

APPROPRIATEZZA D'USO DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI)

ALGORITMO DI RIVALUTAZIONE DELLE TERAPIE

Commissione del Farmaco AVEC

OTTOBRE 2022



Documento è disponibile
sul sito www.cfavec.it

Scenari clinici in cui i PPI sono APPROPRIATI e RIMBORSATI dal SSN Si segnalano in rosso i commenti e le raccomandazioni del CF Avec

PREVENZIONE DELLE COMPILICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALI SUPERIORE^{1,2} (NOTA AIFA¹)

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti:

- In trattamento cronico con FANS (si considera una durata di almeno 3 mesi consecutivi oppure una terapia ciclica di almeno 10 giorni/mese per un minimo di 6 mesi)
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

Purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- Storia di pregresse emorragie digestive (è sufficiente il dato anamnestico) o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante (è necessario un riscontro endoscopico)
- Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- Età avanzata (la nota indica almeno 65-75 anni)

ESOMEPRAZOLO 20mg/die

LANSOPRAZOLO 15 mg/die

OMEPRAZOLO 20mg/die

PANTOPRAZOLO 20 mg/die

ULCERA DUODENALE O GASTRICA, SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON E MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (NOTA AIFA 48)

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

- DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (**OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE**)
 - ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori) per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione (le attuali Linee Guida raccomandano una durata di 14 giorni³⁻⁵; in seguito all'eradicazione, è necessario il mantenimento della terapia antisecretoria SOLO in caso di concomitante trattamento cronico con FANS o antitrombotici¹⁴)
 - ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio) (è necessario un riscontro endoscopico)
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)
Il bruciore retrosternale e/o il rigurgito acido, prevalentemente dopo il pasto, con frequenza tale da indurre una riduzione della qualità della vita - almeno 2/3 episodi/settimana per tre settimane consecutive - vengono considerati sintomi altamente specifici e pertanto sufficienti per la diagnosi. Per la diagnosi di reflusso gastro - esofageo non è necessaria la gastroscopia.
- DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, **DA RIVALUTARE DOPO UN ANNO**
 - sindrome di Zollinger-Ellison
 - ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa recidivante (sintomi con frequenza > 2 episodi all'anno)
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite* (sintomi con frequenza > 3 episodi all'anno)⁶⁻¹¹
 - recidivante, severa (gradi C e D di Los Angeles) o complicata (Esofago di Barrett e stenosi peptica)

ESOMEPRAZOLO
20mg/die o 40mg/die

LANSOPRAZOLO
15mg/die o 30mg/die

OMEPRAZOLO
10mg/die o 20mg/die

PANTOPRAZOLO
20mg/die o 40mg/die

RABEPRAZOLO
10mg/die o 20mg/die

SCENARI CLINICI IN CUI I PPI SONO POTENZIALMENTE APPROPRIATI MA NON RIMBORSATI DAL SSN

DISPEPSIA

Per il controllo dei sintomi della **dispepsia non ancora indagata** è indicato il trattamento empirico con PPI **per 4 settimane** a dose piena* ¹⁷

Per il controllo dei **sintomi** della **dispepsia funzionale che NON risponde a**

- rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e counseling del paziente
- approcci rivolti a migliorare lo stato emotivo del paziente
- altri trattamenti empirici tradizionali (procinetici, antiacidi)

sono indicati i PPI **alla più bassa dose efficace**** o gli anti H2 **per 4 settimane.** ^{17, 18}

Per i **modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici**, le note AIFA 1 e 48 non includono la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione degli antisecretori a carico SSN

*Esomeprazolo 20 mg/die
Lansoprazolo 30 mg/die
Omeprazolo 20 mg/die
Pantoprazolo 40 mg/die
Rabeprazolo 20 mg/die

** Lansoprazolo 15 mg/die
Omeprazolo 10 mg/die
Pantoprazolo 20 mg/die
Rabeprazolo 10 mg/die

TRATTAMENTO OLTRE LE 4-6 SETTIMANE NELLE CONDIZIONI PREVISTE DALLA NOTA 48

Ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio). Le attuali linee guida raccomandano durate **dalle 6 alle 8 settimane**¹²

Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio). Le attuali linee guida raccomandano durate **dalle 4 alle 8 settimane**, la WGO **fino a 12** ⁶⁻¹¹

ULCERA EMORRAGICA IN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CRONICO CON COX-2

Nei pazienti con **ulcera emorragica da FANS che necessitano di ricominciare il trattamento con FANS**, le linee guida raccomandano in alternativa un inibitore selettivo COX-2 alla più bassa dose efficace, in associazione ad un PPI. ^{13, 14}

PROFILASSI ULCERA DA STRESS IN SETTING DI CURA INTENSIVA

Le linee guida NICE¹⁶ raccomandano la terapia antiacida, in particolare le forme farmaceutiche orali, per la prevenzione primaria del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti acuti ricoverati in setting di cura intensivi. Le stesse linee guida raccomandano inoltre di **rivalutare la necessità di prosecuzione** della terapia antiacida in questo setting **in caso di miglioramento delle condizioni cliniche, in fase di dimissione** (vedere *Algoritmo di rivalutazione delle terapie*). Una revisione sistematica Cochrane¹⁹ conclude una maggiore efficacia dei PPI rispetto ad altre classi in questo setting.

TERAPIA "AL BISOGNO"

L'utilizzo al bisogno di PPI non determina un'inibizione della pompa protonica adeguata e tale da determinare una risposta clinica soddisfacente e rilevante²⁶ pertanto si raccomanda di trattare singoli episodi settimanali di bruciore/acidità con antiacidi.

Si raccomanda una terapia "al bisogno" solo nella fase di de-prescrizione (vedere *Algoritmo di rivalutazione delle terapie*).

DOPPIA ANTI- AGGREGAZIONE

Le LLGG ESC raccomandano i PPI nei pazienti in duplice terapia antiaggregante.²⁰

SCENARI CLINICI PARTICOLARI O PER CUI SI RACCOMANDA UNA VALUTAZIONE SPECIALISTICA

ESOFAGITE EOSINOFILA

In presenza di

- **sintomi cronici da disfunzione esofagea** (ostruzione da bolo alimentare con disfagia persistente, rifiuto del cibo, dolore addominale, dolore al petto, rigurgito, bruciore di stomaco, odinofagia);
- **storia di comorbidità atopiche;**
- **storia di perforazione esofagea o dolore severo dopo dilatazione di una stenosi;**

c'è il sospetto di esofagite eosinofila, per la cui conferma diagnostica si raccomanda una valutazione gastroenterologica.²¹

Insieme alla dieta e ai glucocorticoidi topici, i PPI rientrano tra le alternative di prima linea, quando c'è il sospetto che il reflusso gastroesofageo possa avere un ruolo nella manifestazione dei sintomi. La risposta clinica al PPI deve essere valutata dopo 8 settimane.²²

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- Le LLGG raccomandano l'utilizzo dei PPI nei pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica, sulla base di evidenze giudicate di bassa qualità che ne suggeriscono un possibile ruolo nella prevenzione della progressione della patologia.^{23, 24}

ESOFAGO DI BARRETT documentato istologicamente

- I pazienti con esofago di Barrett dovrebbero ricevere dosi personalizzate di PPI in modo da ottenere un controllo del reflusso e dell'esofagite. Si ritiene appropriato richiedere una valutazione gastroenterologica con presa in carico del paziente.

MUCOSECTOMIA/DISSEZIONE SOTTOMUCOSA GASTRICA

- I PPI vengono impiegati anche nel trattamento delle ulcere da dissezione della sottomucosa gastrica. Dati derivanti da studi osservazionali suggeriscono che la durata ottimale per favorire la guarigione completa dell'ulcera è di 8 settimane.²⁵

SCENARI CLINICI IN CUI I PPI NON SONO APPROPRIATI E NON SONO RIMBORSATI DAL SSN

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON CORTICOSTEROIDI E ANTICOAGULANTI ORALI

- **Non esistono evidenze sufficienti** per raccomandare l'uso di H2 bloccanti, PPI o misoprostolo per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi²⁷ o da anticoagulanti orali²⁸, se non in associazione con FANS.
- La comparsa di dispepsia in trattamento con steroidi può suggerire l'uso empirico dei PPI, con le raccomandazioni di impiego già descritte per la dispepsia, ma non in prevenzione primaria.

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON EPARINE

- La somministrazione profilattica di eparine a basso peso molecolare è molto diffusa nelle situazioni a rischio trombotico (traumi maggiori, immobilizzazione protratta post operatoria). Il rischio di emorragie gravi è sostanzialmente molto basso.
- **L'uso di antisecretivi in associazione a eparine non è supportato da studi clinici che ne documentino l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali.**
- L'uso routinario di farmaci antisecretivi in pazienti che fanno uso di eparine non è raccomandato.
- Il loro uso può essere giustificato in pazienti con particolari condizioni di rischio (es. pregeresti sanguinanti digestivi) o che fanno un uso concomitante di FANS e corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica.

PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI

- La somministrazione di bifosfonati orali è stata posta in relazione all'induzione di reflusso, esofagite ed ulcere.
- L'incidenza di questi eventi avversi è molto bassa se viene rispettata la modalità di somministrazione.
- La somministrazione di PPI è spesso effettuata a scopo preventivo in pazienti trattati con bifosfonati, ma **non esistono documentazioni di una loro efficacia in queste condizioni.** L'innalzamento del pH gastrico indotto dai PPI inoltre, potrebbe **interferire sfavorevolmente con l'assorbimento dei bifosfonati** che sono molecole acide da assumere a stomaco rigorosamente vuoto lontane dalla assunzione di antiacidi.

PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA

- L'ipertensione portale conseguente a condizioni di cirrosi epatica avanzata è causa di gastropatia congestizia e di varici esofagee; questo riscontro porta a frequentemente all'impiego di PPI nonostante non siano disponibili adeguate prove di efficacia se non nella profilassi del risanguinamento dopo legatura o sclerosi delle varici esofagee.²⁹
- Le LLGG non raccomandano l'uso routinario dei PPI nella gestione post endoscopica del sanguinamento delle varici esofagee e, se iniziato prima dell'endoscopia, il trattamento con PPI andrebbe interrotto subito dopo la procedura.³²
- Si ricorda inoltre che l'utilizzo dei PPI nei pazienti cirrotici è stato associato ad un incremento del rischio di infezioni batteriche, in particolare peritonite batterica spontanea e infezioni causate da batteri multi resistenti.³²
- L'impiego di antisecretori in pazienti affetti da cirrosi epatica è quindi consigliato nelle **situazioni più gravi** o in caso di comparsa di sintomi riferibili a specifici problemi clinici (es. sanguinanti o dispepsia).

PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIE ANTITUMORALI

- Il riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie contenenti 5 fluorouracile³⁰ porta al frequente impiego di antisecretori. Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per PPI e H2 antagonisti,³¹ non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti.
- La somministrazione di antisecretori a scopo preventivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale dovrebbe essere **valutata caso per caso** in considerazione del rapporto benefici/rischi in particolare per la frequente associazione con terapie potenzialmente gastrolesive (FANS o corticosteroidi).

BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection – Benefits versus risks (2009)
2. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications (Am J Gastroenterol. 2009 Mar)
3. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults (2016)
4. World Gastroenterology Organisation (WGO): Practice guideline on Helicobacter pylori in developing countries (2010, updated 2021)
5. Helicobacter pylori management in ASEAN – The Bangkok consensus report (2017)
6. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease (Am J Gastroenterol. 2022 Jan)
7. World Gastroenterology Organisation (WGO): Global guidelines on GERD – Global perspective on gastroesophageal reflux disease (2017)
8. Choosing Wisely Canada: Don't maintain long term Proton Pump Inhibitor (PPI) therapy for gastrointestinal symptoms without an attempt to stop/reduce PPI at least once per year in most patients (2019)
9. Canadian Association of Gastroenterology (CAG): Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults, update (2004)
10. European Association of Endoscopic Surgery (EAES): Recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease (2014)
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Clinical guideline on gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults – Investigation and management (2014, updated 2019)
12. World Society of Emergency Surgery (WSES): Guidelines on perforated and bleeding peptic ulcers (2020)
13. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (2010)
14. ACG: Practice guidelines for the management of patients with ulcer bleeding (2012)
15. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): Guideline for the diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (2015)
16. NICE: Clinical guideline on acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s – Management (2012, updated 2016)
17. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management 2019
18. British Society of Gastroenterology (BSG): Guidelines on the management of functional dyspepsia (2022)
19. Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2. Accessed 05 October 2022.
20. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS
21. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE). Uptodate Sep 2022
22. Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE). Uptodate Sep 2022
23. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review Gastroenterology 2022;-:1–9
24. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline
25. Proton Pump Inhibitor Therapy before and after Endoscopic Submucosal Dissection: A Review Mitsushige Sugimoto et al Diagn Ther Endosc. 2012
26. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate October 2022
27. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Res. 2001;3(2):98-101.
28. Chan TY. Adverse Interactions Between Warfarin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Mechanisms, Clinical Significance, and Avoidance. Annals of Pharmacotherapy. 1995;29(12):1274-1283.
29. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. Hepatology. 2005 Mar;41(3):588-94.
30. Douglas E Peterson, Anna Cariello, Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy, Seminars in Oncology, Volume 31, Supplement 8, 2004, Pages 35-44, ISSN 0093-775
31. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Panzini I, Abbasciano V. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(3):463-7.
32. Gralnek Ian M et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy 2022