

**Relazione del Gruppo di esperti qualificati per il monitoraggio in materia di appropriatezza prescrittiva, classe farmaceutica Adrenergici Respiratori.**

Il Gruppo di esperti qualificati per il monitoraggio in materia di appropriatezza prescrittiva, classe farmaceutica ADRENERGICI, costituito con deliberazione del Commissario Straordinario della ASLoristano n. 484 del 20.07.2016 nelle persone del Dr. Giuseppe Oppo – Direttore UOC Pneumologia Oristano, del Dr. Antonio Pinna – MMG S.Nicolò d'Arcidano e della Dr.ssa Maria Grazia Schintu – Specialista Ambulatoriale Pneumologia, dopo aver ribadito che:

- per un uso appropriato dei farmaci broncodilatatori è essenziale una corretta diagnosi la quale non può che basarsi sulla esecuzione della SPIROMETRIA (unico esame in grado di oggettivare una condizione di limitazione e/o ostruzione del flusso aereo);
- che tale esame è ancora sottoutilizzato per diversi motivi (non ultimo il fatto che gli esami di funzionalità respiratoria, nella ASL Oristano, vengono eseguiti presso l'UO Pneumologia - attualmente non adeguatamente dotata di personale infermieristico e medico, fatto che limita la possibilità di aumentare l'offerta di prestazioni);
- che in conseguenza di ciò le malattie ostruttive polmonari (Asma e BPCO) sono attualmente sottodiagnosticate e dunque sottotrattate,

decide di prendere in considerazione i farmaci maggiormente utilizzati per la terapia di queste condizioni patologiche, senza limitarsi ai soli  $\beta$ 2-Adrenergici in quanto raramente questi farmaci vengono utilizzati in monoterapia.

Si propone una serie di schede contenenti alcune generalità sulla BPCO, sull'Asma e sulla sindrome mista Asma/BPCO (ACOS) e sul rationale della terapia I, accompagnate dalle schede con i farmaci utilizzati, il loro dosaggio e, non ultimo per importanza, il prezzo delle diverse formulazioni.

Ci si aspetta che tali schede possano essere diffuse a tutti i prescrittori, in modo da uniformare il comportamento prescrittivo e razionalizzare la spesa.

Il Gruppo chiede, inoltre, di poter ricevere dal Servizio Farmaceutico i report sulle prescrizioni dei broncodilatatori, con cadenza perlomeno trimestrale, in modo da poter mettere in atto eventuali azioni correttive, se necessarie, senza tralasciare la possibilità di incontri con gruppi ristretti e/o allargati per una discussione più diretta.

Dr. Giuseppe Oppo  
Dr. Antonio Pinna  
Dr.ssa Maria Grazia Schintu

## **BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)**

La BPCO è una malattia comune prevenibile e curabile, caratterizzata da limitazione persistente al flusso aereo che di solito è progressiva e associata a infiammazione cronica avanzata delle vie respiratorie e dei polmoni in risposta a particelle nocive o a gas. Riacutizzazioni e comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. [GOLD 2015]

La BPCO costituisce una delle principali cause di morbidità e mortalità in tutto il mondo e per vari motivi tende, purtroppo, ad aumentare nel tempo.

A ragione della sua ampia diffusione nella popolazione generale e riduzione della qualità ed aspettative di vita, presenta un impatto socio-sanitario ed economico notevolmente rilevante.

### **IL RAZIONALE TERAPEUTICO**

Il trattamento della BPCO mira al controllo della malattia migliorando i sintomi e quindi la qualità di vita, modificandone la prognosi non solo per una riduzione delle riacutizzazioni, ma anche per una riduzione della mortalità legata alle comorbidità cardiovascolari. Di questo bisogna tenere conto quando si deve instaurare una terapia in un paziente complesso, dal momento che trattare la BPCO comporta anche il miglioramento della prognosi per le malattie cardiovascolari associate.

La terapia farmacologica della BPCO dipende dal livello di gravità e complessità della patologia, valutata in base a indici spirometrici, sintomi, frequenza di riacutizzazioni/ ospedalizzazioni e presenza di comorbidità.

Per quanto riguarda la sintomatologia clinica è utile fare riferimento a strumenti standardizzati come il CAT (COPD Assessment Test) e il mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale).

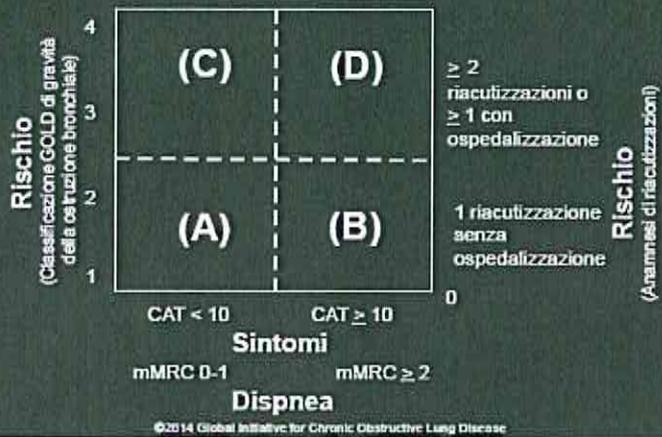
I broncodilatatori a lunga durata d'azione beta 2 agonisti (LABA, Long Acting Beta Agonists) o anticolinergici (LAMA, Long Acting Muscarinic Antagonists) rappresentano il trattamento cardine in tutti gli stadi di malattia. La loro somministrazione combinata (LABA+LAMA) viene indicata come prima scelta nei casi di clinica e ostruzione bronchiale più gravi (CAT  $\geq 10$ , mMRC  $\geq 2$ , FEV1  $< 60\%$ ) con o senza frequenti riacutizzazioni.

Nessuno dei medicinali attualmente in commercio ha però dimostrato di essere in grado di modificare il declino della funzione polmonare a lungo termine, che rappresenta il segno distintivo della malattia.

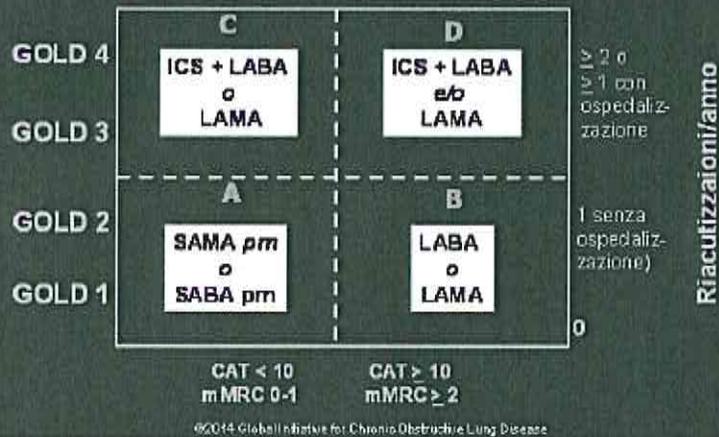
Qualora, la stabilizzazione del quadro clinico del paziente non sia stata raggiunta e il paziente non abbia ottenuto i benefici attesi, solo in questa specifica circostanza, è prerogativa del medico individuare una diversa soluzione terapeutica differente da quella in uso, che dovrà avvenire in conformità con le indicazioni previste nelle schede tecniche dei farmaci per cui è prevista la rimborsabilità.



Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO:  
**Valutazione combinata di gravità della BPCO**



Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO:  
 Trattamento della BPCO stabile: Trattamento farmacologico  
**Prima scelta**



Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO:  
 trattamento farmacologico della BPCO stabile  
**Seconda scelta**





**Progetto strategico mondiale per la diagnosi,  
trattamento e prevenzione della BPCO:  
opzioni terapeutiche: broncodilatatori**

- **I broncodilatatori costituiscono i farmaci di prima scelta per il trattamento sintomatico della BPCO**
- **I broncodilatatori possono essere prescritti sia al bisogno che in maniera regolare con la finalità di alleviare e/o prevenire i sintomi respiratori**
  - **I principali broncodilatatori sono i beta2-agonisti, gli anticolinergici, le teofilline e le associazioni fra loro**
- **La scelta del trattamento dipende sia dalla disponibilità dei farmaci che dalla risposta individuale sia in termini di efficacia che di effetti collaterali**

©2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**Progetto strategico mondiale per la diagnosi,  
trattamento e prevenzione della BPCO:  
opzioni terapeutiche: broncodilatatori**

- **I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione sono più semplici da usare e più efficaci nell'alleviare i sintomi rispetto ai farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione**
  - **I farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione riducono le riacutizzazioni ed le conseguenti ospedalizzazioni, riducono i sintomi e migliorano la qualità della vita**
    - **Rispetto all'aumento di dose di un singolo broncodilatatore, la combinazione di farmaci broncodilatatori con diverso meccanismo d'azione migliora l'efficacia e riduce i rischi di effetti collaterali**

©2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**Progetto strategico mondiale per la diagnosi,  
trattamento e prevenzione della BPCO:  
opzioni terapeutiche: steroidi inalatori**

- ***Il trattamento regolare con steroidi inalatori migliora i sintomi, la funzionalità respiratoria e la qualità di vita, e riduce la frequenza di riacutizzazioni in pazienti con BPCO e VEMS inferiore al 60% del teorico***
- ***Il trattamento regolare con steroidi inalatori aumenta il rischio di polmonite***
- ***La sospensione del trattamento con steroidi inalatori può comportare il rischio di riacutizzazioni in alcuni pazienti***

©2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### β2-Adrenergici nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

PRINCIPI ATTIVI (nome commerciale)	Dosaggio	Dose/Die n° puff	n° Dosi
<b>Salbutamolo</b> (Broncovaleas - Ventolin)	100µg	"Al bisogno"	200
<b>Salmeterolo</b> (Arial Diskus - Salmeterdur Diskus - Serevent Diskus )	50µg polvere	2	60
<b>Formoterolo</b> (Atimos – Eolus – Foradil – Kurovent – Levovent - altri)	12µg polvere soluz. press.	2	60 cps 100 erog.
<b>Indacaterolo</b> (Hirobriz - Onbrez)	150µg 300µg	1	30
<b>Olodaterolo</b> (Striverdi Respimat)	2,5µg	2	60

### β2-Adrenergici + ICS nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

PRINCIPI ATTIVI (nome commerciale)	Dosaggio	Dose/Die n° puff	n° Dosi	Prezzo € (Marzo 2016)
<b>Fluticasone+Salmeterolo</b> (Aliflus - Seretide )	500/50 µg polvere Diskus	2	60	68,03
<b>Fluticasone+Salmeterolo</b> (Rolenium)	500/50 µg polvere Elpenhaler	2	60	53,87
<b>Formoterolo+Beclometasone</b> ( Formodual - Foster - Inuver)	100/6 µg (sol. press./polvere Nexthaler)	4	120	54,09
<b>Budesonide+Formoterolo</b> (Symbicort - Sinestic)	320/9 µg polvere Turbohaler	2	60	62,41
	160/4,5 µg polvere Turbohaler	4	120	62,41
<b>Budesonide+Formoterolo</b> (Duoresp)	320/9 µg polvere Spiromax	2	60	49,31
	160/4,5 µg polvere Spiromax	4	120	49,31
<b>Budesonide+Formoterolo</b> (Fobuler)	320/9 µg polvere Easyhaler	2	60	46,84
	160/4,5 µg polvere Easyhaler	4	120	46,84
<b>Fluticasone + Vilanterolo</b> (Relvar -Revinty)	92/22 µg polvere Ellipta	1	30	49,51

## β2-Adrenergici + ICS nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): indicazioni autorizzate

PRINCIPI ATTIVI	INDICAZIONI AUTORIZZATE
<b>Salmeterolo + Fluticasone</b>	Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, con una FEV1 < 60% del normale previsto ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
<b>Formoterolo + Beclometasone</b>	Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, che abbiano sintomi importanti nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
<b>Formoterolo + Budesonide</b>	Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
<b>Vilanterolo + Fluticasone furoato</b>	Trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con FEV1 < 70% del normale predetto (postbroncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

## Anticolinergici nella Broncopatia cronica Ostruttiva (BPCO)

PRINCIPI ATTIVI (nome commerciale)	Dosaggio	Dose/Die n° puff	n° Dosi	Prezzo €
<b>Tiotropio</b> (Spiriva)	18µg cps Handyhaler	1	30	50,29
	2,5µg Respimat	2	60	50,29
<b>Glicopirronio</b> (Seebri - Tovonor)	44 µg cps polvere Breezhaler	1	30	45,37
<b>Aclidinio</b> (Bretaris - Eklira)	322µg polvere Genuair	2	60	48,26
<b>Umeclidinio</b> (Incruse)	55µg polvere Ellipta	1	30	45,44

## β2-Adrenergici e Anticolinergici in associazione nella Broncopatia cronica Ostruttiva (BPCO)

(Prescrivibili su diagnosi e Piano Terapeutico AIFA valido per 12 mesi)

PRINCIPI ATTIVI (nome commerciale)	Dosaggio	Dose/Die n° puff	n° Dosi	Prezzo €
<b>Indacaterolo + Glicopirronio</b> (Ultibro - Xoterna)	85/43µg polvere Breezhaler	1	30	62,56
<b>Umeclidinio + Vilanterolo</b> (Anoro - Levantair)	55/22µg polvere Ellipta	1	30	65,56
<b>Tiotropio + Olodaterolo</b> (Spiolto)	2,5/2,5µg Respimat	2	60	62,56
<b>Aclidinio + Formoterolo</b> (Brimica - Duaklir)	340/12µg polvere Genuair	2	60	69,32

## ASMA BRONCHIALE

L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata normalmente da un'infiammazione cronica delle vie aeree. Viene definita dalla storia dei sintomi respiratori come sibili, dispnea (respiro corto), costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e nell'intensità associati ad una limitazione al flusso aereo. [GINA 2015]

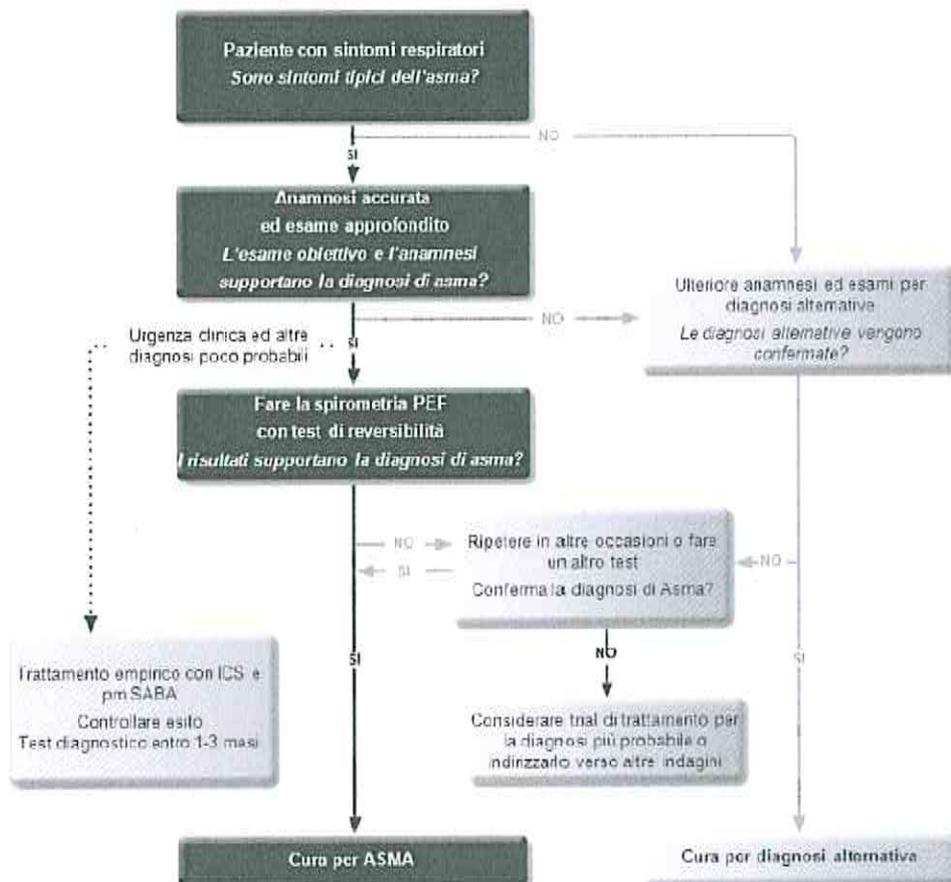
L'asma rappresenta una delle più comuni malattie croniche al mondo con circa 300 milioni di individui affetti. La prevalenza è in crescita in molti paesi, soprattutto nei bambini.

L'asma è la principale causa di assenza da scuola e da lavoro e la spesa sanitaria per asma è molto elevata.

La diagnosi di asma può essere basata su:

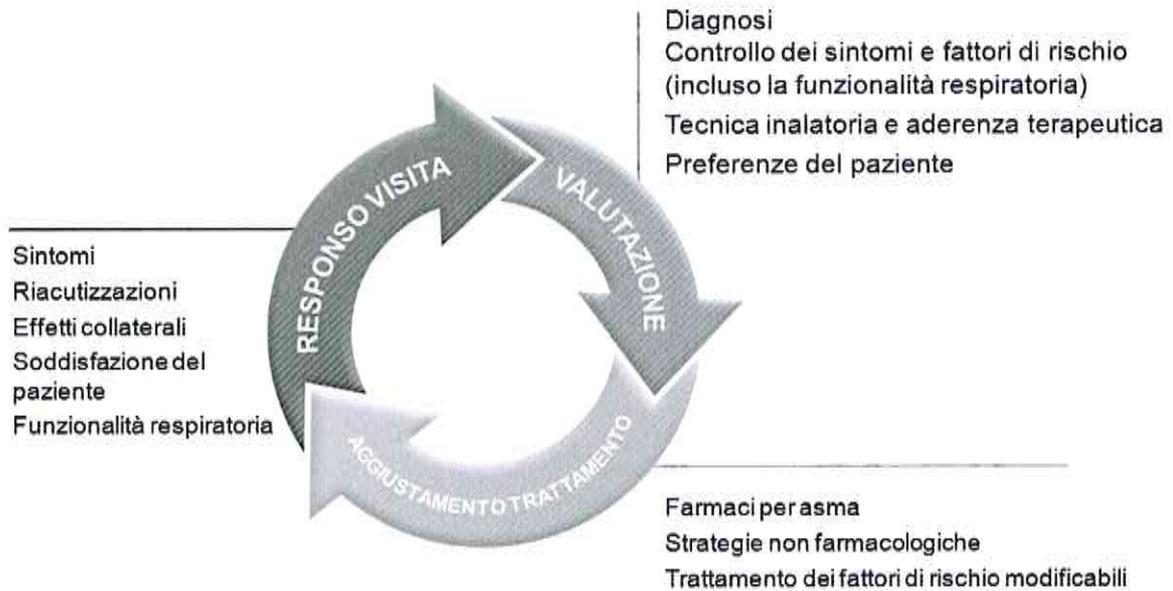
- Pattern di sintomi caratteristici
- Limitazione al flusso aereo variabile evidenziata dal test di reversibilità con broncodilatatore o da altri tests (p.e.: Test di provocazione bronchiale aspecifico con Metacolina)

### Algoritmo diagnostico



La **gestione** della patologia asmatica si effettua attraverso un ciclo continuo che prevede:

- Valutazione
- Aggiustamento terapeutico (farmacologico e non)
- Valutazione della risposta al trattamento



### Classificazione di gravità dell'Asma prima dell'inizio del trattamento

	Caratteristiche cliniche in assenza di terapia		
	Sintomi	Sintomi notturni	FEV <sub>1</sub> o PEF
Step 4 Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	FEV <sub>1</sub> ≤ 60% predetto Variabilità PEF > 30%
Step 3 Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano l'attività	> 1 volta/settimana	FEV <sub>1</sub> 60-80 % predetto Variabilità PEF > 30%
Step 2 Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % predetto Variabilità PEF 20-30%
Step 1 Intermittente	< 1 volta/settimana	≤ 2 volte al mese	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % predetto Variabilità PEF < 20%

La presenza di almeno uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità

## Trattamento farmacologico

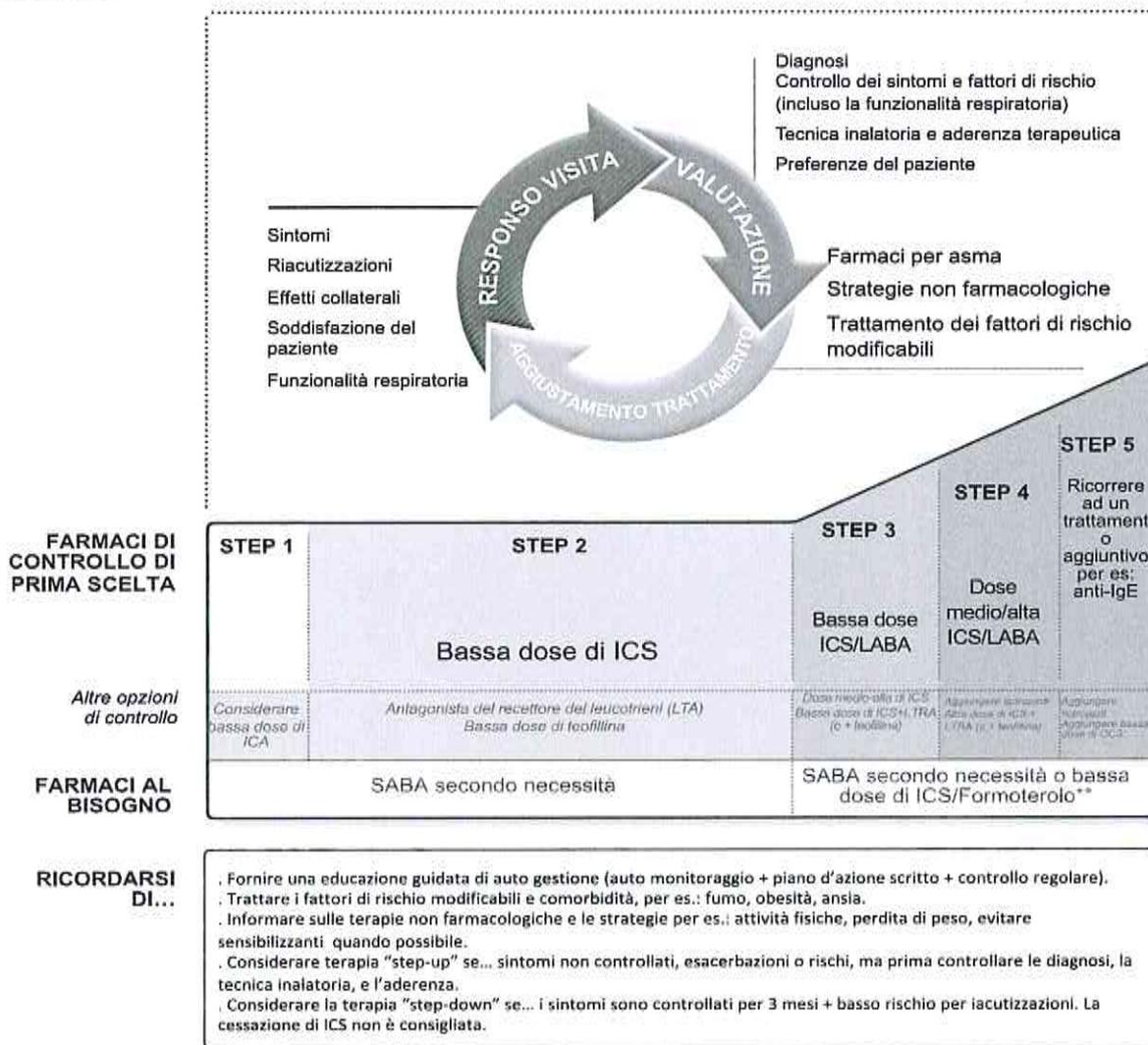
La decisione di iniziare un trattamento regolare dipende dalla gravità dell'asma, al momento della prima osservazione, e dalla frequenza e gravità delle riacutizzazioni.

Si consiglia un approccio progressivo a gradini (step) alla terapia farmacologica scegliendo le opzioni migliori (per quel paziente) all'interno dello step prescelto sulla base della gravità.

La terapia va adeguata nel tempo in base al raggiungimento del controllo dell'asma, e prevede variazioni di trattamento tra step (sia in step-up che in step-down) o all'interno dello stesso step.

Lo scopo è di raggiungere gli obiettivi della terapia con la minore quantità possibile di farmaci e con gli schemi terapeutici più semplici.

## Trattamento



### NOTA BENE:

- Nei bambini da 6 a 11 anni non è raccomandata la teofillina e il farmaco di prima scelta allo «step 3» è la dose media di ICS
- Nei pazienti in terapia di controllo con budesonide/formoterolo o Beclometasone formoterolo è raccomandato come farmaco al bisogno ICS/formoterolo a basso dosaggio.
- Tiotropio somministrato con inalatore soft-mist, è raccomandato come trattamento aggiuntivo nei pazienti adulti con storia di riacutizzazioni.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
<b>Opzione principale</b>	$\beta_2$ -agonisti a breve azione al bisogno  Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)	Scegliere uno:  CSI a bassa dose	Scegliere uno:  CSI a bassa dose + LABA	Aggiungere uno o piú:  CSI a media dose + LABA	Aggiungere in progressione:  CSI a alta dose + LABA
		Anti-leucotrieni *  Cromoni	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni *  CSI a dose medio-alta	Anti-leucotrieni  Teofilline-LR	Anti-leucotrieni  Anti-IgE (omalizumab) **  Teofilline-LR  CS orali  Termoplastica
		$\beta_2$ -agonisti a rapida azione al bisogno ***			
		Programma personalizzato di educazione			
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica, Trattamento delle comorbidità				

CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = long-acting  $\beta_2$ -agonisti; LR = a lento rilascio

\* i pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti-leucotrieni

\*\* nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1500 U/ml

\*\*\* le combinazioni Budesonide/Formoterolo e Beclometasone/Formoterolo possono essere usate anche al bisogno in aggiunta al trattamento regolare con la stessa combinazione

La scelta del trattamento nel paziente alla prima osservazione dovrebbe essere guidata da:

- Gravità dell'asma: si suggerisce di iniziare con lo step 2 o 3 mentre il controllo a lungo termine può non essere differente iniziando la terapia con step 2 o 3, si può ottenere un più rapido raggiungimento del controllo iniziando con lo step 3
- Considerazioni relative all'efficacia e agli effetti collaterali
- Valutazione della aderenza del paziente al piano di trattamento
- Valutazione e trattamento delle comorbidità e/o fattori aggravanti.

## ASMA IN ETA' PEDIATRICA

Nella popolazione pediatrica i farmaci adrenergici trovano impiego nel trattamento dell'asma, per cui si prevede una terapia e gestione dell'attacco acuto ed una terapia di mantenimento, trattandosi di una patologia cronica.

Per quanto riguarda la **gestione in acuto**, questa sarà diversa a seconda del livello di gravità dell'attacco asmatico stesso:

**1. LIEVE O MODERATO** ( parla con frasi, non agitazione, non distress, PEF > 50% del teorico o misurato, polso 100-120 bpm, SPO2 90-95%):

- **SABA\* (beta 2 agonisti a breve durata d'azione): Salbutamolo nebulizzato (0,15 mg/kg/dose, 1 gtt: 0,25 mg, dose massima 5 mg) o 2-10 puff con pMDI (1 puff: 100 microgrammi) + spacer**, da ripetere ogni 20 minuti nella prima ora poi eseguibile ad intervalli di 4 ore; **corticosteroidi sistemici**;

**2. GRAVE** (parla con singole parole, è agitato FR >30 arm, distress respiratorio, polso>120 bpm, PEF < o uguale a 50% del teorico o misurato, SPO2 < 90%):

- **SABA E IPRATROPIUM BROMURO (125-250 microgrammi/dose fino ai 4 anni – 250-500 microgrammi/dose dopo i 4 anni, ogni 20-30 minuti nella prima ora, ossigeno alti flussi e corticosteroidi sistemici;**

**3. POTENZIALMENTE MORTALE** (sonnolenza, confusione, assenza di rumori respiratori, insufficienza respiratoria):

- **RICOVERO IN TERAPIA INTENSIVA: salbutamolo e.v., solfato magnesio, cortisonici sistemici, aminofillina e.v.**

\* Ad ottobre 2014 l'AIFA ha pubblicato una nota informativa importante in merito a nuove e importanti informazioni sulla sicurezza del medicinale Broncovaleas 5 mg/ml ( Salbutamolo) in soluzione da nebulizzare. Poichè con l'utilizzo di tale formulazione sono stati segnalati casi di errore posologico, scambio di farmaco e reazioni avverse quali tremori e tachicardia, l'AIFA ne ha limitato l'uso ai bambini di età superiore ai 2 anni.

La **gestione cronica** del paziente asmatico pediatrico si propone come obiettivo il raggiungimento di nessun sintomo diurno, nessun risveglio notturno a causa dell'asma, nessun utilizzo di farmaci di emergenza, assenza di riacutizzazioni con funzione polmonare normale ( FEV 1 e/o PEF > 80% del predetto o del migliore), effetti collaterali minimi.

**Gestione terapeutica dell'asma in pediatria: steps di trattamento divisi per età**

**- STEP 1 :**

> 5 anni: **SABA al bisogno senza farmaci di controllo oppure dosi regolari di CSI** a basso dosaggio per i pazienti con fattori di rischio per riacutizzazioni o asma da esercizio fisico;

< 5 anni : **SABA al bisogno senza farmaci di controllo;**

**- STEP 2 :**

> 5 anni e < 5 anni: **dosaggio basso regolare di ICS più SABA al bisogno oppure LTRA**

**- STEP 3 :**

> 5 anni: **basso dosaggio ICS/LABA come terapia di mantenimento più SABA al bisogno**

<5 anni: **dose media di CSI + SABA al bisogno oppure LTRA + basse dosi di CSI;**

**- STEP 4 :**

> 5 anni: **dosaggio medio di CSI/LABA come terapia di mantenimento più SABA al bisogno; oppure alto dosaggio di CSI;**

< 5 anni: **dosi più alte di CSI e/o più frequenti o ad intermittenza se le riacutizzazioni sono il problema principale, altre opzioni: aggiungere LTRA, teofillina o basse dosi di CSO; CSI + LABA non è raccomandato a questa età.**

**- STEP 5 :**

> 5 anni: **valutare Omalizumab, basse dosi di CSO + mantenere alte dosi di CSI.**

## SINDROME DA SOVRAPPOSIZIONE ASMA-BPCO (ACOS)

La sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO (ACOS) è caratterizzata da limitazione persistente al flusso aereo con numerose caratteristiche solitamente associate ad asma e numerose caratteristiche solitamente associate a BPCO.

La ACOS si identifica quindi per le caratteristiche che ha in comune sia con l'asma che con la BPCO.

Una definizione specifica per ACOS non potrà essere sviluppata finché non saranno disponibili più evidenze sui suoi fenotipi clinici e i meccanismi sottostanti che la caratterizzano.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLA TERAPIA DELLE SINDROMI OSTRUTTIVE POLMONARI

**Le scelte iniziali sono basate sia sull'efficacia che sulla sicurezza del trattamento.**

- *Se la valutazione sindromica suggerisce **ASMA** come unica diagnosi:*
  - Iniziare con basse dosi di ICS
  - Aggiungere LABA e/o LAMA se necessario (a causa dello scarso controllo)
  - Non somministrare LABA senza ICS
- *Se la valutazione sindromica suggerisce **BPCO** come unica diagnosi:*
  - Somministrare farmaci sintomatici come broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA, LABA) o combinazioni BD + ICS,
  - Non somministrare ICS in monoterapia
- *Se si riscontrano caratteristiche tipiche sia dell'asma che della BPCO, sospettare **ACOS** e:*
  - Iniziare il trattamento dell'asma in attesa di ulteriori conferme diagnostiche
  - Somministrare quindi dosi basse/moderate di ICS
  - Solitamente si aggiungono LABA e/o LAMA

- RAS DGR 54/11 del 10.11.2015. *Interventi per la razionalizzazione ed il contenimento della spesa farmaceutica*
- PROGETTO MONDIALE ASMA- GINA 2015
- Progetto Mondiale sulla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, GOLD 2015
- R. Giugliano, V. D'Agostino *"Asma Bronchiale e Appropriatezza prescrittiva in Medicina generale"*, 2011 – Asl NA2 Nord
- ASLOlbia: *Linee di Indirizzo per l'Appropriatezza Prescrittiva dei Farmaci Adrenergici*, Revisione 0.0 del 30.06.2016

**Documento di indirizzo**

per la prescrizione appropriata dei farmaci inibitori l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-Inibitori) e dei farmaci bloccanti il recettore 1 dell'angiotensina II (Sartani)

**STATO DELLE REVISIONI**

Indice Rev.	Data	Par.N°	Pag.N°	Sintesi delle modifiche	Redazione
0	03/09/2016		tutte	1ª Edizione	Comitato Esperti ASL-Oristano

Nome file	Documento di indirizzo per la prescrizione appropriata dei farmaci inibitori l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e dei farmaci bloccanti il recettore 1 dell'angiotensina II (Sartani)			
	Nome	Funzione	Data	Firma
Redazione	Dr. Francesco Dettori S.C. Cardiologia P.O. San Martino	Dirigente Medico 1° Livello S.C. Cardiologia-UTIC	03/09/16	Firmato
Verifica	Dr. ssa Andreina Perra Cardiologia Territoriale ASL-Oristano	Medico Specialista Ambulatoriale	03/09/16	Firmato
Verifica	Dr. Francesco Carta Medicina Generale ASL-Oristano	Medico di Medicina Generale	03/09/16	Firmato
Approvazione	Comitato Esperti ASL-Oristano Dr. Francesco Carta D. Francesco Dettori D. ssa Andreina Perra	Medici esperti incaricati per la pubblicazione di linee guida sull'argomento trattato	03/09/16	Firmato
Copia	Non controllata			

INDICE

• Introduzione .....	pag. 03
• Rapporto costo/efficacia.....	pag. 05
◦ Costi .....	pag. 05
◦ Efficacia .....	pag. 05
◦ Rapporto .....	pag. 06
• Indirizzo prescrittivo.....	pag. 07
• Bibliografia .....	pag. 08

## INTRODUZIONE

Nell'ambito dei farmaci anti-ipertensivi quelli oggi più largamente utilizzati sono rappresentati dalle molecole che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) in associazione o meno con diuretico tiazidico.

In questo gruppo di farmaci, a fronte di un utilizzo trascurabile e del tutto marginale dell'inibitore diretto della renina Aliskiren e dell'assenza di indicazione nell'ipertensione arteriosa essenziale per gli antialdosteronici Canrenoato di Potassio e Canrenone, abbiamo un utilizzo largamente maggioritario degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-Inibitori) e dei bloccanti il recettore 1 dell'angiotensina II (Sartani). Si tratta di farmaci ampiamente efficaci su gran parte della popolazione ipertesa ma con profili diversi per quanto concerne il rapporto costo/efficacia. I limiti rappresentati dalle prime molecole di ACE-Inibitori, rappresentati soprattutto dalla breve emivita (Captopril), sono stati ampiamente superati dalle molecole successivamente sintetizzate a fronte di un sovrapponibile profilo di sicurezza.

Possiamo oggi affermare che l'unico limite all'utilizzo degli ACE-Inibitori è rappresentato da un effetto collaterale del tutto reversibile, rappresentato dalla tosse asciutta e stizzosa, il quale interessa, a seconda degli studi considerati, dal 4% all'8% dei pazienti trattati; risulta invece molto raro e trascurabile il più grave effetto indesiderato rappresentato dall'angioedema (in ragione di  $<0,01$  -  $<0,1\%$  dei pazienti trattati a seconda degli studi considerati).

L'evidenza che l'inibizione diretta dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) da parte degli ACE-Inibitori agisca anche sulla bradichinina diminuendone la degradazione e quindi determinando l'incremento degli effetti di questa proteina, fra i quali la tosse secca e stizzosa e lo stesso angioedema, ha portato alla sintesi di molecole che potessero agire più a valle dell'ACE, lasciandone quindi inalterata la funzione, individuando il bersaglio nel recettore 1 per l'Angiotensina II, inibendo il quale si ipotizzavano gli stessi effetti farmacologici degli ACE-Inibitori evitando i noti effetti collaterali.

Alla fine degli anni 90 fecero la loro comparsa gli inibitori del recettore 1 dell'angiotensina II, i cosiddetti Sartani. A fronte di una lunga latenza di azione delle prime molecole (fino a cinque - sei settimane per il Losartan, caratteristica comunque superata dalle molecole successivamente sintetizzate), si ottenne una riduzione, ma non la scomparsa, della tosse stizzosa da ACE-inibitore.

Nel settembre 1999, l'AIFA pubblicò la nota 73 che limitava l'uso dei Sartani ai soggetti che durante il trattamento con ACE-inibitori avessero sviluppato tosse - effetto indesiderato non raro,

fastidioso, ma certo non pericoloso e rapidamente reversibile alla sospensione del trattamento – o che avessero avuto angioedema, reazione avversa più grave ma assolutamente eccezionale. La nota rifletteva l'atteggiamento tendenzialmente prudente delle autorità regolatorie nei confronti dei nuovi farmaci, specie se appartenenti a nuove classi terapeutiche, proprio perché il loro profilo di efficacia e tossicità non poteva essere ancora ben definito.

Qualche anno dopo, valutato il profilo di sicurezza dei Sartani la nota 73 venne cancellata e pertanto nessun vincolo alla prescrizione dei tali farmaci è stato più in essere. Nel frattempo si sono succeduti vari studi di prove di efficacia e tollerabilità sulle varie molecole via via introdotte, con riscontri positivi in entrambi i sensi.

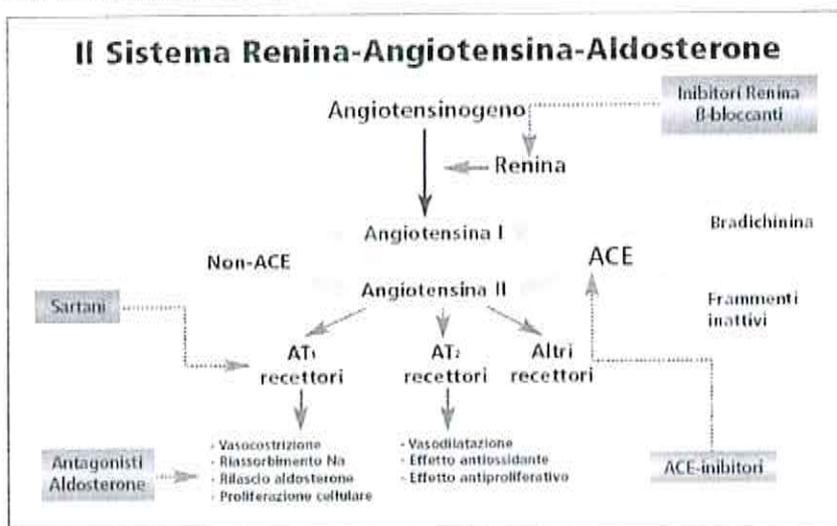
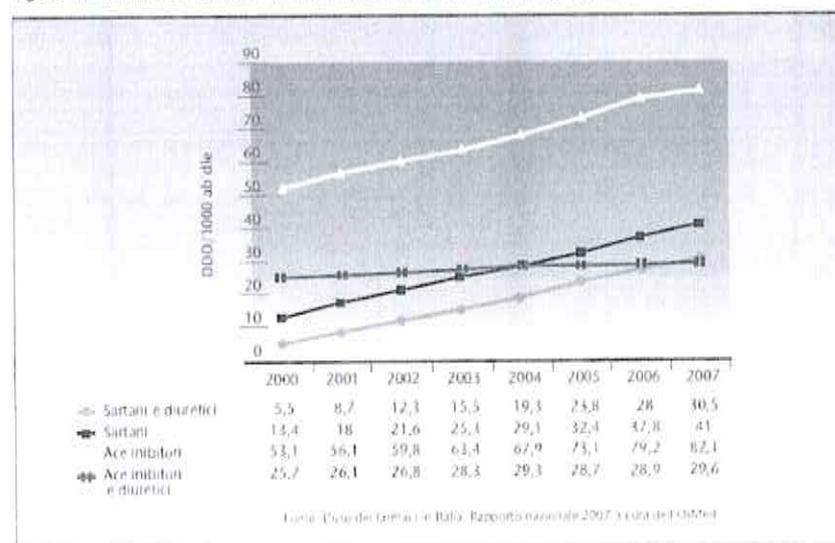


Figura 1

Figura 3. Consumi ACE-inibitori e sartani in DDD/1000 ab die: confronto 2000-2007



**RAPPORTO COSTO EFFICACIA: ACE-I vs SARTANI.**

**a. COSTI.**

Su base nazionale (rapporto OsMed 2014), nell'ambito dei farmaci per il sistema cardiovascolare gli ACE-Inibitori e i Sartani (sia in mono che in associazione con diuretico tiazidico) rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% del totale.

I dati relativi alla ASL di Oristano, su un totale di 167.472 assistibili, mostrano che ben il 10,51% della popolazione generale è in trattamento con un Sartano, contro il 10,30% in trattamento con un ACE-Inibitore. Riferendo il dato ai soli pazienti ipertesi all'incirca la metà è in trattamento con Sartani e l'altra metà con ACE-Inibitore!

Dal punto di vista economico il tutto si traduce in una spesa, su base annua nazionale, di circa 357.000.000 € per gli ACE-Inibitori e di circa 900.000.000 € per i Sartani, essendo che il costo medio giornaliero di un Sartano è di circa 0,38 € contro 0,16 € dell'ACE-Inibitore.

Nel caso della ASL di Oristano la spesa per i Sartani nel 2015 è stata di circa 6.850.000 € contro i circa 3.750.000 € spesi per gli ACE-Inibitori.

Tutto ciò sarebbe giustificato da una eventuale maggiore efficacia dei Sartani rispetto agli ACE-inibitori, ma è veramente così?

**b. EFFICACIA.**

Entrambe le classi di farmaci hanno mostrato una simile capacità di controllo dell'ipertensione arteriosa, da soli o in politerapia, su diverse classi di pazienti, tanto che, su questo punto, le linee guida attuali sull'ipertensione arteriosa equiparano Sartani e ACE-Inibitori.

L'ormai pluridecennale esperienza, maturata nell'ambito della popolazione generale, e il grande numero di studi effettuati, hanno reso possibile la valutazione dati raccolti metaanaliticamente. E' noto che le meta-analisi, rispetto agli studi progettati ad hoc, presentano dei limiti su molti degli end-point considerati, ma in almeno un caso mantengono la loro validità, ovvero quando si prende in considerazione un end-point "forte" come la mortalità per tutte le cause.

Verranno prese ad esempio tre della maggiori meta-analisi sull'argomento, che riguardano anche diverse categorie di pazienti:  
nel primo caso si tratta di una meta-analisi che includeva circa 160.000 pazienti ipertesi e nella quale era evidente una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti in

trattamento con ACE-Inibitori rispetto a quelli in trattamento con Sartani, tanto da far concludere agli autori che: "...Nei pazienti ipertesi il trattamento con ACE-Inibitori determina una ulteriore riduzione della mortalità per tutte le cause. Vista la grande prevalenza dell'ipertensione arteriosa, il trattamento più ampio possibile con ACE-Inibitori può tradursi in un importante guadagno di vite salvate";

il secondo caso riguarda invece una meta-analisi su circa 108.000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare senza segni di scompenso cardiaco, anche in questo caso la coorte trattata con ACE-Inibitori, rispetto a quella in trattamento con Sartani, aveva mostrato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (oltre che per lo sviluppo di insufficienza cardiaca e diabete mellito) portando alla conclusione che "... i sartani rappresentano un' alternativa ... nei pazienti nei quali gli ACE-Inibitori non possono essere utilizzati".

La terza meta-analisi, infine, riguarda una popolazione di circa 33.000 pazienti ipertesi e diabetici, anche in questo caso "... Gli ACE-Inibitori hanno ridotto la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con diabete mellito, mentre i Sartani non hanno dimostrato alcun beneficio su questi outcomes. Pertanto gli ACE-Inibitori dovrebbero essere considerati come terapia di prima linea, in questa popolazione, per limitarne l'eccesso di mortalità e morbilità".

Chiudiamo questa breve disquisizione sull'efficacia delle due classi di farmaci riportando la raccomandazione AIFA riportata già sul Bollettino Italiano del farmaco n° 5 del 2008:

"Si ritiene, come sostenuto anche da alcuni autori, che i Sartani debbano essere considerati come una possibile alternativa terapeutica, a disposizione del medico che, in fase di prescrizione, dovrà focalizzare la sua attenzione sul profilo clinico del singolo paziente, tenendo conto della tollerabilità individuale ed anche del costo del farmaco prescritto.

Non sembra pertanto che si debbano considerare necessariamente di prima scelta rispetto agli ACE-Inibitori, visto che non hanno dimostrato benefici aggiuntivi..."

### **c. RAPPORTO costo/efficacia.**

Appare chiaro, sulla base di quanto sopra riportato e della raccomandazione AIFA, che il rapporto costo/efficacia è largamente favorevole agli ACE-Inibitori e che l'attuale largo uso dei Sartani non è supportato, né giustificato, da alcuna evidenza scientifica né farmaco-economica.

**INDIRIZZO PRESCRITTIVO.**

Relativamente al favorevole rapporto costo/efficacia e soprattutto all'evidenza di un significativo numero di vite salvate nel lungo periodo, possiamo considerare, nell'ambito dei farmaci che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, gli ACE-Inibitori come classe di prima scelta, limitando l'utilizzo dei Sartani ai soli casi in cui l'ACE-Inibitore non sia tollerato dal paziente.

Sulla base degli studi sulle complicanze, limitandoci a quelli ove esse siano state rilevate in misura maggiore e approssimando per eccesso, la quota di pazienti che giustificatamente dovrebbe essere trattata con un Sartano (comunque dopo avere dimostrato l'intolleranza all'ACE-Inibitore) è di circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Ricordiamo che nel 2015, nella ASL di Oristano la quota di tali pazienti era di circa il 50%!

Un corretto approccio terapeutico garantirebbe in primis una diminuzione della mortalità e, in alcuni casi, della morbilità dei pazienti ipertesi nonché, nel tempo, un risparmio economico quantificabile in una cifra superiore ai due milioni di Euro (confrontando la distribuzione attuale delle due classi di farmaci rispetto a quella ideale).

L'obiettivo del trattamento di non oltre il 10% dei pazienti ipertesi con Sartani va ben oltre quello che è l'obiettivo fissato dalla Regione Sardegna per la ASL di Oristano in termini di utilizzo dei Sartani (- 48%), ma riteniamo sia nell'interesse del paziente un più restrittivo uso di tali farmaci, portando, appunto, al 10% la percentuale dei pazienti trattati sul totale.

Qualora quindi si decida di intraprendere una terapia con un farmaco che agisca sul Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, ribadiamo la raccomandazione di iniziare sempre con un ACE-Inibitore, riservando l'utilizzo del Sartano esclusivamente ai pazienti nei quali si manifestino intolleranza o effetti indesiderati correlati alla somministrazione di ACE-Inibitori.

	<b>Esantema</b>	<b>0,1 – 1 %</b>
	<b>Orticaria</b>	<b>0,1 – 1 %</b>
	<b>Tosse</b>	<b>0,1 – 1 %</b>
Effetti collaterali da ACE-Inibitori	<b>Edema angioneurotico</b>	<b>0,01 – 0,1 %</b>
	<b>Gravi reazioni allergiche</b>	<b>&lt; 0,01 %</b>

**BIBLIOGRAFIA**

- Rapporto OsMed gennaio-settembre 2014
- Bollettino Italiano del Farmaco XV n.ro 5 del 2008
- Effect of ACE-Inhibitors and ARBs on all-cause mortality, cardiovascular deaths and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus, a meta-analysis.  
*JAMA Intern Med. 2014; 174(5): 773-785*
- ACE-Inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of RAAS system inhibitors involving 158,998 patients.  
*Laura C. van Vark et al. - European Heart journal (2012) 33, 2088-2097*
- A meta-analysis reporting effects of ACE-Inhibitors and ARBs in patients without heart failure.  
*Savarese G.L. et al. - JACC, Vol. 61, n.ro 2, 2013.*
- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension.  
*The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC.  
European Heart Journal (2013) 34, 2159-2219.*

P.O. SAN MARTINO - ORISTANO  
**U.O.D. DI ENDOSCOPIA DIGESTIVA**  
*Responsabile Dott.ssa Federica Miculan*

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

### **PREMESSA**

Secondo il Codice Deontologico l'appropriatezza prescrittiva si realizza quando il medico fonda le sue decisioni su evidenze scientifiche metodologicamente rigorose e accreditate, valuta la loro trasferibilità alle caratteristiche peculiari del paziente e tiene nella dovuta considerazione l'impiego di risorse. 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, potrebbe costringere l'Amministrazione Regionale ad adottare provvedimenti tesi a porre vincoli che consentano un riequilibrio economico del sistema. Ciò può essere evitato se ogni singolo attore del sistema contribuirà alla valutazione appropriata della terapia.

### **INTRODUZIONE**

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. Il favorevole rapporto rischio beneficio ne ha quindi favorito l'uso clinico, facendone una delle classi di farmaci più prescritte.

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. Gli IPP possono essere prescritti a carico del SSN nel rispetto delle limitazioni previste dalle note AIFA 1 e 48.

Le note AIFA di appropriatezza prescrittiva, sono uno strumento di controllo della prescrizione a carico del SSN che vuole far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura. Per le altre indicazioni autorizzate, non previste dalle note AIFA, il farmaco si intende a carico del paziente (fascia C).

Nell'ambito della continuità assistenziale ospedale-territorio, è opportuno che lo specialista, qualora consigli un IPP in dimissione o dopo visita ambulatoriale, indichi:

- Principio attivo (considerare eventuali intolleranze e/o allergie, scarsa o assente efficacia);
- Tipologia di dosaggio e durata del trattamento;
- Fascia di rimborso del medicinale prescritto (fascia A nota 1, fascia A nota 48, fascia C).

Questo contribuisce a garantire un'informazione completa e corretta verso l'assistito prevenendo anche eventuali disguidi tra medico e paziente

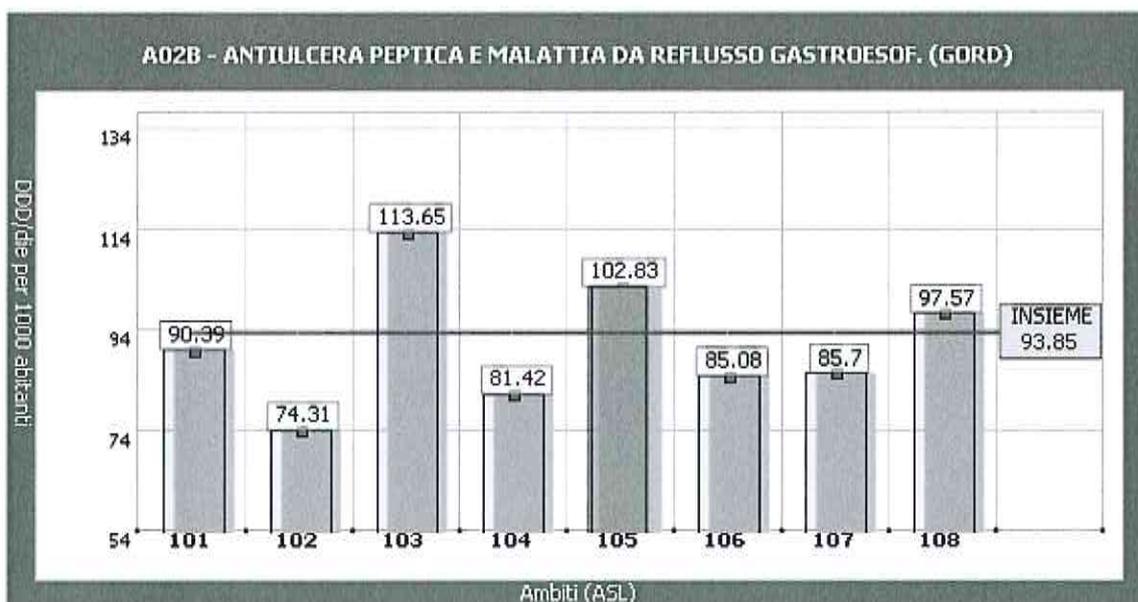
PRINCIPIO ATTIVO	DOSE PIENA	DOSE DIMEZZATA
Lansoprazolo	30 mg	15 mg
Omeprazolo	20 mg	10 mg
Rabeprazolo	20 mg	10 mg
Pantoprazolo	40 mg	20 mg
Esomeprazolo	40 mg	20 mg

## QUADRO DELLA PRESCRIZIONE NELLA REGIONE SARDEGNA

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano una delle classi terapeutiche più prescritte in Sardegna ed il consumo di questi farmaci è cresciuto notevolmente negli ultimi anni, per tale motivo è nata l'esigenza di attuare delle misure di contenimento della spesa con interventi finalizzati al miglioramento della prescrizione di tali farmaci (delibera Giunta Regionale n.54/11 del 10.11.2015).

Di seguito si riportano i grafici che rappresentano il consumo espresso in DDD per gruppo terapeutico, per le otto ASL regionali. (\* DDD: defined Dose Dosage, misura standard della dose giornaliera di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso).

La linea verde indica la media regionale e la ASL 5 è rappresentata in rosso:



1 A02B Farmaci per disturbi correlati all'acidità gen-giu 2016

Con 258,2 confezioni ogni 100 abitanti, in Sardegna quello dei PPI si conferma uno dei livelli di consumo tra i più elevati a livello nazionale

L'obiettivo regionale è la riduzione dei consumi da 2,8 confezioni a 2 confezioni anno per abitante (14 unità posologiche per confezione=28 unità posologiche per abitante).

I valori degli obiettivi sono calcolati sulla base degli assistibili Medico.

Tab 4 gen-giu 2016

obiettivo "inibitori di pompa protonica"	Obiettivo	Media Asl Mar 2016	Media Asl Giu 2016
01.1 Unità posologiche PPI pro-capite annue	<=28	42,55	41,89

Confronti con le altre ASL regionali

Categorie di farmaci in osservazione	Unità di misura	Valori di riferimento	ASL5	ASL1	ASL2	ASL3	ASL4	ASL6	ASL7	ASL8
Inibitori di pompa acida (A02BC)	UP anno	<28	39,9	36,2	30,3	42,4	32,4	33,9	33,6	36,6

I valori sono calcolati sulla base degli assistiti ISTAT.

Il Prontuario Terapeutico regionale (PTR) rappresenta un importante strumento per il governo clinico del farmaco e propone una selezione delle risorse terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Il PTR costituisce inoltre uno strumento di dialogo tra la Commissione Terapeutica Regionale e i medici per gestire ed orientare (ottimizzare) la prescrizione farmaceutica. I medici specialisti ospedalieri ed ambulatoriali sono tenuti ad incrementare adesione al PTR: la percentuale massima di acquisto e dispensazione di farmaci non inseriti in PTR non deve essere superiore al 10% della spesa farmaceutica aziendale (ASL di Oristano è al 10,88%).

*E' consentita la prescrizione di farmaci non inseriti in PTR su presentazione di richiesta motivata personalizzata alla Direzione Sanitaria competente, esclusivamente per garantire la continuità terapeutica ai pazienti già in trattamento o nel caso di pazienti che non rispondono/non possono essere trattati con farmaci inseriti in PTR.*

INIBITORI POMPA PROTONICA INSERITI NEL PTR (prontuario terapeutico regionale)

<b>A02BB</b>	<b>Prostaglandine</b>		
A02BB01	Misoprostolo	Os	A/1
<b>A02BC</b>	<b>Inibitori della pompa acida</b>		
A02BC01	Omèprazolo	Os	A/1 A/4
		Ev	H
A02BC02	Pantoprazolo	Ev	H
A02BC03	Lansoprazolo	Os	A/1 A/4
A02BC04	Rabeprazolo	Os	A/1 A/4
A02BC05	Esomeprazolo	Ev	H
<b>A02BX</b>	<b>Altri antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo</b>		
A02BX02	Sucralfato	Os	A

## UTILIZZO DEI IPP COME TRATTAMENTO PROFILATTICO NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON FANS (NOTA 1)

**FARMACI IN NOTA 1: lansoprazolo 30/15 mg, omeprazolo 20 mg, pantoprazolo 40/20 mg, esomeprazolo 40/20 mg, misoprostolo**

La prescrizione a carico del SSN della “gastroprotezione” con gli IPP per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale (GI) superiore è limitata ai pazienti:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio associate:

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

La classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei comprende sia i FANS tradizionali (FANS) che la sottoclasse degli inibitori selettivi della COX-2 (Coxib). 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. Gli altri fattori di rischio principali sono: età  $\geq 65$  anni, uso concomitante di ASA, corticosteroidi (a dosi  $\geq 10$  mg/die di prednisone), anticoagulanti (warfarin) e altri antiaggreganti piastrinici.

**Pertanto la terapia gastroprotettiva deve essere prescritta solo:**

- Nei soggetti d’età avanzata in trattamento cronico con FANS o che eseguano terapia con ASA a basse dosi;
- Nei soggetti di qualsiasi età in trattamento cronico con FANS o in terapia con ASA a basse dosi a rischio per pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante o perché in terapia concomitante con anticoagulanti o cortisonici.

Gli elementi variati negli ultimi anni nella suddetta nota sono:

- a) l'inserimento fra le indicazioni della terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- b) la sostituzione del limite di età a 75 anni con l'espressione generica "età avanzata"

Per favorire una corretta applicazione della Nota è necessario precisare meglio il concetto di terapia concomitante, attualmente mal interpretato, per cui si assiste a una notevole prescrizione impropria 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. La gastroprotezione non è giustificata nei pazienti a basso rischio gastrointestinale per l'elevato numero dei soggetti da trattare per evitare un evento. E' da bandire la prescrizione impropria di IPP in "copertura" in soggetti che seguono terapie isolate (steroidica, con eparine a basso peso molecolare, antiaggreganti diversi da acido acetilsalicilico e anticoagulanti) o in corso di terapia antiaggregante con ASA in assenza di altri fattori di rischio gastrointestinale. 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 .

## **UTILIZZO DEI IPP NEL TRATTAMENTO DELL'ULCERA PEPTICA E DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO (NOTA 48)**

**FARMACI IN NOTA 48: lansoprazolo 30/15 mg, omeprazolo 20/10 mg, rabeprazolo 20/10 mg, pantoprazolo 40/20 mg, esomeprazolo 40/20 mg.**

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. Tale estensione ha sicuramente indotto un aumento dei consumi.

Altrettanto si è verificato in relazione all'utilizzo più esteso del **IPP-test** che prevede la somministrazione di dosaggio massimale dell'IPP per un periodo di 8-15 giorni per la valutazione della risposta sintomatica a scopo diagnostico. E' innegabile che tale test porta ad una riduzione significativa dell'utilizzo dell'endoscopia diagnostica, tuttavia il suo

utilizzo sta portando ad un atteggiamento 'empirico' potenzialmente causa di sovraprescrizione ed inappropriatezza.

Data l'importanza nella pratica clinica dell'utilizzo diagnostico e terapeutico nella malattia da reflusso è necessario precisare le 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*;

**La 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**, (in questo caso è necessario precisare che circa il 40% dei portatori è pauci o asintomatico e quindi non può essere accomunato alle altre patologie, in quanto i sintomi non sono guida affidabile. La terapia con IPP deve essere fatta perciò indipendentemente dai sintomi e con dosaggio pieno di IPP per prevenire l'insorgenza di displasia e particolarmente le puntate acide notturne che rappresentano la causa principale dell'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, è 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.

I casi complessi vanno condivisi con lo specialista gastroenterologo.

**Va riaffermata la necessità di rispettare le norme riguardanti le prescrizione off-label**, in particolare l'obbligo del consenso informato e la non rimborsabilità da parte del SSN.

## INDICAZIONI PRATICHE PER LA PRESCRIZIONE DI IPP

### ULCERA DUODENALE HP POSITIVA

Triplice terapia eradicante per 10-14 giorni, quindi sospendere se il paziente è asintomatico, verificando l'avvenuta eradicazione. Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio (30 mg, 20 mg, 20mg) 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 Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio (30 mg, 20 mg, 20mg) per 4-8 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 secondo indicazione specialistica.

## ESOFAGITE DA REFLUSSO CON (GERD) O SENZA LESIONI ENDOSCOPICHE (NERD)

- Sintomi tipici di MRGE (In assenza di segni di allarme): Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio (30 mg, 20 mg, 20mg) per un periodo di 4 settimane, se non efficace effettuare doppio dosaggio per altre due settimane, se ancora sintomatico EGDscopia.
- Ernia iatale: non necessita di terapia cronica con IPP. Ma si può gestire con una terapia on demand nei periodi di riacutizzazione se non risposta alla terapia di prima scelta con alginati
- Nei pazienti con esofagite di grado A (secondo la classificazione di Los Angeles) la terapia con IPP per 4 settimane è sufficiente a determinare una cicatrizzazione delle lesioni esofagee (Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio: 30 mg, 20 mg, 20mg)
- Nei pazienti con esofagite di grado B (secondo la classificazione di Los Angeles) la terapia con IPP per 8 settimane è sufficiente a determinare una cicatrizzazione delle lesioni esofagee. (Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio (30 mg, 20 mg, 20mg))
- In presenza di esofagite C o D la terapia con doppia dose di IPP per 8 settimane garantisce un migliore guadagno terapeutico.(Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio 30 mg, 20 mg, 20mg)
- Nei pazienti con esofago di Barrett documentato istologicamente, la terapia con IPP deve essere personalizzata in modo da ottenere un'inibizione intensa e prolungata della secrezione acida e consentire un effetto di chemio-prevenzione nei riguardi del rischio neoplastico. Lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a pieno dosaggio (30 mg, 20 mg, 20mg)
- Sintomi atipici, manifestazioni extraesofagee (laringite, tosse stizzosa, asma bronchiale qualora siano escluse altre patologie) con concomitanti segni di reflusso gastro-esofageo: lansoprazolo o omeprazolo o rabeprazolo a doppio dosaggio (secondo valutazione gastroenterologica) per un periodo protratto (fino a 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**

Gli IPP sono indicati per la prevenzione delle complicanze gastrointestinali (sanguinamento e/o perforazione) nei pazienti 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 terapia antiaggregante e/o terapia anticoagulante), che assumono FANS non selettivi o nei pazienti, con precedente sanguinamento da ulcera peptica, che assumono FANS selettivi nei riguardi della COX-2 (inibitori selettivi della COX-2, comunemente e incorrettamente, denominati coxib). 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 (e potrebbero essere addirittura aggravati) dall'utilizzazione degli IPP. Prima di iniziare una terapia a lungo termine con i FANS è indicata la ricerca e l'eradicazione dell'infezione da H. pylori.

## **IPP E CORTICOSTEROIDI**

La terapia con corticosteroidi non esercita alcun effetto lesivo sulla mucosa gastroduodenale, 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.

## **DISPEPSIA SIMIL ULCEROSA**

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.

Un ciclo di terapia con lansoprazolo 30mg o omeprazolo 20 mg o rabeprazolo 20mg 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. Il trattamento non è prescrivibile con nota 48.

## **SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE**

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 secondo prescrizione dello specialista. Sanguinamenti con lesioni endoscopiche ad alto rischio emorragico o pazienti ad alto rischio clinico: Pantorc in 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 IPP (secondo prescrizione specialistica) per os per 4-6 settimane (verificare Helicobacter P.)

## **TERAPIA ERADICANTE DELL'HELICOBACTER PYLORI**

Terapia standard di prima linea:

- Omeprazolo 20 mg Lansoprazolo 30 mg o Rabeprazolo 20 mg, a pieno dosaggio in doppia somministrazione per 10-14 gg
- Amoxicillina 1 g per 2 per 10-14 gg
- Claritromicina 500 per due oppure Metronidazolo 250 mg per 3 per 10-14 gg.

## **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.

Sono note alcune possibili problematiche:

1. 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.

3. Sono segnalate manifestazioni diarroiche, da mettere in relazione con forme di colite microscopica in corso di trattamento con IPP

4. E' stata dimostrata un'interazione farmacologica tra clopidogrel e IPP a livello del citocromo CYP2C19. Il clopidogrel, che è un profarmaco, è attivato dal CYP2C19 ma anche alcuni IPP sono trasformati dallo stesso citocromo sul quale esercitano un effetto inibitorio che interferisce negativamente con l'attivazione del clopidogrel e con la sua attività antiaggregante piastrinica. Le evidenze alla base delle interazioni tra clopidogrel e IPP sono ancora controverse in quanto sono stati pubblicati alcuni studi retrospettivi e prospettici che ne evidenziano gli effetti negativi sugli outcome cardiovascolari e altri che non rilevano invece alcun effetto sulla protezione cardiovascolare.

Quindi, sebbene sia nota l'interazione farmacologica tra clopidogrel e IPP e FDA e EMEA abbiano dato indicazioni per scoraggiare l'impiego concomitante, non esiste alcuna prova certa derivante da studi clinici controllati e randomizzati che questa interazione si traduca in esiti cardiovascolari sfavorevoli. Recentemente un documento di consenso redatto da autorevoli Società Scientifiche americane ha stabilito che "la decisione clinica riguardante l'impiego di IPP insieme a clopidogrel deve essere preso dopo aver ponderato i rischi e i benefici complessivi sia sul versante cardiovascolare che gastrointestinale. L'uso di inibitori di pompa protonica in associazione a clopidogrel è raccomandato nei pazienti ad alto rischio, con precedente emorragia gastrointestinale e con fattori di rischio multipli, quali l'età avanzata, l'uso concomitante di altri anticoagulanti, steroidi, FANS, e l'infezione da *H. Pylori*, alla più bassa dose di farmaco e limitatamente al periodo in cui il paziente assume clopidogrel. Le evidenze più forti di tipo farmacocinetico e farmacodinamico su una possibile interazione con il clopidogrel riguardano, in base alla maggior parte degli studi clinici pubblicati, l'omeprazolo: questo dato potrebbe portare gli operatori sanitari a scegliere inibitori della pompa protonica diversi dall'omeprazolo, che provochino un'inibizione minore dell'isoenzima CYP2C19, quale ad esempio il pantoprazolo. 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.

5. Modifica del pH gastrico ed intestinale: tale modifica porta ad una alterazione dell'ambiente intestinale con proliferazione di flora batterica diversa da quella fisiologica e

anche patogena. Un pH gastrico diverso da quello fisiologico altera anche l'ambiente di assorbimento di farmaci o alimenti (es. farmaci che richiedono ambiente acido, vitamine..).

6. Ipergastrinemia riflessa: per evitare o comunque prevenire il problema dell'ipergastrinemia riflessa, nel caso di uso prolungato di IPP i medici dovrebbero adattare la posologia del paziente alla dose di mantenimento più bassa. In questo contesto, l'utilizzo razionale della terapia con IPP unito alla rivalutazione periodica dei pazienti in trattamento e l'interruzione dello stesso nei soggetti che non rispondono ai criteri *evidence-based* per una terapia prolungata, possono minimizzare i costi e ridurre i rischi di potenziali reazioni avverse.

### **IPP: EFFETTI AVVERSI ASSOCIATI ALLA TERAPIA A LUNGO TERMINE**

- Riduzione assorbimento vitamina B12
- Riduzione assorbimento calcio
- Osteoporosi, fratture patologiche
- Infezioni polmonari (community-acquired pneumonia)
- Infezioni enteriche (SIBO; Clostridium difficile)

### **RISCHIO DI INFEZIONI NEL TRATTO GASTROINTESTINALE E IN ALTRI SISTEMI**

- Infezione da Clostridium difficile
- Polmonite acquisita in comunità
- Polmonite nosocomiale
- Peritonite batterica spontanea in pazienti con cirrosi
- Iperproliferazione batterica nell'intestino tenue (SIBO)

### **IPP: REAZIONI IDIOSINCRAICHE**

- Ipomagnesiemia acuta grave  
(ipocalcemia)
- Nefrite interstiziale acuta
- Colite microscopica/linfocitica
- Pancreatite acuta
- Miopatia, rabdomiolisi

## PROFILO DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Andando a interferire con il valore di Ph dello stomaco possono modificare l'assorbimento dei farmaci il cui assorbimento è Ph dipendente (es. Ketoconazolo, itraconazolo).

Come inibitori di alcuni enzimi del P450 ( in particolare le isoforme 2C19 e 3A4) epatico possono ridurre la clearance di altri farmaci come: Benzodiazepine (aumento dell'effetto sedativo) Warfarin (rischio di sanguinamento) Fenitoina (tossicità)

Pantoprazolo e rabeprazolo sembrerebbero avere un 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.

### UTILIZZO IN PAZIENTI DI ETÀ AVANZATA

- L'utilizzo degli IPP, in considerazione dell'atrofia della mucosa gastrica, è da valutare con attenzione nei pazienti molto anziani
- Per quanto riguarda l'utilizzo degli IPP nel trattamento cronico con ASA a basso dosaggio, bisogna ricordare che questi non prevengono il danno diretto dell'ASA sulla mucosa. Esistono in proposito alcuni studi, su casistiche limitate, che ipotizzano un'azione protettiva diretta sulla mucosa riguardo alla terapia con IPP, senza peraltro un grado affidabile di evidenza.
- nel trattamento di soggetti anziani in politerapia, è rilevante il problema dell'interazione farmacologica, sia quella mediata dai citocromi, che quella legata all'assorbimento gastrico, con possibili effetti imprevedibili sull'efficacia della terapia. Esistono osservazioni relative alla diversa percentuale di interazioni farmacologiche, tale elemento, specie nel trattamento di soggetti anziani in politerapia, può avere una certa importanza.

## MODALTA' DI SOMMINISTRAZIONE

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 orosolubile) o disperdere le compresse in acqua (esomeprazolo). Possono essere somministrati attraverso il SNG; si ricorda la formulazione orosolubile del lansoprazolo. L'utilizzo per via endovenosa degli IPP è giustificato solo nel trattamento dell'emorragia digestiva, in situazioni di particolare impegno assistenziale (SRMD Stress Related Mucosal Damage) e nei casi in cui sia impossibile la somministrazione per os nonostante l'indicazione.

**L'uso in acuto di associazione a "scopo preventivo" FANS- IPP non ha nessun razionale e deve essere evitata.**

## CONCLUSIONI

Gli IPP sono farmaci efficaci nella prevenzione e terapia di tutte le patologie associate alla secrezione gastrica acida,. La letteratura medica suggerisce che gli IPP sono utilizzati in maniera inappropriata, sia a causa di iper-utilizzazione che di ipo-utilizzazione. L'impiego a lungo termine degli IPP si associa ad un aumento del rischio di effetti avversi gravi e di interazioni farmacologiche indesiderate. Nei pazienti con necessità di terapia a lungo termine con IPP è necessaria un'attenta valutazione dei fattori di rischio che possono predisporre all'insorgenza di reazioni avverse gravi. La segnalazione degli eventi avversi in corso di terapia con IPP è di fondamentale importanza per approfondire le conoscenze sul profilo di sicurezza di questa classe di farmaci. Non essendoci consistenti differenze dimostrate in termini di efficacia fra i diversi principi attivi della classe è da considerare etico e appropriato prescrivere a parità di efficacia documentata e di applicabilità al singolo paziente di farmaci diversi sempre il farmaco a più basso costo/ terapia. Tuttavia alla luce di effetti collaterali, mancata risposta alla terapia, intolleranze e/o allergie, si valuterà la scelta dell'IPP più adatto.

Responsabile UO Endoscopia Digestiva

Dott Federica Miculan

Specialista Ambulatoriale

Dott. Efisio Trincas

MMG

Dott. Giuseppino Canu

## BIBLIOGRAFIA

Linee Guida della Federazione AIGO - SIED – SIGE

Appropriateness of Proton Pump Inhibitor. European journal of Internal Medicine 2016

Are proton pump inhibitor really so dangerous? Digestive and Liver Disease 2016

Guida Pratica alla prescrizione de uso degli IPP. ASL CN 2

Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pum Inhibitors: An Update  
Drug Saf (2014)

Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. Sella GC, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FC. Braz J Otorhinolaryngol. 2016 Jul 14.

Dyspepsia, Ulcer Disease – Helicobacter pylori, Gastroesophageal Reflux Disease]. Wirth HP. Praxis (Bern 1994). 2016 Jun

Prescription for proton pump inhibitors in geriatrics. Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Soins Gerontol. 2015 Nov-Dec

Lanas A. Inappropriate prevention of NSAID induced gastrointestinal events among long term users in the elderly . Drugs aging 2007. 24 (2) : 121-131

And cost –effectiviness of PPI in acute upper gi bleeding .Health technology assess. 2007

Appropriatezza terapeutica degli inibitori di pompa protonica sinopsi d'uso per la pratica clinica. AIGO (associazione gastroenterologi ospedalieri)

Revisione sistematica e meta-analisi della terapia con inibitori della pompa protonica nell'ulcera peptica sanguinante. Giornale Italiano End Digestiva 2007.

Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Dual therapy vs. monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials.  
Am J Gastroenterol 2007;102