



## Appunti di appropriatezza prescrittiva



### Focus su: *Inibitori di Pompa Protonica*

L'introduzione sul mercato dei farmaci inibitori di pompa protonica (IPP), comunemente conosciuti con il termine di "**gastroprotettori**", ha cambiato radicalmente l'approccio clinico alle patologie gastriche acido correlate e ha fatto sì che questi farmaci siano tra i più prescritti al mondo.

**In Italia il loro uso è in costante aumento, si è passati dalle 21 DDD/1000 abitanti residenti/die del 2003 alle 68 DDD/1000 abitanti residenti/die del 2012!\***

I 5 principi attivi in commercio **Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo ed Esomeprazolo** agiscono tutti inibendo l'enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasi (cosiddetta pompa protonica), via finale per la produzione dell'acido cloridrico da parte della cellula parietale gastrica. L'inibizione della pompa protonica è irreversibile; pertanto per ripristinare la secrezione acida la cellula parietale gastrica è costretta a produrre nuove pompe protoniche o attivare pompe inattive. Questa è la ragione della lunga durata d'azione degli IPP.

Gli IPP differiscono tra di loro per i parametri farmacocinetici tra cui diversa forza di legame con la pompa protonica, modalità di attivazione e velocità di eliminazione che si traducono in un diverso tempo di insorgenza dell'effetto antiacido, senza però avere differenze dal punto di vista dell'efficacia clinica.

Gli IPP sono farmaci molto importanti per il trattamento delle patologie acido correlate, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, per la prevenzione e la cura della gastropatia da FANS. Tuttavia, la solida evidenza a supporto dell'efficacia degli IPP e il loro profilo di sicurezza generalmente positivo, hanno anche contribuito alla prescrizione eccessiva di questi farmaci; a questo si uniscono le prescrizioni di IPP per diagnosi non documentate o prive di fondamento. A supporto di ciò, gli elevati numeri di IPP prescritti a carico del SSN, suggeriscono la presenza di numerose prescrizioni non coerenti con le **note AIFA 1 e 48** (vedi "*Quando a carico dell'SSN?*"), con rilevanti ricadute economiche sul Servizio Sanitario.

**L'uso non appropriato** e per lunghi periodi di IPP, come ormai è dimostrato, provoca diversi effetti collaterali legati alle eventuali interazioni metaboliche tra farmaci (CYP450) e alle conseguenze fisiologiche dell'ipo o dell'acloridria e dell'ipergastrinemia riflessa.

**Interazioni:** In letteratura, sono documentate le possibili interazioni di IPP con bifosfonati, tiroxina, clopidogrel.

- con i **bifosfonati** si segnala la perdita di efficacia se somministrati in associazione a inibitore di pompa;
- nei pazienti in terapia con **L-tiroxina** dosi standard di IPP hanno aumentato le concentrazioni di TSH, segnale di un'interferenza tra IPP e L-tiroxina;
- è ormai nota l'interazione tra **IPP e clopidogrel** per la quale EMA ed FDA raccomandano che nei pazienti in trattamento con clopidogrel e ASA gli IPP non dovrebbero essere impiegati di routine, ma nei casi realmente a rischio elevato di sanguinamento digestivo.

**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..).

**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.

**L'uso appropriato degli IPP coinvolge sia il medico specialista**, con il consiglio del farmaco alla dimissione del paziente da visita specialistica o ricovero ospedaliero, **sia il MMG** che seguirà il paziente durante la terapia col farmaco e potrà così individuare eventuali reazioni avverse e rivalutare la necessità della terapia a lungo termine.

\*DDD = Defined Daily Dosage. Misura standard della dose giornaliera di mantenimento usata nel trattamento di un adulto di 70 kg. È riferita all'indicazione terapeutica principale di un principio attivo.

## Quando a carico del SSN?

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 la 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.

### NOTA AIFA 1

L'utilizzo degli IPP come trattamento profilattico nei pazienti in terapia con FANS è previsto a carico SSN in base ai criteri della nota AIFA 1

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

- in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS),
- in terapia antiaggregante con 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;

\* le confezioni di pantoprazolo al dosaggio da 40 mg non sono incluse in nota 1 in quanto non presentano l'indicazione per cui è prevista la rimborsabilità

La classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei comprende sia i FANS tradizionali che la sottoclasse degli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB). L'incidenza di complicanze gastrointestinali (GI) gravi come ulcera gastroduodenale, sanguinamento o perforazione a livello gastrico e intestinale è più elevata nei pazienti trattati con FANS tradizionali e con ASA a basse dosi, ma anche i soggetti che assumono COXIB non sono del tutto esenti da tali reazioni avverse. Il rischio è più 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, anticoagulanti.

Dato l'elevato numero di soggetti da trattare per evitare un evento, la gastroprotezione non è invece giustificata nei pazienti a basso rischio GI.

Pertanto la terapia gastroprotettiva deve essere prescritta solo:

- Nei soggetti d'età avanzata in trattamento cronico con FANS o in 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;

È impropria la prescrizione di IPP in "copertura" in soggetti che seguono terapie isolate (steroidica, EBPM, altri antiaggreganti) o in terapia con ASA in assenza di altri fattori di rischio GI. È inoltre opportuno ricordare che il corretto dosaggio in prevenzione è pari alla metà di quello terapeutico.

### NOTA AIFA 48

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

Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*;
- per la prima o le prime 2 settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
- ulcera duodenale o gastrica HP-negativa (primo episodio);
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo 1 anno:

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

L'utilizzo degli IPP nel trattamento dell'ulcera peptica e del reflusso gastroesofageo è previsto a carico SSN in base ai criteri della nota AIFA 48



#### Evidenze disponibili:

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno 4 trial pubblicati negli ultimi 2 anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante

#### Particolari avvertenze:

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione

da HP, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato ad ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di IPP (es. omeprazolo dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.

## Prescrizioni di IPP nell'ASL VC



AO2BC inibitori della pompa acida	Spesa netta SSN x 1000 abitanti residenti anno 2012	DDD x 1000 abitanti residenti die anno 2012
ASL VC	12.415 €	66,75
Regione Piemonte	12.303 €	64,82
Italia	11.166 €	68,17

Tabella 1. Dati di spesa e consumo IPP—Fonte IMS Sfera Healths

Dal confronto dei dati di spesa e consumo degli IPP, l'ASL VC mostra un **consumo medio maggiore** (66,75 vs 64,82 DDD/1000 abitanti residenti die) rispetto ai dati di Regione Piemonte. Mentre la spesa netta risulta sostanzialmente

allineata ai dati regionali.

Dal **confronto con i dati nazionali**, l'ASL VC, pur mostrando un consumo inferiore (66,75 vs 68,17 DDD/1000 abitanti residenti die), ha invece un dato di spesa nettamente superiore (+1 137 €).



Si precisa, che dato nazionale è anche influenzato dalle diverse politiche regionali relative al rimborso dei medicinali.

Nell'anno 2013, la spesa per gli IPP potrà ulteriormente diminuire dal momento che anche l'**ultimo IPP** ancora con brevetto, il **rabeprazolo**, è stato inserito nelle liste di trasparenza AIFA a partire dal mese di novembre 2012.

Principio Attivo	n° assistiti	n° confezioni	Spesa lorda	Dosi totali
OMEPRAZOLO	13.441	125.112	€ 763.859,55	1.613.332
LANSOPRAZOLO	8.619	90.416	€ 559.022,01	924.112
PANTOPRAZOLO	9.031	93.815	€ 567.640,47	844.298
ESOMEPRAZOLO	6.436	64.612	€ 492.348,15	838.497
RABEPRAZOLO	1.223	15.237	€ 220.630,24	176.029

Tabella 2. Dati di spesa e consumo IPP ASL VC, suddivisi per principio attivo — Fonte dati database prescrizioni SSN ASL VC anno 2012

Nell'ASL VC il principio attivo (p.a) più prescritto è l'**omeprazolo (36%)**, seguono il lansoprazolo (21%), il pantoprazolo (19%), esomeprazolo (19%) e rabeprazolo (4%).

A livello nazionale (dati IMS Sfera Healths), il p.a più prescritto nel 2012 è il **lansoprazolo (31%)**, seguono omeprazolo (27%), pantoprazolo (23%), esomeprazolo (15%) e rabeprazolo (3,08%).

Il confronto dei dati, mostra come nell'ASL VC la prescrizione di omeprazolo sia di molto superiore ai valori nazionali, dove il p.a più prescritto è invece lansoprazolo. Nell'ASL VC si evidenzia un consumo di **esomeprazolo superiore al dato nazionale (19% vs 15%)**. A questo proposito si ricorda che

l'esomeprazolo è l'IPP con il prezzo di rimborso più elevato (vedi lista di trasparenza AIFA).



Dal dettaglio dell'analisi risulta che nel corso del 2012, **34.980** assistiti (età media 65 anni) hanno ricevuto almeno una prescrizione, a carico del SSN, di IPP. Per il **31,6%** di pazienti la prescrizione ha riguardato un **massimo di 2 confezioni**, indipendentemente dal principio attivo. Un uso così limitato nel tempo (*uso occasionale*), non rispecchia le indicazioni di appropriatezza d'uso riportate nelle note AIFA, determinando uno spreco di risorse senza evidenze di efficacia clinica.

Infine, dall'analisi di un campione di **lettere di dimissione** da ricovero o visita specialistica monitorate nell'ASL VC, è risultato che più della metà dei consigli terapeutici riguardanti gli IPP era "non conforme" (nota mancante, mancata corrispondenza con le limitazioni previste dai testi delle note, mancata indicazione della fascia C quando prevista).

## Sintesi Normativa



### Note AIFA e Rimborsabilità SSN

~ **G.U. n. 83 del 09.04.2013** Dal 10 aprile 2013 è in vigore il nuovo testo della **Nota AIFA 13**. L'allegato 1 della determinazione AIFA costituisce il nuovo testo della nota. Il testo della nota è preceduto dalla seguente precisazione: *la categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.*

Per il trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia e dislipidemie familiari sono state aggiunte come prescrivibili a carico SSN in terapia di 1° livello anche fluvastatina e lovastatina.

~ **G.U. n. 99 del 29.04.2013**. Dal 30 aprile 2013 è in vigore la nuova **Nota AIFA 93** per la prescrizione a carico del SSN della specialità Buccolam®, a base di midazolam, per il trattamento di crisi convulsive acute prolungate, in bambini e adolescenti da 3 mesi a < 18 anni. Il farmaco è destinato ad una somministrazione oromucosale, tramite apposita siringa. La prescrizione di Buccolam® è soggetta a diagnosi e **piano terapeutico AIFA** che deve essere redatto da centri ospedalieri o specialisti in **pediatria, neurologia, neuropsichiatria infantile**.

~ **Comunicato AIFA 8 maggio 2013** :*“Si rende noto che il TAR del Lazio, Sezione III Quater, con Ordinanze cautelari nn. 1547/2013 e 1574/2013 dell'11 Aprile 2013, ha sospeso provvisoriamente il Comunicato relativo alla classe PUFA Omega 3, pubblicato sulla GURI Serie Generale n. 50 del 28 Febbraio 2013”*. Il comunicato G.U. n. 50 del 28.02.2013 riguardava la non rimborsabilità SSN dei medicinali appartenenti alla appartenenti alla **classe «PUFA Omega 3»** per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico.

Pertanto, alla luce di questa comunicazione viene reintrodotta il regime di rimborsabilità SSN dei farmaci PUFA Omega 3 secondo quando stabilito prima del comunicato AIFA in questione.

~ **G.U. n. 119 del 23.05.2013**. Dal 24 maggio 2013 è abolita la compilazione del piano terapeutico per la prescrizione dei medicinali **antipsicotici di seconda generazione**. Per quanto riguarda la prescrizione dei medicinali suddetti ai pazienti con disturbi psicotici e comportamentali associati a demenza sono tuttora in vigore le disposizioni riportate nella comunicazione AIFA del 28.12.2006.

### Aggiornamento delle Tabelle degli stupefacenti

~ **G.U. n. 33 del 08.02.2013**. Con Decreto del 23 gennaio 2013 il Ministero della Salute ha aggiornato le Tabelle degli stupefacenti (DPR 309/90 e successive modifiche) con l'*inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)*”.

### Nuovi farmaci a brevetto scaduto

Lista di trasparenza aggiornata 16.05.2013: **piperacillina + tazobactam, ziprasidone**



**A.S.L. VC**

Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli

### Appunti di appropriatezza prescrittiva

**S.C. Farmaceutica Territoriale**  
Corso M. Abbiate, 21  
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938  
Fax: 0161-593922

E-mail: [farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it](mailto:farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it)