



Master di secondo livello in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2008-2009

Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva degli inibitori di pompa protonica nella regione Puglia

Fulvia Corvasce, Piero Leoci

Assessorato Politiche per la promozione della Salute e delle Persone e delle Pari Opportunità – Servizio Programmazione Assistenza Territoriale Prevenzione – Ufficio Politiche del Farmaco

PAROLE CHIAVE

Acid illness
Proton pump inhibitors
Appropriate prescription
Pharmaceutical expense
AIFA notes

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most commonly prescribed groups of drug in the world. PPIs are indicated in the treatment of acid related dyspepsia and peptic ulcers and are an integral part of eradication therapy for *H. pylori* infection. The PPIs have a better tolerable and effectiveness profile than others drugs for acid illness care.

I've analyzed the ADRs number for PPIs in Puglia. The ADRs evaluated are presented in PPI labels and so they don't change the PPI risk/benefit ratio that is in benefit's favour. These PPIs characteristics often induced an inappropriate and unjustified prescription. In the last years in Puglia there were lots of PPI prescriptions and PPI cost became the big part of regional pharmaceutical expense. The PPI pharmaceutical expense had to be adjusted, and so the "Puglia regional commission for drug's prescription appropriateness" elaborated a law (n.39 article n.12 on 28-12-2006) with the aim to rationalize the PPIs prescription. So I analyzed the effects of the law on the PPIs prescriptions considering PPIs spending in Italy and in Puglia region for 2006, 2007, 2008 and for a semester of 2009.

We can remark that the PPIs expense in the 2007 is smaller than expense in the 2006 both in Italy and Puglia. In 2008 the Puglia PPIs expense is increased of 18,6% as to year 2007, while in Italy we can remark a reduction for the same period. Finally in the semester of 2009 PPIs spending is increased both in Italy and in Puglia .

The PPIs power and effectiveness are similar among the five drugs based on milligrams of drug used. The quite good effectiveness and tolerable PPIs profile and the low ADRs number often caused a unnecessary prescription. The application of regional and national restrictions could improve therapy's quality for acid illness and also these guidelines could reduce PPIs inappropriate use and could reduce SSN's expense for these drugs.

Introduzione

La secrezione gastrica e le patologie acido-correlate

La regolazione della secrezione gastrica delle cellule parietali ricopre un ruolo molto importante nell'insorgenza dell'ulcera peptica e di altre patologie acido-correlate e rappresenta un bersaglio particolare per l'azione dei farmaci.

Corrispondenza: Fulvia Corvasce, e-mail: fulvia1984@libero.it

Le cellule parietali secernono una soluzione isotonica di HCl con un pH minore di 1, essendo la concentrazione degli ioni H^+ un milione di volte più alta rispetto alla concentrazione presente nel plasma. Gli ioni cloruro vengono trasportati con un meccanismo attivo nei canalicoli delle cellule che comunicano con il lume delle ghiandole gastriche e quindi con il lume dello stomaco. La secrezione di cloro è accompagnata da potassio che, per mezzo della pompa protonica H^+/K^+ ATPasi, viene scambiato con gli ioni H^+ . In una reazione catalizzata dall'anidrasi carbonica, acqua ed anidride carbonica si combinano a formare acido carbonico che poi si dissocia liberando H^+ e ioni bicarbonato.

Le cellule parietali vengono stimulate principalmente da gastrina (un ormone), acetilcolina (un neurotrasmettitore) ed istamina (un ormone locale). Nelle cellule parietali le prostaglandine della serie E contrastano il meccanismo istaminergico. Altre cellule epiteliali del rivestimento mucoso secernono, sotto l'influenza di meccanismi mediati dalle prostaglandine, bicarbonato e muco che formano uno strato simile ad un gel che protegge la mucosa dal succo gastrico.

Alterazioni di tali funzioni secretorie delle cellule parietali provocano l'insorgenza di patologie quali gastriti, ulcera peptica (gastrica e duodenale), malattie da reflusso gastro-esofageo e la sindrome di Zollinger-Ellison (condizione patologica rara prodotta da un tumore secernente gastrina).

Le cause che possono portare a gastrite sono numerose. Tra queste molto frequenti sono: un uso errato e/o eccessivo di alcuni farmaci (acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori, in particolare), infezioni (batteriche o virali) e fattori irritanti (alcol, fumo, caffeina).

In alcuni casi alla base della gastrite ci potrebbe essere l'infezione da *Helicobacter pylori*, un bacillo Gram(-) che abbassa la resistenza delle difese della barriera della mucosa gastrica e ne provoca l'infezione e circa il 10% delle persone che soffrono di gastrite causata da *Helicobacter pylori* potrà sviluppare un'ulcera gastrica duodenale. Tuttavia l'ulcera è una più grave condizione patologica, infatti interessa gli strati più profondi della mucosa gastrica ed è caratterizzata da scarse capacità riparative spontanee. Questo bacillo può anche determinare l'infiammazione delle cellule della parete esofagea, determinando l'esofagite.

L'insorgenza di gastriti, sanguinamenti gastrici ed erosioni è spesso anche determinata dall'utilizzo, soprattutto per il trattamento di patologie croniche, di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questa classe di farmaci inibisce la formazione delle prostaglandine, sintetizzate dalle cellule della mucosa gastrica, che stimolano la secrezione di muco e bicarbonato, diminuiscono la secrezione acida e causano vasodilatazione, tutti fattori che servono per proteggere lo stomaco dal danno.

In particolare una recente metanalisi condotta su 16 studi, ha dimostrato che sia la presenza di *Helicobacter pylori* e sia l'impiego di FANS tradizionali possono aumentare il rischio di insorgenza di un'ulcera peptica o di sanguinamento gastrico in modo indipendente, ed hanno un effetto sinergico nei pazienti in cui sono presenti entrambi questi fattori di rischio.

Inoltre numerosi studi hanno riportato casi di ulcere gastriche e duodenali in soggetti che utilizzano antiaggreganti piastrinici, soprattutto in casi con storie di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante ed in pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici, ed insufficienza renale in trattamento pre-dialitico.

Approcci terapeutici

La terapia di queste patologie acido-correlate richiede l'utilizzo di specifiche classi di farmaci che riducano la secrezione acida, quali antagonisti del recettore H_2 ed inibitori di pompa protonica, o che neutralizzino l'acidità, come sali di magnesio o alluminio. Solitamente questi trattamenti sono affiancati all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, quando sia stata verificata la sua presenza.

Gli antagonisti del recettore H_2 inibiscono competitivamente il legame dell'istamina a tutti i recettori H_2 , ma vengono utilizzati principalmente come inibitori della secrezione acida gastrica. Inibiscono la secrezione acida stimolata dall'istamina, dalla gastrina e dall'acetilcolina; con la riduzione del volume di succo gastrico si osserva anche la diminuzione della secrezione di pepsina.

Questi farmaci vengono somministrati per via orale ed il loro assorbimento è buono; gli effetti indesiderati sono rari, sono stati riportati casi di diarrea, vertigini, dolori muscolari, irritazioni cutanee transitorie e ipergastrinemia. In particolare la cimetidina inibisce il citocromo P450 e può determinare una riduzione del metabolismo (potenziando così l'azione) di una serie di farmaci come gli anticoagulanti e gli antidepressivi triciclici.

I **farmaci antiacidi**, invece, agiscono attraverso la neutralizzazione dell'acido gastrico, provocando così un aumento del pH dello stomaco. Questo determina l'inibizione dell'attività peptica che cessa a pH 5 (per questo valore di pH il pepsinogeno non è attivato in pepsina ed il muco non viene lisato). Somministrati in quantità adeguate e per un periodo sufficientemente lungo, possono portare alla guarigione dell'ulcera duodenale ma la loro efficacia è inferiore nell'ulcera gastrica. I sali di magnesio ed alluminio sono gli antiacidi più usati, soprattutto vengono utilizzate miscele dei due sali per preservare la normale funzionalità intestinale, in quanto i sali di magnesio causano diarrea ed i sali di alluminio costipazione.

L'*Helicobacter pilory* è implicato nella produzione di ulcere gastriche e duodenali e la terapia utile a promuoverne l'eradicazione comporta l'associazione di tre farmaci, un inibitore di pompa protonica e due tra antibiotici quali claritromicina ed amoxicillina antibatterico come il metronidazolo.

Infine l'assunzione di FANS causa una deficienza nella produzione di prostaglandine e questo contribuisce alla formazione di ulcere. Il **misoprostolo** è un analogo delle PGE₁ endogene, in cui sono state introdotte delle modifiche che ne impediscono la conversione a prodotti inattivi. Questo farmaco inibisce la secrezione acida gastrica, sia basale sia indotta da cibo, istamina, gastrina e caffeina mediante un'azione diretta sulle cellule parietali; inoltre promuove un incremento del flusso sanguigno nella mucosa ed aumenta la secrezione di muco e bicarbonato. Il suo uso principale è nella prevenzione del danno gastrico da uso cronico di FANS [1].

Inibitori della pompa protonica (IPP)

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Negli ultimi anni è aumentato il consumo degli inibitori di pompa protonica, classe di farmaci che costituisce una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti, in quanto la loro scoperta ha fortemente influenzato la gestione e la conoscenza delle patologie acido-correlate.

Gli IPP disponibili in Italia sono oggi 5: il capostipite omeprazolo (impresso nel 1989), il lansoprazolo (1995), il pantoprazolo (1997), il rabrepazolo (1999) e l'esomeprazolo (2002). Tali composti, strutturalmente simili, sono delle basi deboli (derivati benzimidazolici sostituiti) che si accumulano nell'ambiente acido dei canalicoli delle cellule parietali gastriche, dove vengono attivati. Il loro accumulo preferenziale nelle aree a basso pH fa in modo che il farmaco abbia un effetto specifico sulle cellule parietali.

Questa classe di farmaci agisce bloccando irreversibilmente l'enzima H⁺/K⁺ ATP-asi (cosiddetta pompa protonica), stadio finale del processo di secrezione acida della cellula parietale gastrica, indipendentemente da ogni stimolo (istaminergico, colinergico, gastrinico) e da ogni secondo messaggero intracellulare.

Vengono somministrati principalmente per via orale e presentano un'emivita plasmatica relativamente breve (1-2 ore), ma l'effetto di una dose singola influisce sulla secrezione acida per 2-3 giorni grazie all'accumulo nei canalicoli ed al blocco irreversibile degli enzimi. Infatti la cellula parietale gastrica, per ripristinare la secrezione acida, è costretta a produrre nuove pompe protoniche o ad attivare pompe inattive.

Gli IPP sono metabolizzati a livello epatico da isoenzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450: il CYP3C19 ed il CYP3A4 (enzimi coinvolti nel metabolismo di numerosi altri farmaci). Il pantoprazolo è anche metabolizzato da una sulfotransferasi citosolica e questo spiega la sua minore interazione con farmaci che utilizzano il citocromo P450 per la metabolizzazione.

È stata accertata la presenza di un polimorfismo genetico del cyt P450 (isoforma CYP3C19), infatti l'1-2% della popolazione è composta da lenti metabolizzatori (carenti dell'enzima) che sono maggiormente predisposti alle interazioni farmacologiche; così come ci sono soggetti definiti metabolizzatori rapidi che riducono i tempi di emi-

vita plasmatica dei farmaci, con conseguente riduzione dei loro effetti. In particolare è stata osservata una più bassa percentuale di eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei soggetti metabolizzatori rapidi che hanno assunto lansoprazolo ed omeprazolo, ma non con rabeprazolo [2].

EFFETTI COLLATERALI

Gli IPP sono generalmente ben tollerati, i più comuni effetti indesiderati sono: disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, stitichezza, meteorismo, dolore addominale), cefalea, reazioni di ipersensibilità, prurito, vertigini, edemi periferici, raramente dolore muscolare ed articolare.

Gli IPP, riducendo l'acidità gastrica, possono favorire l'insorgenza di infezioni gastrointestinali e possono provocare ipergastrinemia, ma il dibattito sui possibili effetti di promozione carcinogenica gastrica è ampio e tuttora in corso. Infatti studi di follow-up fino a dieci anni non hanno mostrato trasformazioni displasiche della mucosa gastrica, ma solo aspetti iperplastici [3]. Inoltre in presenza di *Helicobacter pylori*, il trattamento prolungato con IPP induce un allargamento della gastrite antrale al corpo gastrico, con peggioramento dell'atrofia ghiandolare. Queste complicazioni sono presenti nei pazienti con esofagite piuttosto che nei pazienti con ulcera gastrica e duodenale, e suggeriscono l'eradicazione dell'infezione dei pazienti candidati a terapie prolungate. Recentemente, diversi studi hanno messo in dubbio la sicurezza degli IPP. Nel 2008 due ricercatori australiani [4] hanno esaminato il meccanismo sottostante alla grave ipomagnesia tra i pazienti che fanno uso per lungo periodo degli IPP. Hanno concluso che l'impiego di questi farmaci può inibire il trasporto attivo di magnesio nell'intestino, ma non è chiaro se sia un effetto idiosincrasico. Ecco allora che l'impiego per lunghi periodi degli IPP può portare ad una deplezione di magnesio nell'organismo, con possibile comparsa di gravi complicanze associate all'ipomagnesia.

Inoltre uno studio di revisione canadese ha preso in esame il periodo 1996-2004 ed ha mostrato un aumentato rischio di fratture dell'anca per le persone esposte agli IPP per 5 anni o più (OR 4,55). Le conclusioni di tale studio sono state avallate da uno studio che ha esaminato i dati dal 1987 al 2003 dell'UK *General Practice Database*, che ha identificato un aumento statisticamente significativo delle fratture dell'anca con l'esposizione agli IPP per più di un anno, ma soprattutto ha riscontrato che il rischio aumenta con l'aumentare della durata della terapia e del dosaggio.

L'assorbimento di calcio con la dieta dipende da un basso valore di pH nello stomaco, quindi l'insorgenza di fratture può derivare da una riduzione dell'assorbimento dello ione, dovuto all'innalzamento del valore di pH gastrico mediato dagli IPP.

Bisogna considerare che questi sono studi osservazionali e sono pertanto soggetti a confondimento, per cui sono necessarie ulteriori indagini per verificare questa associazione [5].

Interazioni

La prescrizione degli IPP deve essere effettuata considerando, oltre agli effetti collaterali sopra descritti, le eventuali interazioni che possono verificarsi con altri farmaci assunti in concomitanza.

Le interazioni derivano per lo più dalla competizione per il legame agli stessi enzimi epatici da parte di principi attivi differenti. Infatti possono essere prolungati i tempi di eliminazione di farmaci come il diazepam, la fenitoina, il warfarin, ed altri antagonisti della vitamina-K che sono tutti substrati dell'isoenzima CYP2C19, implicato nel metabolismo degli IPP. Inoltre può essere alterato l'assorbimento di alcuni farmaci, con conseguente riduzione della loro efficacia a causa della ridotta acidità intragastrica determinata dagli IPP; per esempio l'assorbimento di ketoconazolo ed itraconazolo può diminuire durante il trattamento con gli IPP. È stato osservato che la somministrazione di omeprazolo riduce i livelli plasmatici di atazanavir e può aumentare i livelli sierici di tacrolimus.

Tutto ciò rende necessaria una prescrizione razionale di questa classe di farmaci perché, nonostante il loro profilo di sicurezza ed efficacia sia stato ampiamente testato, non sono state considerate le possibili interazioni farmacologiche che sono emerse successivamente e che è stato possibile rilevare grazie al monitoraggio *post-marketing*.

Infatti recenti studi hanno dimostrato una importante interazione tra gli IPP ed il clopidogrel (antiaggregante piastrinico), con conseguente riduzione dell'efficacia di quest'ultimo. Clopidogrel è un pro-farmaco, per cui dopo la sua somministrazione deve essere convertito nella sua forma attiva. Questa attivazione, che è un passaggio critico per l'effetto antiaggregante piastrinico, viene effettuata dal citocromo P450 (isoforma CYP2C19) che anche metabolizza gli IPP. I pazienti che assumono clopidogrel, dopo un infarto miocardico, sono a più alto rischio di recidiva se stanno assumendo contemporaneamente gli IPP, poiché vengono persi i benefici legati al farmaco antiaggregante. Uno studio condotto per 6 anni su più di 13.000 pazienti di 66 anni di età o più, ha riscontrato un significativo aumento di ri-ospedalizzazione per infarto miocardico, quando i pazienti assumevano gli IPP [6]. Bisogna però considerare che gli IPP sono metabolizzati a vari gradi da parte del CYP2C19 ed un gruppo di Ricercatori dell'Università medica di Vienna ha ipotizzato che l'interazione farmacologica tra omeprazolo e clopidogrel non rappresenti un effetto di classe.

Inoltre è stato commentato all'interno di "Reazioni" (N. 11/2009) dell'AIFA un caso di iperfosforemia all'aumento del dosaggio del protettore gastrico, in una paziente che assumeva omeprazolo e sevelamer con un buon controllo della fosforemia [7]. Il sevelamer è correntemente utilizzato nella riduzione dell'iperfosforemia nei pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi o dialisi peritoneale. È un polimero non assorbibile contenente cloro, che può essere scambiato con il fosforo; in tal modo il fosforo introdotto con gli alimenti viene legato ed eliminato. Nel caso di valori di pH gastrico troppo elevato le capacità leganti del sevelamer si riducono; quindi questo farmaco va assunto lontano dagli IPP per evitare che venga ridotta o annullata la sua azione.

È dunque necessaria un'attenta valutazione di tutti i fattori che possono concorrere all'insorgenza di interazioni con questa classe di farmaci e non bisogna considerare la sola patologia presentata (ulcera, reflusso gastro-esofageo, gastroprotezione da FANS), ma bisogna valutare la presenza eventuale di patologie concomitanti e la presenza di politerapie.

Efficacia relativa

L'efficacia terapeutica degli IPP è definita da due parametri: l'area sottesa dalla curva (AUC: concentrazione plasmatica di farmaco raggiunta in funzione del tempo) e l'emivita di attivazione per un valore di pH pari ad uno, relativa anche all'emivita di eliminazione sierica. Numerosi studi hanno dimostrato che i due fattori sono sovrapponibili per i vari IPP e da questo deriva una simile potenza ed efficacia antisecretoria. L'emivita di attivazione a pH 1 varia da 1 a 5 minuti e l'emivita di eliminazione plasmatica è di 1 o 2 ore, quindi le differenze nelle tempistiche di attivazione hanno poco significato se raffrontate al maggior tempo di permanenza al livello delle pompe protoniche. Sulla base di queste considerazioni farmacologiche si può dedurre che gli IPP hanno un simile rapporto dose-risposta, cioè una simile potenza ed efficacia quando usati allo stesso dosaggio in milligrammi [8]. Successivamente è stata valutata l'efficacia clinica dei differenti IPP per dosaggi differenti, ed è emersa la loro variabilità biologica in quanto hanno mostrato lo stesso effetto in diverse condizioni cliniche quando utilizzati a vari dosaggi nell'ambito di uno stesso studio.

Data questa loro variabilità risulta difficile dimostrare una maggiore potenza di un farmaco rispetto ad un altro, in quanto è stato osservato che due farmaci differenti, usati a dosaggi differenti, possono portare alla risoluzione di una stessa condizione clinica. Studi effettuati sull'ultimo principio attivo immesso in commercio, l'esomeprazolo (enantiometro-S dell'omeprazolo), hanno messo in dubbio il concetto di equipotenza degli IPP, ma tali studi non sono stati esaustivi poiché erano discutibili i metodi di reclutamento e gli end-point.

È importante però sottolineare che da una serie di articoli [9-11] si evince che l'esomeprazolo (al dosaggio più alto di 40 mg) fornisce un più rapido ed efficace controllo dell'acidità gastrica rispetto agli altri IPP; infatti ha dimostrato una migliore efficacia nel mantenere il pH intragastrico maggiore di 4 e per una durata superiore (blocco irreversibile della pompa protonica per 18 ore invece che 12 ore come gli altri principi attivi). Questa peculiarità è molto importante per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

che prolifera rapidamente per valori di pH acidi e per ridurre l'acidità dei succhi gastrici, evitando che provochino danni alle cellule dell'esofago nel reflusso gastro-esofageo. Inoltre la biodisponibilità dell'esomeprazolo aumenta di tre volte al quinto giorno di terapia e ciò determina un controllo della secrezione acida più efficace e prolungato rispetto agli altri IPP [12]. La commercializzazione degli IPP a diversi dosaggi definiti standard non è legata alla loro relativa efficacia, che risulta essere abbastanza simile a parità di dosaggio, ma è legata a diverse strategie per bilanciare dosaggio ottimale e sicurezza (20 mg omeprazolo e rabeprazolo, 30 mg lansoprazolo, 40 mg per pantoprazolo ed esomeprazolo). Inoltre il profilo di efficacia e sicurezza è sostanzialmente sovrapponibile [13], quindi la scelta di una molecola rispetto ad un'altra va effettuata considerando i vantaggi di ciascun farmaco: lunga esperienza dell'omeprazolo; maggiore rapidità d'azione del lansoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo che determinano una più veloce scomparsa dei sintomi da reflusso; minori interazioni farmacologiche del pantoprazolo nei pazienti in politerapia perché interferisce meno con altre categorie di farmaci; maggiore efficacia clinica dell'esomeprazolo nei casi gravi di esofagite poiché prolunga l'inibizione acida gastrica; minore influenza sulla motilità gastrica, con conseguente riduzione dell'insorgenza di turbe dispeptiche in coloro che assumono rabeprazolo e pantoprazolo.

Appropriatezza prescrittiva

Gli inibitori di pompa protonica sono tra i farmaci più prescritti al mondo e negli ultimi anni la loro prescrizione in Italia rappresenta il 5-10% del volume prescrittivo totale. Il loro uso è costantemente aumentato negli ultimi dieci anni, soppiantando gli altri farmaci precedentemente utilizzati, grazie all'ottimo profilo di tollerabilità e all'efficacia terapeutica superiore.

Il loro uso ha prodotto grandi miglioramenti nel trattamento delle patologie acido-correlate, in associazione con farmaci gastrolesivi e per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. Infatti gli IPP hanno migliorato la qualità di vita dei pazienti che presentano questo tipo di patologie e di conseguenza si è ridotto il numero di ricoveri ospedalieri per interventi chirurgici ed endoscopici emostatici e si è riscontrata anche una riduzione della mortalità dei pazienti con le caratteristiche endoscopiche più ad alto rischio. Questi aspetti hanno indotto ad un ricorso non sempre giustificato degli IPP e spesso non è stata rispettata l'appropriatezza prescrittiva per questi farmaci.

Con il termine appropriatezza (in ambito sanitario) si definisce la misura dell'adeguatezza delle attività intraprese per trattare uno specifico stato patologico, basandosi sull'efficacia e sull'efficienza di una terapia e coniugando l'aspetto sanitario e quello economico. Quindi bisogna ricercare un giusto equilibrio tra rischio-beneficio e costo-efficacia di uno specifico trattamento. Spesso questi criteri non sono stati rispettati e la prescrizione degli IPP è risultata inappropriata e non necessaria, ed il loro impiego, nel corso degli ultimi anni, è enormemente aumentato raggiungendo una quota rilevante della spesa farmaceutica sostenuta in tutto il territorio nazionale ed in particolare nella regione Puglia. Di conseguenza nel 2004 sono stati attuati dei provvedimenti a livello nazionale. Infatti l'AIFA ha elaborato la Nota 1 e la Nota 48, specifiche per questa classe di farmaci, sulla base delle indicazioni riportate nelle schede tecniche per ciascun principio attivo. Lo scopo è stato quello di promuovere una corretta prescrizione degli IPP e soprattutto di fissarne i criteri di rimborsabilità, cercando di governare la loro dispensazione e di evitare un uso inappropriato.

NOTA 1

<p>Gastroprotettori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - misoprostolo - esomeprazolo - iansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti a alto rischio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore: <ul style="list-style-type: none"> • in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB); • in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi. <p>Si considerano soggetti ad alto rischio i soggetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; • in concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici. <p>Non giustifica il ricorso alla gastroprotezione la sola presenza di uno o più dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la terapia con ASA di soggetti non a rischio; - l'età >65 anni; - la presenza di infezione da <i>Helicobacter pylori</i> (per la quale è indicato il trattamento eradicante). <p>Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.</p>
--	--

NOTA 48

<p>Farmaci antiulcera:</p> <p>Anti H2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cimetidina - famotidina - nizatidina - ranitidina - roxatidina <p>Inibitori di pompa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esomeprazolo - iansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):</i> <ul style="list-style-type: none"> • ulcera duodenale o gastrica positive per <i>Helicobacter pylori</i> (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); - <i>durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:</i> <ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Zollinger-Ellison; • ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante). <p>Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).</p> <p>Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.</p> <p>La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.</p>
--	--

Nonostante tali limitazioni nazionali, la spesa per gli IPP nella regione Puglia è continuata a crescere ed è quindi stato necessario razionalizzare l'assistenza farmaceutica sia territoriale che ospedaliera per questa classe di farmaci.

A tale scopo nel 2006 la Regione Puglia ha elaborato l'articolo 12 appartenente alla legge regionale n. 39 del 28-12-2006. Nell'articolo 12 della suddetta legge, è stato definito un tetto massimo di spesa giornaliera per gli IPP pari a € 0,90 per DDD (dose definita giornaliera) definita sulla base delle liste di trasparenza AIFA; solo nel caso di "intolleranza, insufficiente risposta clinica o possibili interazioni farmacologiche, si può prescrivere una specialità il cui costo per DDD sia superiore a € 0,90/DDD giustificando tale scelta nella scheda sanitaria individuale del paziente".

Tabella 1 Confronto tra prezzi e dosaggi degli IPP e calcolo della DDD più economica

Principio attivo	Dosaggio (mg)	N. cpr o cps/ confezione	Prezzo (euro)	DDI	DDI/confezione	Costo DDI (euro)	Dosaggio più economico
Lansoprazolo	15	14	6,06	30	7,0	0,8657	30
	30	14	11,23	30	14,0	0,8021	
Omeprazolo	10	14	11,88	20	7,0	1,6971	10
	20	14	25,13	20	14,0	1,7950	
Pantoprazolo	20	14	11,08	40	7,0	1,5829	20
	40	14	22,46	40	14,0	1,6043	
Rabeprazolo	10	14	10,55	20	7,0	1,5071	20
	20	14	19,39	20	14,0	1,3850	
Esomeprazolo	20	14	19,39	30	9,3	2,0775	40
	40	14	25,14	30	18,7	1,3468	

cpr: compresse; cps: capsule

Nella **tabella 1** è possibile osservare i prezzi dei singoli principi attivi per ciascun dosaggio, aggiornati al luglio 2006, prezzi che sono stati considerati per definire il tetto massimo di spesa nella legge regionale n. 39.

Quindi con l'articolo 12 della legge n. 39 si è cercato di promuovere un uso appropriato degli IPP conforme alle limitazioni ed indicazioni riportate nelle Note AIFA, evitando l'applicazione di queste semplicemente per scopi economici e ci si è posti due obiettivi da raggiungere: obiettivo sanitario ed obiettivo economico. Il primo viene raggiunto nel momento in cui si ottiene una completa risoluzione della patologia prescrivendo il farmaco più opportuno ed il secondo viene raggiunto quando la spesa per la terapia prescritta non supera la soglia prefissata.

Scopo del progetto

Il primo obiettivo del progetto è stato di valutare il profilo di tollerabilità e sicurezza degli inibitori di pompa protonica, mediante l'analisi delle schede di segnalazione di reazione avversa raccolte nella regione Puglia.

Il secondo obiettivo è stato di valutare gli effetti della legge regionale n. 39 del 2006 sulle prescrizioni degli IPP.

Materiali e metodi

Prima fase

Ho analizzato i dati relativi alle segnalazioni delle reazioni avverse per questa classe di farmaci antisecretori, al fine di valutare il loro profilo di sicurezza.

Tali dati sono stati ottenuti dalla rete di farmacovigilanza attiva della regione Puglia che raccoglie le segnalazioni delle reazioni avverse da farmaci, inviate dalle aziende ospedaliere pugliesi e dagli operatori sanitari (in particolare medici ospedalieri). Il periodo considerato è quello 2006-2009 (per l'anno 2009 l'aggiornamento è relativo al 30-11-2009).

Seconda fase

Al fine di valutare gli effetti prodotti sulle prescrizioni degli IPP dalla legge regionale n.39 del 28-12-2006 ho analizzato i dati relativi alla spesa sostenuta dalla regione Puglia confrontandola con la spesa sostenuta dall'Italia per tale classe di farmaci negli anni 2006-2007-2008 e nel primo semestre 2009.

Per una lettura più corretta dei dati bisogna considerare i seguenti eventi:

- scadenza del brevetto del lansoprazolo (Aprile 2006);
- articolo 12 della legge regionale n. 39 (Dicembre 2006);
- abbattimento volontario del prezzo di vendita del pantoprazolo (Ottobre 2007);
- scadenza del brevetto dell'omeprazolo (Dicembre 2007).

I dati analizzati sono stati ottenuti dal Database Progetto Sfera, archivio delle prescrizioni del SSN fornito dal Ministero della Salute dall'IMS Health; tale database permette di desumere unità e valori delle prescrizioni dispensate dal SSN attraverso le farmacie convenzionate aperte al pubblico. La rilevazione concerne esclusivamente i

farmaci rimborsabili dal SSN ed erogati tramite canale convenzionale. Il flusso dei dati delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN, curato dalla Federfarma, presenta un grado di completezza variabile per area geografica: la Regione Puglia ha copertura attuale del 97,55%.

Gli indicatori utilizzati sono:

- **Spesa netta SSN:** valore prezzo al pubblico privato di ticket ricetta, quota prezzo riferimento, sconto distribuzione e sconto produttore.
- **Spesa netta SSN per DDD/1000 abitanti x die:** spesa delle DDD consumate giornalmente da 1000 abitanti per i farmaci selezionati, per il territorio e per il periodo selezionato.

Risultati

Prima fase

Nella **tabella 2** è riportato il numero di segnalazioni di reazione avversa gravi e non gravi raccolte nella Regione Puglia.

Dall'analisi dei dati emerge un basso rischio di comparsa di reazioni avverse in seguito all'assunzione degli inibitori di pompa protonica e le reazioni avverse segnalate sono presenti nelle schede tecniche dei singoli principi attivi: cefalea, eritema, prurito, vertigini, ipersensibilità e dolore addominale. Emerge un numero superiore di reazioni avverse segnalate per il lansoprazolo, ma può essere giustificato da una sua maggiore prescrizione, soprattutto dopo che il suo brevetto è scaduto (Aprile 2006). Analizzando le schede di segnalazione delle reazioni avverse gravi segnalate, emerge in tutti i casi una completa risoluzione delle complicazioni causate dall'assunzione di un IPP.

Tali dati confermano il profilo di sicurezza degli IPP che è stato ampiamente verificato da importanti studi clinici. In più le reazioni avverse segnalate sono presenti nelle schede tecniche, quindi non vanno ad alterare il rapporto rischio/beneficio degli IPP che è notevolmente a favore del beneficio.

Seconda fase

Di seguito si riportano i dati relativi alla spesa sostenuta per gli IPP negli anni 2006-2007 nelle due realtà territoriali considerate: Italia e regione Puglia.

Si osserva dai dati riportati in **tabella 3** che la spesa netta per gli IPP mostra una consistente riduzione nell'anno 2007 rispetto al 2006 in entrambe le realtà considerate rispettivamente del 48% per la regione Puglia e del 24% per l'Italia. Analizzando la spesa sostenuta per ciascun principio attivo emerge nell'anno 2007 un importante incremento della spesa per il lansoprazolo, che nella regione Puglia registra un aumento del 180% rispetto all'anno 2006 confrontato con un aumento del 76%. In Italia nello stesso periodo per lo stesso principio attivo. Nell'anno 2007 si riscontra una riduzione della spesa per tutti gli altri principi attivi sia in Italia che nelle regione Puglia.

Nell'anno 2008 si registra un incremento del 18,6% della spesa sostenuta dalla regione Puglia per questa classe di farmaci rispetto al 2007, mentre in Italia si registra una riduzione del 9% per lo stesso periodo (**Tabella 4**).

In particolare emerge un significativo aumento della spesa per il pantoprazolo e per l'omeprazolo nella regione Puglia nell'anno 2008 rispetto all'anno 2007, contrapposto ad una riduzione del 14% della spesa per il lansoprazolo, che rimane comunque il principio attivo per il quale si sostiene una maggiore spesa; per quanto riguarda la

Tabella 2 Numero di reazioni avverse degli IPP

PRINCIPI ATTIVI	ADR GRAVI	ADR NON GRAVI
Lansoprazolo	2006: N.0	2006: N.2
	2007: N. 1	2007: N. 5
	2008: N. 2	2008: N. 7
	2009: N. 0	2009: N. 3
Omeprazolo	2006: N. 1	2006: N. 1
	2007: N. 1	2007: N. 1
Esomeprazolo	2006: N. 2	/
Pantoprazolo	/	2008: N. 3
Rabeprazolo	/	2009: N. 1

Tabella 3 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs regione Puglia (2007 vs 2006)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2006	Spesa SSN anno 2007	% spesa netta SSN 2007 vs 2006	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2006	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2007
Italia	1.067.033.103,23	808.906.641,01	-24,2	18.161,74	13.768,22
Lansoprazolo	142.485.825,36	250.867.946,16	76,1	2.425,22	4.269,97
Esomeprazolo	317.397.928,00	205.633.629,25	-35,2	5.402,36	3.500,04
Omeprazolo	343.708.131,00	182.098.290,58	-47,0	5.850,18	3.099,46
Pantoprazolo	162.325.795,25	105.285.760,25	-35,1	2.762,91	1.792,05
Rabeprazolo	97.629.535,00	62.358.296,00	-36,1	1.661,73	1.061,39
Puglia	78.121.035,29	40.464.258,46	-48,2	19.187,20	9.938,37
Lansoprazolo	10.809.394,53	30.367.197,05	180,9	2.654,88	7.458,45
Pantoprazolo	13.995.398,56	3.416.142,09	-75,6	3.437,39	839,03
Esomeprazolo	23.339.334,67	3.099.404,65	-86,7	5.732,34	761,24
Omeprazolo	24.803.151,00	2.435.748,33	-90,2	6.091,87	598,24
Rabeprazolo	5.046.446,19	1.039.161,27	-79,4	1.239,45	255,23

spesa sostenuta per l'esomeprazolo non emerge nessuna variazione, mentre si registra una riduzione della spesa per il rabeprazolo del 10,5%. Invece in Italia si riscontra una riduzione della spesa nell'anno 2008 rispetto all'anno 2007 per l'omeprazolo del 31,9% e per il pantoprazolo dello 0,9%; aumenta la spesa per il lansoprazolo e si riduce la spesa per esomeprazolo e rabeprazolo.

Infine dal confronto tra la spesa sostenuta nel primo semestre del 2009 con quella sostenuta nel primo semestre del 2008 emerge un incremento del 19,3% della spesa per questa classe di farmaci da parte della regione Puglia, contro un incremento dello 10,7% da parte dell'Italia (Tabella 5).

In particolare nel primo semestre 2009 nella regione Puglia emerge un incremento della spesa del 49% per il pantoprazolo e del 73% per l'omeprazolo rispetto al primo semestre 2008. In Italia l'aumento della spesa per il pantoprazolo è pari al 35,3%, mentre per l'omeprazolo è pari al 39,4%

In figura 1 è riportato il confronto tra la spesa netta del SSN della regione Puglia per ogni principio attivo appartenente alla classe degli inibitori di pompa protonica per ciascun abitante per gli anni 2006, 2007 e 2008; mentre in figura 2 la spesa sostenuta dal SSN per gli IPP da parte dell'Italia e della Regione Puglia, negli anni 2006, 2007 e 2008.

Tabella 4 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs regione Puglia (2008 vs 2007)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2007	Spesa SSN anno 2008	% spesa netta SSN 2008 vs 2007	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2007	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2008
Italia	777.947.965,80	707.481.177,95	-9,1	13.241,28	12.041,88
Lansoprazolo	243.667.307,58	247.602.235,05	1,6	4.147,41	4.214,38
Esomeprazolo	196.856.371,25	185.774.979,00	-5,6	3.350,65	3.162,04
Omeprazolo	174.428.046,79	118.814.684,22	-31,9	2.968,90	2.022,32
Pantoprazolo	100.750.457,63	99.892.868,88	-0,9	1.714,85	1.700,25
Rabeprazolo	59.688.826,75	53.262.575,00	-10,8	1.015,95	906,57
Puglia	39.018.529,50	46.288.118,00	18,6	9.583,29	11.368,76
Lansoprazolo	29.562.730,17	25.431.428,04	-14,0	7.260,86	6.246,18
Pantoprazolo	3.224.720,72	10.267.171,06	218,4	792,02	2.521,71
Esomeprazolo	2.883.073,50	2.881.857,49	0,0	708,11	707,81
Omeprazolo	2.269.637,57	6.751.053,24	197,5	557,44	1.658,12
Rabeprazolo	975.971,42	873.210,65	-10,5	239,71	214,47

Tabella 5 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs Puglia (1° semestre 2009 vs 2008)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2008	Spesa SSN 1° semestre 2009	% spesa netta SSN 1° sem 2009 vs 2008	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2008	Spesa netta SSN/1000 ab. 1° sem 2009
Italia	346.255.099,33	383.273.843,75	10,7	5.807,77	6.428,69
Lansoprazolo	124.594.122,89	125.055.331,37	0,4	2.089,83	2.097,56
Esomeprazolo	91.236.488,25	89.737.698,50	-1,6	1.530,32	1.505,18
Omeprazolo	55.697.457,75	77.647.307,28	39,4	934,22	1.302,39
Pantoprazolo	47.198.244,38	63.861.847,25	35,3	791,66	1.071,16
Rabeprazolo	26.413.019,50	26.046.133,00	-1,4	443,03	436,87
Puglia	22.377.754,14	26.704.480,65	19,3	5.489,39	6.550,76
Lansoprazolo	12.864.373,69	12.589.615,46	-2,1	3.155,70	3.088,30
Pantoprazolo	4.694.561,73	6.999.492,75	49,1	1.151,60	1.717,02
Esomeprazolo	1.424.649,89	1.571.743,68	10,3	349,47	385,56
Omeprazolo	2.911.708,73	5.037.616,21	73,0	714,26	1.235,76
Rabeprazolo	439.565,65	470.346,89	7,0	107,83	115,38

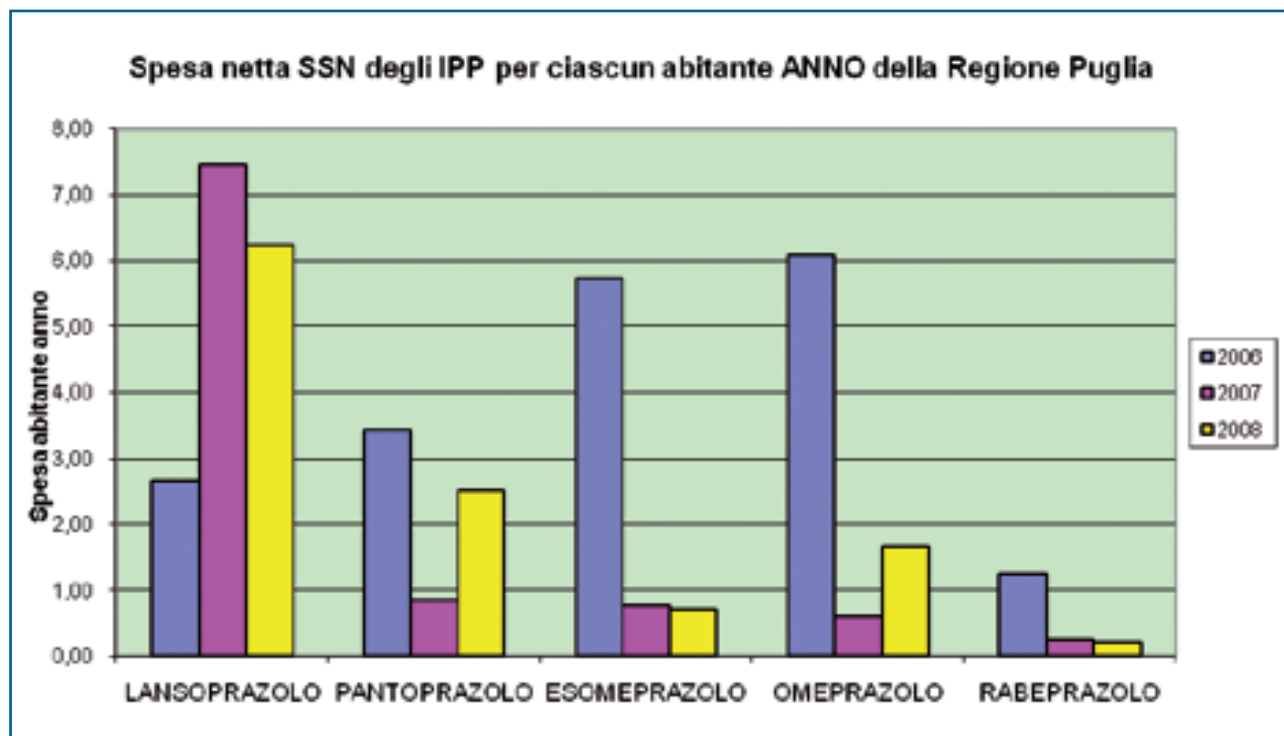
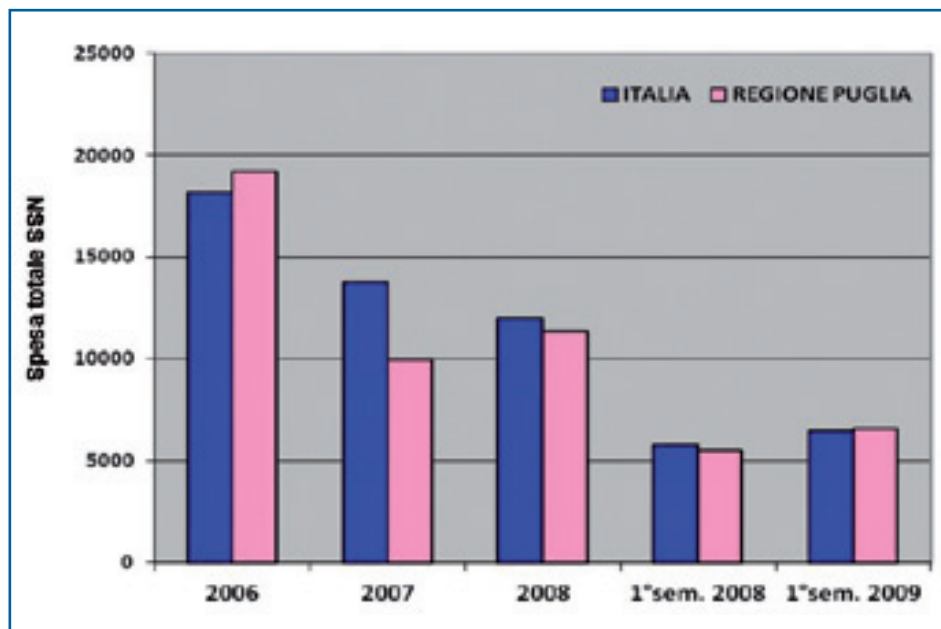


Figura 1
Confronto spesa netta
per i singoli IPP,
anni 2006-2007-2008

Discussione

Gli IPP sono un'importante classe di farmaci che hanno modificato la storia delle patologie acido-correlate. Sono stati condotti numerosi studi, precedentemente citati, che hanno mostrato l'efficacia degli IPP nel trattamento della malattia peptica e nella sua prevenzione in alcuni contesti clinici, nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. La potenza e l'efficacia dei diversi IPP, dall'analisi comparativa dei vari trial clinici, risulta essere molto simile sulla base dei milligrammi di sostanza utilizzati.

Figura 2
Confronto spesa netta per IPP
tra Italia e regione Puglia



L'ottimo profilo di tollerabilità ed efficacia e l'assenza di reazioni avverse significative, ha indotto ad un utilizzo non sempre necessario e giustificato di questi farmaci.

Bisogna considerare che i prescrittori sono i medici di medicina generale, ma anche i medici specialisti ospedalieri ed ambulatoriali. In particolare è possibile notare dalla **tabella 3** che i farmaci maggiormente prescritti nel 2006 nella regione Puglia, prima dell'introduzione nel mercato del primo farmaco generico, sono l'omeprazolo, l'esomeprazolo ed il pantoprazolo.

Le motivazioni della scelta di un principio attivo piuttosto che di un altro, nel caso di prescrizioni effettuate dai MMG sono riassunte nella **tabella 6** che è stata pubblicata sulla Rivista della Società italiana di Medicina Generale (n. 2, aprile 2009). Tali motivazioni sono state ricavate da uno studio condotto, prima dell'introduzione di IPP generici, da 25 gruppi distribuiti nel territorio nazionale, ciascuno formato da 3-13 MMG coordinati da un MMG specialista in gastroenterologia o un gastroenterologo operante nel territorio, per un totale di 150 MMG. Ciascun MMG ha completato un questionario strutturato per ciascuno dei 10 pazienti cui veniva prescritto un IPP e le informazioni ottenute sono state inserite in un database. Dalla tabella emerge che le prescrizioni dipendevano, nel caso di omeprazolo, da una valutazione di efficacia e di esperienza, l'esomeprazolo è stato scelto per la sua maggiore efficacia, mentre lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo erano scelti anche in funzione del costo.

Queste dinamiche prescrittive sono state ovviamente modificate dall'avvento dei farmaci generici. Infatti la spesa sostenuta nel 2007 per questa classe di farmaci è risultata quasi dimezzata rispetto all'anno 2006 sia in Italia che nella regione Puglia, diretta conseguenza dell'introduzione dei farmaci generici, ed in Puglia conseguenza anche degli effetti della legge regionale n. 39 (articolo 12). Nonostante le limitazioni nazionali e regionali, la spesa sostenuta dal sistema sanitario regionale per questa classe di farmaci è continuata ad aumentare anno dopo anno, compreso il primo se-

Tabella 6 Motivazioni per la scelta degli IPP effettuata dai MMG

	Motivazioni				
	Costo	Tollerabilità	Interazioni	Esperienza	Efficacia
Esomeprazolo	7%	7%	1%	20%	65%
Lansoprazolo	21%	6%	2%	32%	27%
Omeprazolo	1%	5%	1%	48%	44%
Pantoprazolo	16%	7%	13%	30%	24%
Rabeprazolo	29%	6%	4%	30%	27%

mestri 2009 in cui si è registrato un aumento della spesa del 19,3% rispetto al primo semestre 2008.

Tale aumento della spesa per gli IPP non può essere giustificato da un aumento delle patologie acido-correlate nella popolazione pugliese.

Sicuramente è mancata una razionalizzazione delle prescrizioni e gli IPP sono stati prescritti anche per situazioni cliniche in cui non erano necessari o per indicazioni non presenti nelle loro schede tecniche. Infatti, dall'analisi delle prescrizioni, è emerso che la gastroprotezione è stata associata indiscriminatamente ed il 70% delle prescrizioni di questi farmaci è risultata inappropriata. In particolare le prescrizioni non sono state conformi a quanto accuratamente definito dalle Note AIFA 1 e 48, che fissano i criteri di rimborsabilità degli IPP, di cui è stato fatto un abuso ingiustificato. Per esempio la gastroprotezione con IPP è stata associata alla terapia con FANS utilizzati per brevi periodi (impiego più comune) o è stata associata ad antibiotici o ad anticoagulanti e antiaggreganti in soggetti che non rientrano nelle categorie definite a rischio; tali prescrizioni sono definite *off-label* poiché gli IPP sono stati impiegati per un'applicazione non riportata nella loro "licenza d'uso".

Spesso tali prescrizioni sono state fatte per farmaci che superano il prezzo di riferimento e per ottenere la rimborsabilità dal sistema sanitario regionale sono state utilizzate le note AIFA (con deroga 101 e 148), senza essere supportate dai piani terapeutici che testimoniassero il corretto utilizzo di tali farmaci. Infatti nel comma 3 dell'articolo 12 della legge regionale n.39 viene precisato che i medici ospedalieri ed i medici specialisti ambulatoriali esterni ed interni "qualora ritengano necessario utilizzare farmaci di prezzo superiore a quello di riferimento devono predisporre opportuno piano terapeutico su modello predisposto dalla regione".

In realtà c'è stato un numero esiguo di piani terapeutici raccolti, contro l'elevato numero di prescrizioni per questi farmaci testimoniato dall'elevata spesa sostenuta dalla regione per questa classe di farmaci.

È stato necessario attuare dei provvedimenti a livello regionale, infatti la Commissione Regionale per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva della regione Puglia, riunitasi il 17-11-2009, ha evidenziato importanti criticità sull'applicazione della legge regionale n.39 (articolo 12). In particolare ha sottolineato che la prescrizione degli IPP è stata effettuata in aree di inappropriatazza rispetto alle limitazioni e che l'uso di tali farmaci è preferito agli anti-H₂ perché sono più economici. Inoltre è stata evidenziata la necessità di aggiornare il tetto del prezzo di riferimento, perché il costo per giorno di terapia di alcuni IPP è largamente diminuito. Infatti il prezzo minimo di riferimento per il dosaggio minimo è individuato in € 0,26 che è il costo dell'omeprazolo (10 mg), mentre il costo minimo per il dosaggio superiore è individuato in € 0,54 che è il costo dell'omeprazolo (20 mg). Infine la Commissione appropriatezza ha suggerito i rimedi da adottare per razionalizzare la prescrizione degli IPP: "i medici prescrittori, che si intendono i MMG ed i pediatri di libera scelta (PLS), specialisti ospedalieri ed ambulatoriali, devono effettuare prescrizioni di farmaci il cui costo per giorno di terapia, riferito al prezzo al pubblico, non sia superiore al prezzo minimo di riferimento individuato in € 0,26" considerando le limitazioni delle note AIFA 1 (prevenzione dei danni da FANS in soggetti con rischio basso) e 48 (trattamento sintomatico della MRGE in assenza di sintomi e/o segni di allarme).

Nelle situazioni che richiedano "la prescrizione di dosaggi più elevati o di farmaci fino ad un costo per giorno di terapia non superiore a € 0,54, il medico prescrittore dovrà applicare le note regionali 101 e 148 senza ulteriori adempimenti". Infine "per prescrizione, in situazioni cliniche di particolare rischi o gravità, di farmaci con costo per giorno di terapia superiore a € 0,54, il medico prescrittore dovrà applicare le note regionali 101 e 148" ed i MMG dovranno giustificare tale scelta con una annotazione in cartella clinica del paziente, mentre gli specialisti dovranno compilare il piano terapeutico su modello fornito dalla regione Puglia.

La corretta applicazione di tali linee-guida prevede di identificare i pazienti (opportunamente definiti dalle note AIFA 1 e 48) che presentano un'effettiva necessità di IPP, distinguere i casi meno severi da quelli più severi e successivamente prescrivere il farmaco che nel caso di pazienti con patologie meno gravi può essere quello a minor dosaggio ed anche con il minor costo dato il profilo di tollerabilità ed efficacia

sovrapponibile per ciascun principio attivo (attualmente è l'omeprazolo alla dose di 10 milligrammi, lista di trasparenza AIFA). Nel caso di pazienti che presentano un quadro clinico più severo può essere prescritto un dosaggio superiore (omeprazolo 20 mg), senza ulteriori adempimenti burocratici. Infine se il quadro clinico considerato presenta una gravità maggiore (MRGE) è opportuno utilizzare farmaci che risultano essere più efficaci e potenti per tali condizioni cliniche, come per esempio l'esomeprazolo. In quest'ultimo caso si supererebbe il prezzo di riferimento per DDD, ma con opportuna deroga sulla prescrizione (nota regionale 148) si ottiene il completo rimborso dal sistema sanitario regionale, a patto che tale prescrizione venga supportata da un opportuno piano terapeutico che giustifichi il ricorso a tale farmaco. Oppure se il medico non ritiene necessario utilizzare la deroga, il paziente pagherà una quota definita di riferimento, quindi partecipa alla differenza del costo del farmaco prescritto.

A dicembre 2009 sono stati promossi dalla regione Puglia programmi formativi rivolti ai MMG e agli specialisti ambulatoriali ed ospedalieri finalizzati a migliorare l'utilizzo degli IPP secondo le norme vigenti.

La corretta applicazione delle disposizioni nazionali (NOTE AIFA) e Regionali permetterebbero di raggiungere i due importanti obiettivi che rendono una prescrizione "appropriata": obiettivo di salute ed obiettivo di sistema.

Bibliografia

- [1] Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. III edizione italiana, Casa Editrice Ambrosiana, 2005.
- [2] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Bui H, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA. The second Asia Pacific consensus guideline for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 1587-1600.
- [3] Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion.* 2001; 64: 205-13.
- [4] Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69: 338-41.
- [5] Proton pump inhibitors and possible fracture risk. *Australian ADRs Bulletin.* 2009; volume 28, number 1.
- [6] Juurlink DN, Gomes T, KoDT, Szmilko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009; 180: 713-8.
- [7] Anonimo. Sévelamer: diminue les effets denombreuxmédicaments. *Prescrire.* 2009; 29: 112.
- [8] Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis. *Pharmacology.* 1999; 59: 57-77.
- [9] Wilder-Smith CH, Ernst T, Genonni M, Zeyen B, Varga L, Röhmel J, Halter F, Merki HS. Differentiation of cephalic and gastric secretion phases during H2-antagonist treatment. *Gut.* 1989; 30: A724.
- [10] Coletta D, Giustini SE. IPP quali differenze? *Rivista SIMG.* Aprile 2004.
- [11] Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H, Geyer P, Martens E. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12: 49-52.
- [12] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B, for the esomeprazole study investigator. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1249-58.
- [13] Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2006; 10:iii-iv, xi-xiii, 1-183.