si intende a carico del paziente (fascia C).**

Nota AIFA 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata :

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore ai pazienti**
 - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
 - in terapia antiaggregante con 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.

* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla [Nota 66](#).

Farmaci in Nota 48

*Rabeprazolo Lansoprazolo
Pantoprazolo Esomeprazolo
Omeprazolo*

Nota AIFA 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).



AL FINE DI AGEVOLARE LA PRESCRIZIONE APPROPRIATA DEGLI INIBITORI DI POMPA SECONDO LE NOTE AIFA 1 e 48 , E' A DISPOSIZIONE LA SCHEDA DI PRESCRIZIONE CHE DEVE ESSERE COMPILATA DALLO SPECIALISTA IN FASE DI DIMISSIONE DA RICOVERO O DA VISITA AMBULATORIALE



**SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE DI
INIBITORI DI POMPA PROTONICA
da allegare alla lettera di dimissione/visita ambulatoriale**

Medico prescrittore _____	Centro prescrittore _____
Paziente (nome e cognome) _____	Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Età _____
Codice Fiscale _____	Indirizzo _____

<input type="checkbox"/> Nota 1 <ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) <input type="checkbox"/> in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi Purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante <input type="checkbox"/> concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici <input type="checkbox"/> età avanzata
<input type="checkbox"/> Nota 48 <ul style="list-style-type: none"> • Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione <input type="checkbox"/> ulcera duodenale o gastrica Helicobacter Pylori-negativa (primo episodio) <input type="checkbox"/> malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) • Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sindrome di Zollinger-Ellison <input type="checkbox"/> ulcera duodenale o gastrica Helicobacter Pylori-negativa recidivante <input type="checkbox"/> malattia da reflusso gastroesofageo
<input type="checkbox"/> A carico del paziente: NON rimborsabile dal SSN <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> terapie isolate con antinfiammatori, cortisonici, eparine, anticoagulanti, altri antiaggreganti, ecc. <input type="checkbox"/> dispepsia non ulcerosa

Principio attivo* _____	Posologia _____
Durata prevista del trattamento _____	

*Il Pantoprazolo 40 mg è prescrivibile a carico del SSN solo con la Nota AIFA 48

Data _____

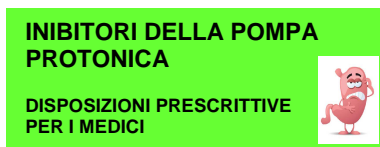
Timbro e firma del Medico prescrittore _____



L'uso della scheda consente:

- La migliore aderenza alle note AIFA e la puntuale verifica dell'appropriatezza prescrittiva dei PPI da parte del medico;
- la riduzione degli effetti avversi associati ai trattamenti inappropriati con PPI;
- il monitoraggio e la riduzione della spesa farmaceutica come previsto dal Piano regionale di rientro;
- di favorire la comunicazione tra Specialista, MMG e Paziente.

La scheda, disponibile in allegato alla presente, può essere scaricato dalla home page del sito www.aslsassari.it , cliccando sul banner



MODALITA' PRESCRITTIVE

Si evidenzia che 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, sulle molecole di minor costo;
- **Profilo delle interazioni farmacologiche:** la scelta, soprattutto in caso di pazienti in politerapia, può ricadere preferibilmente su: **Pantoprazolo, Rabeprazolo**

I medici specialisti che svolgono attività ambulatoriale ospedaliera e distrettuale prescrivono in esito alle visite le terapie farmacologiche e/o indagini diagnostiche utilizzando il ricettario del SSN (Disposizioni in materia di prestazioni erogabili su ricettario del SSN- Dir.Gen.San. RAS Prot. 15763 del 25.06.15)



INDICAZIONI ALLA NOTA 1

1. Pazienti in terapia antiaggregante (Prevenzione del sanguinamento gastro-intestinale)

1. monoterapia con ASA 75-100 mg + una delle seguenti condizioni di rischio aggiuntivo
 - età >65 anni
 - pregresso sanguinamento gastro intestinale
 - ulcera gastrica non eradicata
2. duplice terapia antiaggregante (ASA + Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor) per sindromi coronariche acute (angina, infarto ST sopraslivellato, infarto ST non sopraslivellato) indipendentemente dalla strategia adottata (invasiva o conservativa) per 12 mesi o comunque fino a interruzione della DAPT (Duplice Terapia Antiaggregante Piastrinica)
3. duplice terapia antiaggregante piastrinica + terapia anticoagulante orale
4. monoterapia antiaggregante + terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato

Nota: molti degli inibitori di pompa interferiscono col metabolismo del Clopidogrel diminuendone l'efficacia; per il pantoprazolo non è stata documentata alcuna interazione farmacologica. Dato che clopidogrel e IPP hanno un'emivita inferiore a 2 ore, l'interazione farmacocinetica potrebbe essere ridotta ai minimi termini distanziando la loro assunzione, ad esempio, facendo assumere l'IPP al mattino e il clopidogrel la sera.

2. Pazienti in terapia cronica con FANS (Prevenzione del sanguinamento gastro-intestinale)

Gli IPP sono indicati per la prevenzione delle complicanze gastrointestinali pazienti che presentano uno o più fra i seguenti fattori di rischio:

- età \geq 65 anni
- pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- uso concomitante di ASA, corticosteroidi (a dosi \geq 10 mg/die di prednisone), anticoagulanti (warfarin) e/o altri antiaggreganti piastrinici.

Nota: Gli IPP migliorano anche i sintomi dispeptici associati alla somministrazione di FANS (selettivi e non). Tuttavia, gli eventi avversi determinati dai FANS (selettivi o non) a carico dell'apparato gastrointestinale inferiore non sono prevenuti (potrebbero essere addirittura aggravati) dall'utilizzo degli IPP.



L'incidenza di complicanze GI gravi come ulcera gastroduodenale, sanguinamento o perforazione a livello gastrico e intestinale è più elevata nei pazienti trattati con FANS e con ASA a basse dosi, ma anche i soggetti che assumono Coxib non sono del tutto esenti da queste reazioni avverse. Il rischio è particolarmente elevato nei pazienti che hanno presentato questa complicanza in precedenti esposizioni rispetto a coloro che ne sono risultati indenni.

Per favorire una corretta applicazione della Nota è necessario sottolineare che la prescrizione di IPP in "copertura" di terapie isolate (steroidica, con eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti diversi da acido acetilsalicilico e anticoagulanti) o in corso di terapia antiaggregante con ASA senza altri fattori di rischio è inappropriata. Infatti la gastroprotezione, non è giustificata nei pazienti a basso rischio gastrointestinale per l'elevato numero dei soggetti da trattare per evitare un evento-(NNT = 8 per la prevenzione dell'ulcera gastrica e NNT = 30 per la prevenzione dell'ulcera duodenale).

E' inoltre opportuno ricordare che il corretto dosaggio in prevenzione è **pari alla metà di quello terapeutico** e che il farmaco va assunto mezz'ora prima di un pasto per sfruttare a pieno il suo effetto.

3. Pazienti in terapia anticoagulante orale a lungo termine (Prevenzione del sanguinamento gastro-intestinale)

Nota: Non esistono al momento evidenze scientifiche di raccomandazione per l'uso concomitante degli IPP

4. Pazienti in terapia con Corticosteroidi

La terapia con corticosteroidi non esercita alcun effetto lesivo sulla mucosa gastro- duodenale, ma aumenta la tossicità dei FANS. Per questo motivo, la gastroprotezione con gli IPP non è indicata, ad eccezione dei pazienti che assumono contemporaneamente FANS o abbiano una storia pregressa di malattia ulcera peptica.

Pertanto, sulla base di quanto stabilito dalla Nota 1, si può affermare che la somministrazione di PPI a scopo gastroprotettivo risulta inappropriata nelle seguenti condizioni:

- Uso occasionale ("in acuto ") dei FANS;
- Pazienti in trattamento polifarmacologico o comunque trattati con farmaci per i quali non è documentata la gastrolesività;



- Pazienti in monoterapia con cortisonici, antiaggreganti diversi da ASA, eparine, anticoagulanti orali;
- Pazienti con storia di ulcera peptica che abbiano conseguito eradicazione dell'infezione da Helicobacter Pylori

In questi casi , la prescrizione non deve essere a carico del SSN.

INDICAZIONI ALLA NOTA 48

1. Pazienti con Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE)

Gli IPP rappresentano la terapia farmacologica di prima scelta nel trattamento della MRGE con sintomi tipici (pirosi e/o rigurgito) ed atipici .

In pazienti con età inferiore a 45 anni e senza sintomi di allarme le linee guida consigliano l'uso del PPI test: somministrazione di PPI a dosaggio pieno per 8 settimane

La principale variazione della Nota negli ultimi anni è relativa alla durata del trattamento, che viene prolungato fino a 1 anno, sia per l'ulcera peptica Hp-negativa recidivante che per la malattia da reflusso GE con o senza esofagite recidivante.

Attuali indicazioni e modalità terapeutiche :

Terapia d'attacco: gli IPP a dosaggio pieno per 4-8 settimane ottengono risultati positivi nell'80% dei casi. In caso di NERD (malattia da reflusso senza esofagite) i risultati sono più modesti con il 10% in meno di risultati positivi. Le forme con sintomi extradigestivi sono ancora più resistenti e possono richiedere raddoppio di dose (off label) e terapia prolungata.

Terapia di mantenimento: il 70% dei pazienti con NERD (malattia da reflusso senza esofagite) e il 90% dei pazienti con esofagite recidivano entro 6 mesi dalla sospensione del trattamento acuto; sono stati proposti numerosi schemi di terapie di mantenimento, ma quelle codificate sono la terapia **continua** o quella **on demand**;

Terapia continua: da effettuare preferibilmente su indicazione dello specialista gastroenterologo , va riservata:

- Ai pazienti che vanno incontro a **recidive sintomatico/erosive** poco dopo la sospensione del trattamento,
- Quando sono presenti **complicanze** (stenosi),
- Nell' **esofago di Barrett**: la terapia con IPP deve essere fatta indipendentemente dai sintomi e con dosaggio pieno di IPP per prevenire l'insorgenza di displasia
- Nelle **forme extradigestive severe**.

Nel caso si debba utilizzare la terapia in maniera continuativa, sarà opportuno fare una progressiva riduzione delle dosi di IPP fino a raggiungere quella minima per mantenere il benessere del paziente e prevenire la comparsa di lesioni o complicanze.



La terapia on demand: viene utilizzata nelle forme di MRGE (Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo) lieve, e nella MRGE responsiva agli IPP; in questi casi alla comparsa dei sintomi il paziente assume il IPP e cessa l'assunzione non appena i sintomi scompaiono per tornare a riprenderlo al bisogno. E' dimostrato che usando la terapia on demand si risparmia fino ad un terzo di farmaco e questo permette non solo di ridurre i costi, ma soprattutto di migliorare la compliance del paziente e ridurre la possibilità di reazioni avverse e d'interazioni.

Pertanto:

E' necessario selezionare accuratamente i pazienti che richiederanno terapia di mantenimento, privilegiando comunque la terapia on demand e riservando la terapia continuativa *a vita* a pazienti ben selezionati, utilizzando comunque il dosaggio più basso compatibile con la scomparsa dei sintomi(tranne nei pazienti con EB che necessitano di terapia continuativa con PPI a dosaggio pieno).

2. Pazienti con esofagite eosinofila

L'esofagite eosinofila è un'entità clinico-patologica che viene sempre più frequentemente riscontrata nell'adulto. Gli PPI hanno un ruolo fondamentale nell'escludere una MRGE e altre cause di disfagia prima di far diagnosi di EE(diagnosi istologica).

In un recente studio randomizzato, controllato, condotto su adulti con EE, il 60% dei quali aveva una coesistente MRGE, i PPI hanno mostrato una pari efficacia rispetto agli steroidi topici (fluticasone) nell'indurre una risposta clinica ed anche istologica (riduzione dell'infiltrato eosinofilo).

Il primo "step" terapeutico, che ha anche un valore diagnostico, è rappresentato dalla somministrazione di PPI a dosi di solito doppie rispetto a quelle standard per un periodo di 8 settimane.

3. Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nell'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* e nella terapia dell'ulcera peptica

Gli inibitori di pompa protonica rappresentano un componente fondamentale di qualunque tipo di terapia eradicante (triplice, quadruplice, concomitante, sequenziale, etc.), utilizzata nella pratica clinica. Ci sono evidenze di una maggiore efficacia con il rabeprazolo e l'esomeprazolo nelle terapie eradicanti.

Nell'ulcera peptica idiopatica (*H. pylori*-negativa, in pazienti che non assumono FANS), si rende necessaria una terapia a lungo termine con dosi standard di IPP



4. Pazienti con dispepsia

Nei pazienti giovani (<45 anni) e senza sintomi di allarme, la dispepsia viene generalmente trattata empiricamente con la ricerca dell'infezione da *H. pylori* tramite test non invasivi (Urea Breath Test o test degli antigeni fecali) e la conseguente terapia eradicante che prevede regimi contenenti un IPP a dosaggio pieno per 8 settimane. Esiste tuttavia una percentuale di pazienti ipermetabolizzatori per cui è indicato un dosaggio doppio, per poter mantenere una efficace soppressione dell'acidità gastrica.

Un ciclo di terapia con IPP della durata di 4-8 settimane è inoltre indicato nei pazienti che, nonostante l'eradicazione dell'infezione, continuano ad avere sintomi, o nei pazienti non infetti con dispepsia caratterizzata soprattutto da dolore epigastrico (la cosiddetta *Epigastric Pain Syndrome*, secondo i criteri di Roma III).

Anche i sintomi dispeptici, che possono insorgere con la somministrazione di FANS, migliorano significativamente con la co-somministrazione di IPP. L'approccio descritto si applica anche ai pazienti con dispepsia funzionale, in cui l'esofagogastroduodenoscopia abbia escluso una patologia organica.

5. Pazienti con emorragia gastrointestinale superiore non dovuta a varici esofagee

In questa categoria di pazienti, gli IPP, dopo la terapia endoscopica, riducono il rischio di risanguinamento e la necessità di un trattamento chirurgico, con un effetto positivo sulla mortalità per i pazienti ad alto rischio. La somministrazione pre-ospedaliera (orale o intravenosa) degli IPP può essere utile nel ridurre la gravità delle lesioni gastro-duodenali, aumentando così le probabilità di successo dell'emostasi endoscopica.

6. Pazienti con cirrosi epatica

L'utilizzo degli IPP nei pazienti cirrotici deve essere molto prudente poiché non vi sono evidenze di loro benefici in questo tipo di pazienti, ad eccezione della riduzione del rischio di ulcere esofagee dopo scleroterapia o legatura delle varici. Vi sono inoltre alcune evidenze che indicano come l'uso di IPP possa essere associato allo sviluppo di peritonite batterica spontanea.

7. Pazienti in politerapia

La prescrizione di IPP non è giustificata nei pazienti in poli-farmacoterapia. Gli IPP possono interferire con il rilascio gastrointestinale o con il metabolismo epatico di diversi farmaci. Questa interazione è particolarmente rilevante per farmaci con un indice terapeutico ridotto (benzodiazepine, antagonisti della vitamina K, antiepilettici, antimicotici)



Schema riassuntivo

Reflusso Gastroesofageo con Sintomi Tipici (Piroso, Rigurgito)	PPI per 8 settimane
Malattia da Reflusso Gastroesofageo Non Erosiva Esofagite da Reflusso Grado A o B sec Classificazione di Los Angeles Esofagite da Reflusso Grado C o D sec. Classificazione di Los Angeles	PPI per 8 settimane PPI per 8 settimane PPI a dosi doppie per 8 settimane
Reflusso Gastroesofageo con Sintomi Atipici	Dosi doppie di PPI per 1-3 mesi. Se persistono i sintomi associare terapie <i>add-on</i>
Dispepsia	Ricerca e trattare l'infezione da <i>H. pylori</i> . PPI per 4-8 settimane nei pazienti non infetti o in quelli che non migliorano dopo l'eradicazione soprattutto nei pazienti con prevalente dolore epigastrico (<i>Epigastric Pain Syndrome</i> secondo i criteri di Roma III).
Terapia con FANS	PPI a lungo termine (Nota 1 AIFA) solo nei soggetti a rischio di complicanze (ovvero pazienti che presentano ≥ 1 fra i seguenti fattori di rischio: età >65 anni; storia di malattia peptica, uso concomitante di steroidi e/o anticoagulanti). Prima di iniziare terapia a lungo termine è indicata la ricerca e l'eradicazione dell'infezione da <i>H. pylori</i>
Terapia con Antiaggreganti	PPI a lungo termine (Nota 1 AIFA) solo nei soggetti a rischio di complicanze ovvero pazienti che: presentano ≥ 1 fra i seguenti fattori di rischio: età >65 anni; storia di malattia peptica, uso concomitante di steroidi e/o anticoagulanti) DAPT: PPI per 12 mesi
Terapia con Steroidi	Non è indicata terapia con IPP tranne che nei pazienti che assumono contemporaneamente FANS
Terapia con Anticoagulanti Orali	Non è necessaria terapia con IPP tranne che nei pazienti che assumono FANS e/o antiaggreganti. Il pantoprazolo ed il rabeprazolo rappresentano gli IPP di scelta.
Pazienti con Cirrosi Epatica	IL trattamento con IPP per la prevenzione del sanguinamento da varici non è consigliato
Politerapia	Nei casi in cui una terapia con IPP si impone, pantoprazolo e rabeprazolo sono le molecole da preferire



7. INDICATORI

Periodicità rilevazione	di	Riduzione del consumo di PPI semestrale dalla data di approvazione
Indicatore 1		Riduzione del numero di confezioni /100 abitanti
Indicatore 2		Riduzione DDD consumate in ospedale sul totale dei soggetti dimessi

8. BIBLIOGRAFIA

1. Dgr Ras 54/11 Del 10.11.2015. Interventi Per La Razionalizzazione Ed Il Contenimento Della Spesa Farmaceutica
2. Aifa *"Le Note Aifa 2006-2007 Per L'uso Appropriato Dei Farmaci"*
3. Guida Pratica Alla Prescrizione E All'uso Dei Farmaci Inibitori Della Pompa Protonica. Asl Cn 2
4. Linee Di Indirizzo Sulla Terapia Farmacologica Con Inibitori Di Pompa Protonica Commissione Terapeutica Regione Toscana All. Drgt 135_2011
5. Linee Di Indirizzo Regionale Per L'impiego Degli Inibitori Di Pompa Protonica. Regione Veneto- Decreto Dg Area Sanità Sociale N.83 Dell'8 Aprile 2015
6. Uso Appropriato Dei Ppi (Inibitori Di Pompa Protonica) Nella Prevenzione Del Rischio Di Eventi Maggiori Gastrointestinali Correlati All'uso Cronico Di Fans (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) Incluso Asa A Basso Dosaggio In Terapia Antiaggregante. Commissione Appropriata Prescrittiva Regione Puglia
7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio –settembre 2015. Roma .Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
8. Pham Cq Et Al. Ann Pharmacotherapy 2006, Grant K Et Al. Pharm Worldscience 2006),
9. Batuwitage Bt Et Al. Postgrad Med Journal 2007, Ramirez E Et Al. Curr Clin Pharmacology 2010
10. Dgr Ras 17/13 Del 24.04.2012
11. Disposizioni in materia di prestazioni erogabili su ricettario del SSN- Dir.Gen.San. RAS Prot. 15763 del 25.06.15



9. ALLEGATO

NOTA 1

Background

È 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 fra 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 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).

I pazienti in trattamento combinato, ASA e clopidogrel, per i quali è sconsigliata la somministrazione di un inibitore della pompa protonica, possono effettuare la prevenzione delle complicanze gravi del tratto intestinale superiore con l'assunzione di misoprostolo. In ogni caso debbono essere rispettate le condizioni di rischio nel box sopra riportato.

Evidenze disponibili

Misoprostolo

Risulta ancor 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 o 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 mg 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 della 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 trial con uguale disegno



sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che, a seguito della terapia con FANS, presentavano un'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; e 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** e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 mg/d per il misoprostolo e 300 mg/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 *Helicobacter pylori* (*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 possano 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 *H.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 sei 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 (una 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 tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra 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 dei 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 RCT di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB.

NOTA 48

Background

L'ulcera duodenale è associata a infezione da H. pylori 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 H. pylori-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.

Evidenze disponibili

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.

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, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica, che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'H. pylori su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo trial, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (per es.: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8a edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'H.



pylori viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE. Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'H. pylori nella MRGE, solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da H. pylori associata ad acido-soppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. 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 H. pylori-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia.

Particolari avvertenze

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

Se la MRGE è associata a infezione da H. pylori, 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 (per 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.

Sicurezza

Generalmente gli IPP sono ben tollerati sia nei trattamenti a breve che a lungo termine. Si può tuttavia affermare che non sono ancora ben noti gli effetti secondari degli IPP. In questa sede elenchiamo alcune possibili problematiche:

1. Su JAMA (1) è stata riportata in letteratura un ampio studio osservazionale che rileva una possibile associazione fra l'uso cronico degli IPP e aumento di fratture osteoporotiche di femore sulla base fisiopatologica di ridotto assorbimento di calcio.
2. E' segnalato un aumento della prevalenza di polmoniti e di enteriti da Campylobacter così come il raddoppio del rischio di infezioni da Clostridium difficile in soggetti trattati con IPP in ambiente ospedaliero e in reparti di terapia intensiva(2)
3. Sono segnalate manifestazioni diarroiche, da mettere in relazione con forme di **colite microscopica** in corso di trattamento con lansoprazolo.