



# **APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA SINOPSI D'USO PER LA PRATICA CLINICA**

A CURA DI

Carmelo Scarpignato, Angelo Zullo, Luigi Gatta, Anna Kohn, Alberto Chiriatti, Corrado Blandizzi, Walter Marrocco, Gioacchino Leandro, Antonio Balzano

ASSOCIAZIONE ITALIANA GASTROENTEROLOGI OSPEDALIERI (AIGO)

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA (SIF)

FEDERAZIONE ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE (FIMMG)

## **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.

Un numero crescente di studi ha però messo in evidenza come gli IPP siano spesso prescritti in maniera inappropriata, con un'importante ricaduta economica anche per il Sistema Sanitario Nazionale.

In questa ottica, l'Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri (AIGO), la Società Italiana di Farmacologia (SIF) e la Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG) e hanno costituito un comitato di esperti per elaborare un documento sull'appropriatezza terapeutica degli IPP sintetizzando le attuali indicazioni cliniche, basate sulle evidenze presenti in letteratura.

## DEFINIZIONI

IPP attualmente disponibili:

- omeprazolo (os, ev)
- lansoprazolo (os, formulazione standard e formulazione orodispersibile)
- pantoprazolo (os, ev)
- rabeprazolo (os)
- esomeprazolo (os, ev)
- dexlansoprazolo (os, formulazione a rilascio ritardato, disponibile al momento solo negli Stati Uniti)

Dose Standard degli IPP:

- omeprazolo 20 mg
- lansoprazolo 30 mg
- pantoprazolo 40 mg
- rabeprazolo 20 mg
- esomeprazolo 40 mg
- dexlansoprazolo 60 mg (come sopra)

Dose dimezzata degli IPP:

- omeprazolo 10 mg
- lansoprazolo 15 mg
- pantoprazolo 20 mg
- rabeprazolo 10 mg
- esomeprazolo 20 mg
- dexlansoprazolo 30 mg (come sopra)

I farmaci vanno assunto 20-30 minuti prima di colazione, che deve contenere un'adeguata quantità di proteine (come latte, cappuccino, biscotti, ecc), necessaria alla stimolazione della secrezione acida ed all'attivazione dei IPP, che sono pro-farmaci.

Se non altrimenti specificato, le dosi degli IPP alle quali si fa riferimento nel documento sono sempre "dosi standard", somministrate una volta al giorno (preferibilmente prima di colazione)

## Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti con Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE)

Gli IPP rappresentano la terapia farmacologica di prima scelta nel trattamento della MRGE con sintomi tipici (pirosi e/o rigurgito). Il trattamento per 8 settimane determina la scomparsa della sintomatologia nell'80% dei pazienti.

Nei pazienti con MRGE non erosiva (la cosiddetta NERD degli autori anglosassoni) gli IPP per 8 settimane sono in genere sufficienti per determinare una scomparsa della sintomatologia. Tuttavia, in alcuni sottogruppi di pazienti (quelli con esofago ipersensibile all'acido o al reflusso non acido), gli IPP sono o parzialmente efficaci o inefficaci e necessitano spesso di terapie *add-on* (formulazioni contenenti alginati, procinetici, o in casi particolari, baclofen).

Il beneficio degli IPP nei pazienti con sintomi atipici (tosse, raucedine, bolo faringeo, asma, ecc.) non è costante. Mentre il dolore toracico, le aritmie, i disturbi del sonno e le manifestazioni orali legati alla MRGE rispondono adeguatamente all'inibizione della secrezione acida, la tosse cronica, la laringite da reflusso, l'asma e il cosiddetto globo faringeo sono particolarmente resistenti agli IPP (anche a dose doppia) ed è spesso necessaria una terapia di associazione con altri farmaci.

Nei pazienti con esofagite di grado A o B (secondo la classificazione di Los Angeles) la terapia con IPP per 8 settimane è sufficiente a determinare una cicatrizzazione delle lesioni esofagee. In presenza di esofagite C o D la terapia con doppia dose di IPP per 8 settimane garantisce un migliore guadagno terapeutico.

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.

Poiché la MRGE è una malattia cronica, recidivante, un trattamento a lungo termine (continuo, intermittente o al bisogno in base alle caratteristiche cliniche del paziente) si rende spesso necessario.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nell'Eradicazione dell'Infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e nella Terapia dell'Ulcera Peptica**

Gli inibitori di pompa protonica rappresentano un componente fondamentale di qualunque tipo di terapia eradicante (triplice, quadruplice, concomitante, sequenziale, etc.), utilizzata nella pratica clinica. I valori di pH intragastrico notturno, la durata dell'inibizione secretoria e la presenza di NAB (Nocturnal Acid Breakthrough) influenzano direttamente l'efficacia dei regimi eradicanti. Alcuni studi suggeriscono che – grazie alle peculiarità del loro catabolismo - il rabeprazolo e l'esomeprazolo possono determinare una maggiore efficacia delle terapie eradicanti.

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* determina quasi sempre la guarigione dell'ulcera peptica (gastrica e duodenale), per cui non è necessaria alcuna terapia di mantenimento con IPP.

Esiste tuttavia un'ulcera peptica idiopatica (*H. pylori*-negativa, in pazienti che non assumono FANS), che necessita di una terapia a lungo termine con dosi standard di IPP.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti con Dispepsia**

Nei pazienti giovani (<45 anni) e senza sintomi di allarme, la dispepsia viene generalmente trattata empiricamente con la ricerca dell'infezione da *H. pylori* tramite test non invasivi (UBT o test antigeni fecali) e la conseguente terapia eradicante che prevede regimi contenenti un IPP.

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

Anche i sintomi dispeptici, che possono insorgere con la somministrazione di FANS, migliorano significativamente con la co-somministrazione di IPP.

L'approccio descritto si applica anche ai pazienti con dispepsia funzionale, in cui l'esofago-gastro-duodeno-scopia ha escluso una patologia organica.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti che Assumono Antinfiammatori Non Steroidei (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  $\geq 1$  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, chiamati 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'utilizzo degli IPP.

Prima di iniziare la terapia a lungo termine è indicata la ricerca e l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti che Assumono Antiaggreganti o Anticoagulanti**

Gli IPP sono indicati per la protezione della mucosa gastro-duodenale di tutti i pazienti in terapia antiaggregante a rischio di sanguinamento (ovvero pazienti che presentano  $\geq 1$  fra i seguenti fattori di rischio: età  $>65$  anni, storia di malattia peptica, uso concomitante di steroidi e/o anticoagulanti).

La terapia con i soli anticoagulanti non si è dimostrata essere lesiva della mucosa gastroduodenale e quindi non necessita di terapia con IPP.

Nei pazienti che assumono antagonisti della vitamina K e che iniziano o sospendono la terapia con IPP, è necessario un monitoraggio più frequente dell'INR. Nei pazienti che assumono clopidogrel o antagonisti della vitamina K, il pantoprazolo ed il rabeprazolo rappresentano gli IPP di scelta.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti che Assumono Corticosteroidi**

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

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti con Emorragia Gastrointestinale Superiore non Dovuta a Varici Esofagee**

Il trattamento delle emorragie gastrointestinali del tratto digestivo superiore è fondamentalmente endoscopico. Tuttavia, gli IPP dopo la terapia endoscopica riducono il rischio di risanguinamento e la necessità di un trattamento chirurgico, con un effetto positivo sulla mortalità per i pazienti ad alto rischio. La somministrazione pre-ospedaliera (orale o intravenosa) degli IPP può essere utile nel determinare una riduzione della gravità delle lesioni gastro-duodenali, aumentando così le probabilità di successo dell'emostasi endoscopica.

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica nei Pazienti con Cirrosi Epatica**

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

## **Uso degli Inibitori di Pompa Protonica in Politerapia**

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

## **Sicurezza dell'utilizzo degli Inibitori di Pompa Protonica a Lungo Termine**

La terapia a breve e lungo termine con IPP è ben tollerata, con un'incidenza di effetti indesiderati compresa tra 1 e 3%. Alcuni di questi effetti sono biologicamente plausibili e prevedibili. Altri, più rari, sono idiosincrasici e non prevedibili. In ogni caso, i benefici dell'utilizzo appropriato degli IPP sono nettamente superiori ai potenziali rischi.