

CHOOSING WISELY ovvero SCEGLIERE SAGGIAMENTE

RACCOMANDAZIONI CONDIVISE PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E FAVORIRE IL BUON USO DELLE RISORSE DEL SSN

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (PPI)

Criteria d'uso nella prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore

A quali pazienti offrono un profilo beneficio-rischio favorevole?

1. **Ai pazienti** che iniziano un trattamento di >30gg con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o una terapia antiaggregante con ASA a basse dosi a lungo termine e hanno **almeno uno** dei seguenti fattori di rischio:
 - ◆ anamnesi positiva per emorragie digestive o storia di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - ◆ età avanzata (> 65 anni)
 - ◆ terapia con anticoagulanti (orali o parenterali) o cortisonici in atto (**Commento A**)
2. **Nei pazienti che assumono una politerapia che non comprenda FANS o ASA**, la prescrizione di PPI non è giustificata nemmeno se comprende steroidi e anticoagulanti. Viceversa l'uso di PPI espone il paziente al rischio di alterato assorbimento e/o metabolismo dei farmaci assunti (**commento B**), senza offrire vantaggi **documentati** di gastroprotezione.
3. **L'uso dei PPI in ambito specialistico** (ricovero, accesso in PS, visita ambulatoriale) deve basarsi sugli stessi criteri precedentemente elencati (**commento C**). L'indicazione alla prosecuzione domiciliare dovrà essere esplicitamente motivata in lettera di dimissione o referto, oppure potrà riportare la dicitura: *"eventuale gastroprotezione a giudizio del curante"*.

Per quanto tempo dovrebbero essere assunti?

4. Quando la protezione con PPI è giudicata necessaria, bisogna utilizzare i dosaggi indicati dalle schede tecniche (**LANSOPRAZOLO 15 MG O OMEPRAZOLO 20 MG IN PT AVEN**) per tutta la durata del trattamento con FANS o ASA.
5. **E' buona pratica definire sempre durata** del trattamento e tempi di rivalutazione, registrarli in cartella del paziente (ospedaliera o territoriale) con le motivazioni della prescrizione:
 - ◆ Trattamenti brevi (meno di 10 giorni) con FANS per dolori acuti non richiedono di norma gastro protezione
 - ◆ Periodi intermedi (da 10 a 30 gg) di assunzione di FANS possono richiedere l'uso temporaneo di PPI sulla base della sola storia clinica.
 - ◆ In caso di trattamenti prolungati (>30 gg) con FANS o ASA può essere indicato ricercare ed eradicare l'HP, soprattutto se vi è una storia di pregressa Ulcera Peptica (**commento D**).

Quali sono le interazioni più significative?

6. Tutti i PPI, in modo simile (effetto CLASSE) e dose-dipendente, modificano il pH gastrico e il metabolismo di molti farmaci. Il potenziamento o la riduzione degli effetti di diversi FARMACI, VITAMINE e NUTRIENTI devono essere attentamente monitorati (**commento E**); in particolare è importante ricordare che l'associazione tra PPI e:
 - ◆ **CLOPIDOGREL**: i dati su una riduzione dell'efficacia di prevenzione delle recidive ischemiche nei pazienti che assumono PPI e clopidogrel sono eterogenei e non conclusivi. La gastroprotezione con PPI in pazienti che assumono solo Clopidogrel non è prevista dalla nota 1 AIFA e va valutata, insieme ad ogni paziente, per la presenza e il peso dei fattori di rischio di sanguinamento gastrico e di recidiva ischemica. (**commento F**)
 - ◆ **BIFOSFONATI**: Non vi è razionale nell'associare PPI e bifosfonati; l'assunzione contemporanea rende i bifosfonati meno efficaci nel ridurre le fratture, soprattutto negli anziani. Se è necessaria la gastroprotezione per altri motivi fare attenta analisi rischio-beneficio e informare il paziente della riduzione dell'effetto e del maggior rischio di fratture.
 - ◆ **Methotrexate (MTX)**: l'uso contemporaneo di PPI e MTX può accentuare gli effetti tossici da MTX sia come anti-neoplastico sia come immunosoppressore (es. nell'artrite reumatoide)
 - ◆ **I-Tiroxina**: può richiedere un dosaggio più alto di I-Tiroxina per avere stesso livello di soppressione del TSH

Quali sono gli eventi avversi più significativi associati con uso prolungato di PPI?

7. L'uso di PPI a lungo termine (oltre un anno) è stato associato ad aumento di osteoporosi e fratture, anemia carenziale, infezioni intestinali da Clostridium (**commento G**) e Polmoniti di Comunità.

Esistono interventi alternativi efficaci? (**commento H**)

8. In alternativa all'uso dei PPI la nota 1 AIFA prevede solo il MISOPROSTOLO, ma alle dosi efficaci è poco tollerato (diarrea) e più costoso. L'utilizzo degli anti-H2 e degli antiacidi non è previsto dalla nota 1 AIFA.

Commento A al punto 1 sono riportati i criteri citati nella Nota 1 AIFA e relativi commenti <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1>. Una revisione sistematica successiva ha evidenziato che la assunzione di basse dosi di ASA esita in un nuovo episodio di emorragia (di qualunque genere) ogni 71 trattati (NNH 71), con un aumento di incidenza di 8,1 nuovi casi ogni 1000 trattati/anno rispetto al placebo. **Se si considerano solo le emorragie gastrointestinali (cioè quelle sulle quali possono agire i PPI)** l'uso di ASA a basse dosi genera un **NNH di 166** (2,1 nuovi casi /anno ogni 1000 trattati), mentre se si considerano i **sanguinamenti gastrointestinali maggiori l'NNH sale a 500** e l'aumento di incidenza scende a 1,1 nuovi casi ogni 1000 trattati/anno. (Lanas et al. *Low dose of Acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a Meta-analysis—Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:762-68.).

Commento B L'efficacia dei farmaci viene generalmente testata in condizioni di pH gastrico fisiologico. L'aumento del pH gastrico dovuto all'attività dei PPI (che può raddoppiare dopo qualche giorno di trattamento) può modificare l'assorbimento, l'attivazione e l'eliminazione dei farmaci e quindi la loro efficacia. Tuttavia è difficile fare una stima su quanto ciò possa influenzare l'azione terapeutica poiché i dati disponibili sull'entità di queste variazioni provengono in genere da studi di piccole dimensioni, breve durata e soprattutto su volontari sani (Maestri E et al. *Inibitori di pompa protonica. Poche conoscenze per un impiego molto diffuso. Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2012;1:1-4) <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/pacchetti-informativi-sui-farmaci/>

Commento C La profilassi delle Ulcere da Stress nei ricoverati nei reparti di terapia intensiva ha un **NNT di 900**, mentre non vi sono dati consistenti sul beneficio della profilassi nei ricoverati in reparti non intensivi. *Int J Clin Pract, June 2012, 66, 6, 582-591.*

Commento D Poiché i trattamenti cronici con FANS (> 30 gg) o ASA sono la seconda causa di rischio di ulcera peptica nei pazienti HP +, prima di iniziarne un uso cronico bisognerebbe considerare l'opportunità di ricercare l'HP (mediante l'utilizzo del Test Antigenico Fecale che ha una buona sensibilità, 84%, e specificità, 92%) e di fare eradicazione in caso di positività (Test and Treat). *AAV Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report—Gut* 2012;61:646-664

Commento E I PPI interagiscono con altri farmaci sia riducendo l'acidità gastrica che stimolando il sistema di attivazione/detossificazione dei citocromi, modificando l'assorbimento, l'attivazione e l'eliminazione dei farmaci e quindi la loro efficacia (vedi alcuni esempi nel BOX a lato)

Principio attivo	Effetto
L-TIROXINA	↓
MAGNESEMIA	↓
ANTIVIRALI	↓
ANTIMICOTICI	↑ ↓
MACROLIDI	↑
BENZODIAZEPINE	↑
STATINE	↑
DIGOSSINA	↑
DIIDROPIRIDINE	↑
DIPIRIDAMOLO	↑
METHOTREXATE	↑

Commento F La revisione citata nel **Commento A** riporta che associando ASA e Clopidogrel l'incidenza di nuovi sanguinamenti GI maggiori sale da 1,1 a 8,0 casi ogni 1000 trattati/anno

- ◆ *Maestri E, Capelli O, et al. Inibitori di Pompa Protonica e Clopidogrel: un'interazione clinicamente rilevante? Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;2:1-4
- ◆ *JJ Focks, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review - Heart* 2013;99:520-527.

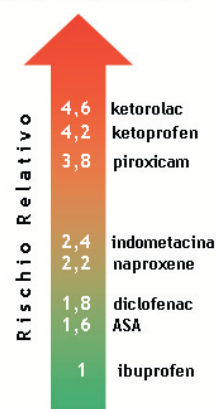
Commento G La sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO) è una condizione caratterizzata da eccessiva crescita batterica e/o da alterazioni nella tipologia dei microrganismi riscontrabili nel tratto digestivo. Da questa condizione, caratterizzata solo recentemente e la cui frequenza non è ancora definita, possono derivare sintomi aspecifici come gonfiore addominale, diarrea e - nei casi più gravi - malassorbimento e perdita di peso. (Maestri E et al. *Inibitori di pompa protonica. Poche conoscenze per un impiego molto diffuso. Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2012;1:1-4)

Commento H - I rischi associati all'uso dei FANS possono essere ridotti osservando le seguenti raccomandazioni:

- ⇒ Assumere i FANS sempre a stomaco pieno
- ⇒ utilizzare i FANS meno gastrolesivi alla dose minima efficace
- ⇒ utilizzare i FANS a dose piena solo quando c'è effettivamente un processo flogistico; a scopo analgesico è preferibile utilizzare farmaci analgesici puri e meno gastrolesivi, ad es. il paracetamolo
- ⇒ non utilizzare più FANS contemporaneamente
- ⇒ limitare la durata del trattamento con FANS al tempo indispensabile per l'effetto antiinfiammatorio

- ◆ <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/collane-cessate/archivio-pacchetti/anti-cox2-farmaci-attesi-alla-prova-dei-fatti>
- ◆ *Richy F et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759.

Alta Gastrolesività



Bassa Gastrolesività

Per informazioni o contatti scrivere a: dip-farmaceutico-interaziendale@ausl.mo.it