

*CORSO DI FORMAZIONE SU:*

***“APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NEL CONTESTO  
REGIONALE E NAZIONALE – NOTE AIFA”***

*“Sala Catuogno” Ordine dei Medici Catanzaro*

**Prescrizione in regime SSN**

**Il punto di vista del Medico di Medicina Generale:**

**Focus note AIFA 13, 94, 1, 48**

***Dr. Antonio Guerra***

***Presidente Provinciale SIMG-Catanzaro***



note

decreti

appropriatezza

AIUTOOO !!

VINEGARS

# Elementi condizionanti l'efficienza di un intervento



**Efficienza delle strategie**



# **Le Note cambiano, Il Rischio resta**



**La nota 13 (... e 94...) ed il  
Rischio Cardiovascolare**

## **Le domande cui vogliamo rispondere sono le seguenti**

- Per quali pazienti devo pensare a prescrivere una statina e quale statina viene rimborsata dal SSN
- Per quali pazienti è utile la prescrizione di fibrati e quando questi sono rimborsati dal SSN
- Per quali pazienti si possono utilizzare gli omega-3-PUFA in regime di rimborsabilità SSN

## Le domande cui vogliamo rispondere sono le seguenti

- Per quali pazienti devo pensare a prescrivere una statina e quale statina viene rimborsata dal SSN
- Per quali pazienti è utile la prescrizione di fibrati e quando questi sono rimborsati dal SSN
- Per quali pazienti si possono utilizzare gli omega-3-PUFA in regime di rimborsabilità SSN

# COLESTEROLO: come intervenire ?

- Il **CALCOLO** del rischio CV secondo le carte va effettuato **SOLO** per i pazienti senza evidenza di malattia, quindi in **PREVENZIONE PRIMARIA**
- Pazienti a rischio **molto elevato**: LDL < 70 mg/dl o riduzione  $\geq$  50% rispetto al valore iniziale;
- Pazienti a rischio **elevato**: LDL < 100 mg/dl;
- Pazienti a rischio **moderato**: LDL < 115 mg/dl;
- Pazienti a rischio **medio**: LDL < 130 mg/dl;
- I pazienti in **prevenzione SECONDARIA** dovrebbero mantenere livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dl;
- Nei pazienti a basso rischio la valutazione dei livelli di colesterolo andrebbe fatta ogni 5 aa

# COLESTEROLO: come valutare il livello di rischio

**LINEE GUIDA ESC 2012:** Raccomandazione all'uso delle tabelle SCORE per valutare il rischio in PREVENZIONE PRIMARIA; CIOE' LA

Probabilità di sviluppare a 10 anni un evento CV (IMA, ictus, aneurisma aortico o altro evento cardiovascolare fatale).

## DA UTILIZZARE QUANDO?

- Presenza di uno o più fattori di rischio;
- Familiarità per malattie CV o per FDR maggiori (diabete, dislipidemia).
- Sintomi suggestivi di malattia CV
- Richiesta esplicita del paziente

**INDICATE PER :** uomini di età > 40 aa e  
donne di età > 50 aa o in post menopausa



# SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

ITEMS SCORE:

SESSO

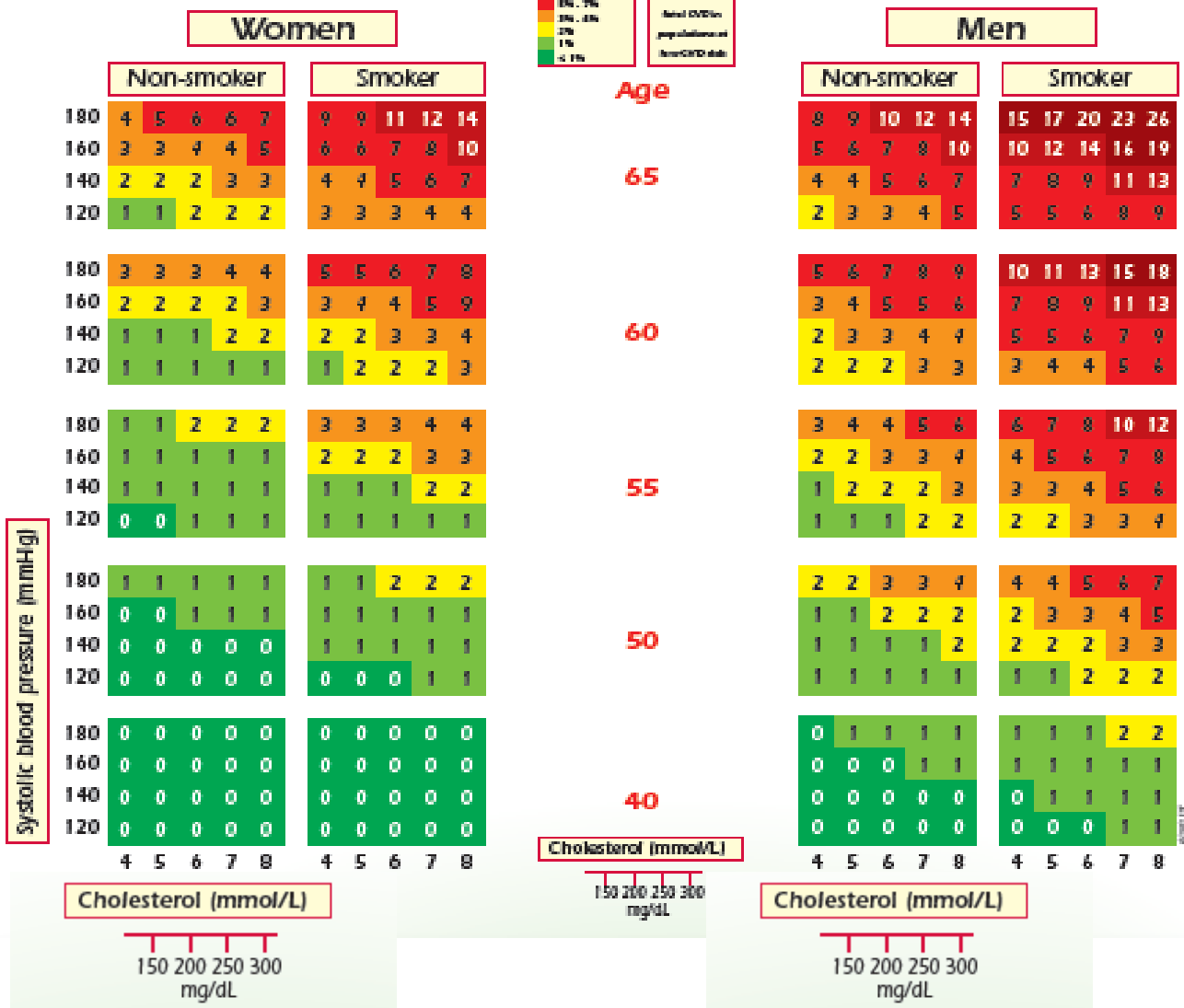
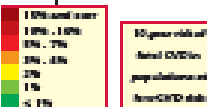
ETÀ

PAS

COLESTEROLO TOT.

FUMO

## SCORE



# ALCUNI LIMITI DELLO SCORE PROJECT

- Si focalizza prevalentemente su pazienti di età media o medio-avanzata;
- I pazienti al di sotto dei 30 anni o sopra i 70 anni non sono considerati (nonostante la presenza di evidenze crescenti dell' influenza dei FDR che agiscono già in età precoce)
- Studi clinici hanno evidenziato beneficio della prevenzione primaria anche nei più anziani



La nuova nota 13 estende la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria fino agli 80 anni (studio PROSPER); ovviamente questo non vale per la prevenzione secondaria

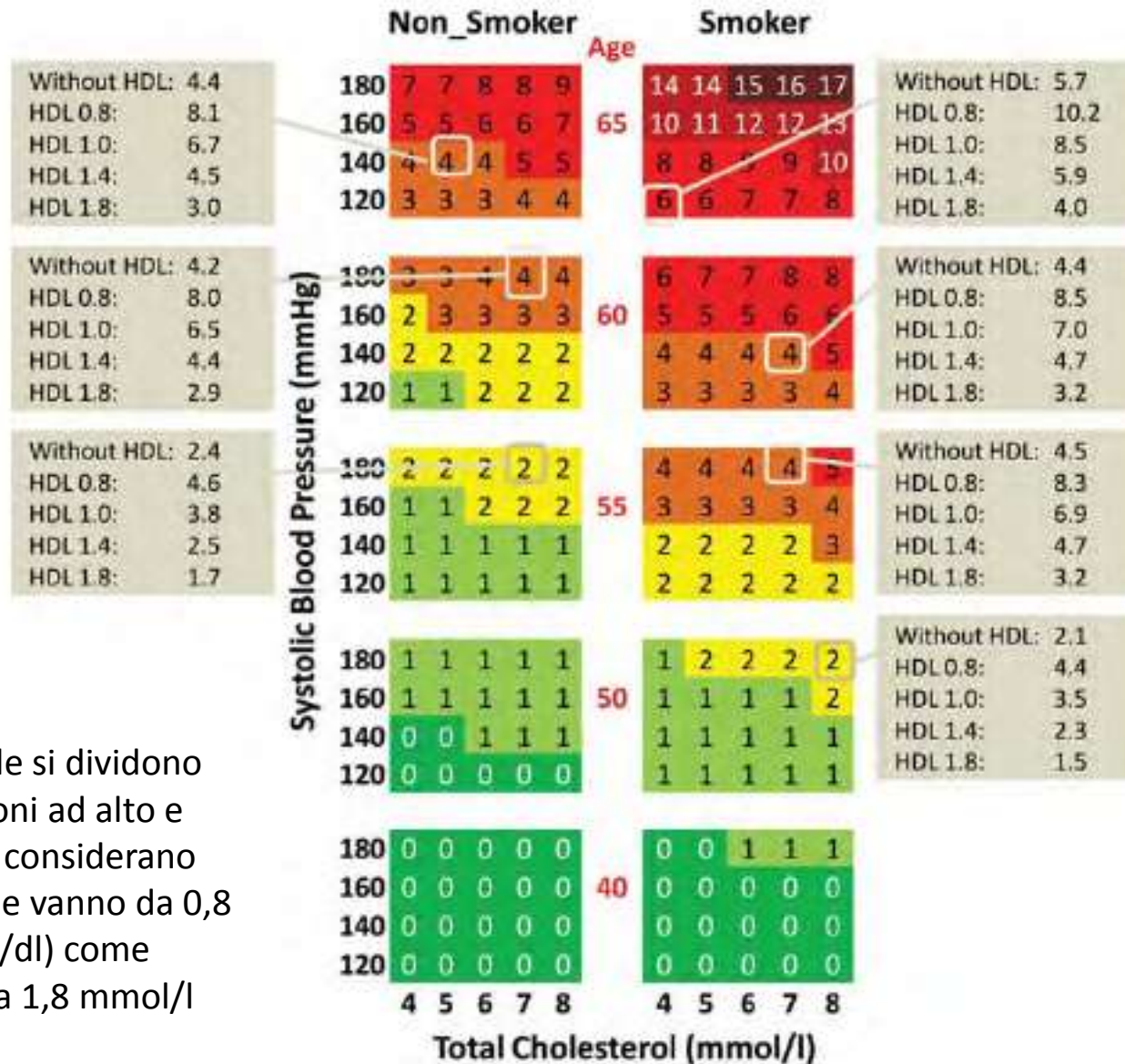
**European Guidelines on cardiovascular disease prevention  
in clinical practice (version 2012)**

# **ALCUNI LIMITI DELLO SCORE PROJECT**

**(Il rischio indicato può essere più alto)**

- **Soggetti sedentari e obesi (specie obesità centrale)**
- **Forte familiarità per CVD precoci**
- **HDL basso o TG alti, (e altri fattori come fibrinogeno, apoB, Lp(a) e forse anche hsPCR)**
- **Asintomatici con danno d'organo anche preclinico (placche US)**
- **Malattia renale moderata/severa (GFR < 60)**

# Valutazione SCORE considerando i livelli di HDL: il rischio cambia rispetto al risultato ottenuto senza tenerne conto (valore cerchiato)



Le nuove tabelle si dividono sempre in regioni ad alto e basso rischio e considerano livelli di HDL che vanno da 0,8 mmol/l (32 mg/dl) come nell' esempio, a 1,8 mmol/l (72 mg/dl).

File Modifica Visualizza Cronologia Segnalibri Strumenti Aiuto

heart score - Cerca con Google

https://www.google.it/#q=heart+score Amazon.it

Più visitati m Come iniziare Ultime notizie

Google heart score Accedi

Web Immagini Video Shopping Maps Altro Strumenti di ricerca

Circa 176.000.000 risultati (0,48 secondi)

**HeartScore**  
[www.heartscore.org/](http://www.heartscore.org/) Traduci questa pagina  
"HeartScore Estonia is a convenient and useful tool for cardiologists and other physicians wishing to assess cardiovascular risk, plan and evaluate tailored risk ...  
Download HeartScore - Online versions - Links - Frequently Asked Questions

**HEART Score**  
[www.heartscore.nl/score/](http://www.heartscore.nl/score/) Traduci questa pagina  
History, Highly suspicious, 2. Moderately suspicious, 1. Slightly suspicious, 0. ECG, Significant ST-depression, 2. Non specific repolarisation disturbance, 1.

**SCORE Risk Charts - European Society of Cardiology**  
[www.escardio.org/.../SCORE-Risk-Charts.aspx](http://www.escardio.org/.../SCORE-Risk-Charts.aspx) Traduci questa pagina  
Access HeartScore the interactive tool based on the SCORE Risk Charts. Contact us for ... For more information please contact your National Cardiac Society.

**HEART Score** for Major Cardiac Events | MDCalc



Your results

Risk model Europe Low

Examination date sabato 14 giugno 2014

Patient name mario rossi

Date of birth 1 1954 (Month/Year)

Sex Male

Full Score | BMI Score

Systolic blood pressure 152 mmHg

Cholesterol 253 mg/dl

HDL Cholesterol 29

Smoker Yes

Doctor's comments  
(Included in patient print out)

Calculate Risk

Notes

Patient Advice CVD Prevention Guidelines

[Actual Total CVD Risk Level](#) | [What makes up your risk](#) | [Personalized health advice](#)

Your results

Examination date 14 giugno 2014

Patient name Unknown

Age 60 (1/1954)

Sex Male

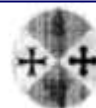
**Risk factors**    **Your results**    **What you should aim for:**

Height	175 cm	
Weight	92 kg	
Body mass index (weight)	30	20-25
Smoker	Yes	No
Your total CVD risk*	8%	4%



(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

DCA n. 66 del 25 Giugno 2015



SCHEDA PAZIENTE PRESCRIZIONE FARMACI  
IPOCOLESTEROLEMIZZANTI ED IPOTRIGLICERIDIMIZZANTI  
REGOLAMENTATI DALLE NOTE AIFA n. 13 e n. 94

STRUTTURA ..... U.O./Amb. .... Medico Prescrittore .....

PAZIENTE ..... C.F.T.S. ....

Residente a ..... Via. ....

Medico Medicina Generale del paziente .....

**N.B.:** Il Prescrittore deve indicare la situazione clinica ed il principio attivo prescritto, tra quelli indicati nello schema sotto riportato.

**NOTA 13:** rimborsabilità di farmaci ipolipemizzanti per le indicazioni riportate nelle seguenti tabelle

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi*, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo della nota AIFA			
Categoria Di Rischio	Target terap.	Trattam. di I Livello	Trattam. di II Livello
<input type="checkbox"/> score 2-3%	LDL<130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> pravastatina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina *
<input type="checkbox"/> score 4-5%	LDL<115	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> pravastatina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina *	
<input type="checkbox"/> score >5% <10%	LDL<100	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> pravastatina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina *  Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	<input type="checkbox"/> rosuvastatina <input type="checkbox"/> ezetimibe + statine In associazione eteroparane o preconstituita*  L'uso della combinazione ezetimibe-pravastatina va limitato ai casi documentati in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza
<input type="checkbox"/> score >o uguale 10%	LDL<70	<input type="checkbox"/> atorvastatina * <input type="checkbox"/> pravastatina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> simvastatina**  rosuvastatina nei pazienti in cui è stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine  data di segnalazione reazione avversa alla rosuvastatina, inviata al responsabile Aziendale di farmacovigilanza	<input type="checkbox"/> ezetimibe + statine In associazione eteroparane o preconstituita*  L'uso della combinazione ezetimibe-simvastatina va limitato ai casi documentati in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nel M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)			<input type="checkbox"/> fibrati *
<b>Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo della nota AIFA</b>			

\* Nei pazienti con diabete correlato con le iperlipidemie e in presenza di ipertensione arteriosa è indicata atorvastatina a dosaggi elevati (40-80 mg).

\*\* Il dosaggio di pravastatina è il raddoppio per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine. In condizioni di rischio e gravità il dosaggio elevato ad alta potenza è indicato.

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

DCA n. 66 del 25 Giugno 2015

	Trattam. di I Liv.	Trattam. di II Livello	Trattam. di III livello
Ipercolesterolemia familiare monogenica (FH)	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> prava statina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina <input type="checkbox"/> rosuvastatina*	<input type="checkbox"/> ezetimibe + statine (in associazione eterotemporanea o precostruita)*  *l'uso della combinazione ezetimibe+simvastatina va limitato ai casi documentati in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
Iperlipidemia familiare combinata	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> prava statina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina*	- rosuvastatina - PUFA-N3 - ezetimibe + statine (in associazione eterotemporanea o precostruita)* *l'uso della combinazione ezetimibe+simvastatina va limitato ai casi documentati in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza	
Disbetalipoproteinemia	<input type="checkbox"/> simvastatina <input type="checkbox"/> prava statina <input type="checkbox"/> fluvastatina <input type="checkbox"/> lovastatina <input type="checkbox"/> atorvastatina* <input type="checkbox"/> fibrati	<input type="checkbox"/> rosuvastatina <input type="checkbox"/> ezetimibe + statine (in associazione eterotemporanea o precostruita)* *l'uso della combinazione ezetimibe+simvastatina va limitato ai casi documentati in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	<input type="checkbox"/> Fibrati <input type="checkbox"/> PUFA-N3	<input type="checkbox"/> Fibrati in associazione a PUFA-N3	

**Iperlipidemia in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave**

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Per livelli di Trigliceridi $\geq 500$ mg/dl	<input type="checkbox"/> PUFA-N3
Per livelli di LDL-C $\geq 130$ mg/dl	<input type="checkbox"/> simvastatina + ezetimibe (l scelta) <input type="checkbox"/> altre statine a minima escrezione renale (l scelta)

**Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri di cui al relativo paragrafo**

Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali, inibitori aromatasi	<input type="checkbox"/> Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). <input type="checkbox"/> Fibrati nel caso sia predominante l'iper TG. <input type="checkbox"/> Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.
---	--

**NOTA 94: rimborsabilità dei PUFA N-3 per le indicazioni sottostanti**

N3 PUFA (con contenuto di EPA+DHA esteri etilici 85% minimo pari a 850 mg/g)	<input type="checkbox"/> Ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE); <input type="checkbox"/> Sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE) nei precedenti 90 giorni.
	La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di: <input type="checkbox"/> 12 mesi nei pazienti con frazione di elezione alla dimissione ospedaliera >40%; <input type="checkbox"/> 18 mesi nei pazienti con frazione di elezione <40% alla dimissione ospedaliera.

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_ Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_

Durata del trattamento (max 12 mesi, esclusa nota 94) \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma leggibile del Medico (completo dell'indicazione dell'UO /Amb./ centro di appartenenza)

.....



**Precisazioni**

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. Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score ≥5% e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score ≥10%, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
Pazienti con rischio molto alto:  - score ≥10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**) ≠  rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)

(°)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

≠ Nei pazienti con SCA o rivascularizzati: atorvastatina a dosaggio ≥ 40 mg

\*\* Nei pazienti intolleranti alle statine è rimborsato, per raggiungere il target, l'uso di ezetimib in monoterapia

**Nei pazienti a rischio molto alto** il target cui portare e mantenere nel tempo il paziente è LDL<70 (o una riduzione di almeno il 50% rispetto al valore basale). Previsto già in prima linea, secondo i criteri indicati, l'utilizzo di rosuvastatina

- ❖ Rientrano nella **categoria a rischio molto alto** i pazienti con una delle seguenti caratteristiche:
- **risk score  $\geq 10\%$**
  - **malattia coronarica**
  - **stroke ischemico**
  - **arteriopatie periferiche**
  - **pregresso infarto**
  - **bypass aorto-coronarico**
  - **diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (es. microalbuminuria)**
  - **IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).**



**Precisazioni**

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.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq 5\%$  e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score  $\geq 10\%$ , i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
<b>CATEGORIE DI RISCHIO*</b>		<b>Trattamento di 1° livello</b>	<b>Trattamento di 2° livello</b>
<b>Pazienti con rischio alto:</b>  -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)  Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione LDL > 50%	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)

(\*)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

\*\* Nei pazienti intolleranti alle statine è rimborsato, per raggiungere il target, l'uso di ezetimib in monoterapia

**Nei pazienti a rischio alto** il target cui portare e mantenere nel tempo il paziente è LDL<100.

E' previsto già in prima linea, da subito, oltre alla modifica dello stile di vita, l'utilizzo di statine, se i livelli di LDL > 100

❖ Rientrano nella **categoria a rischio alto** i pazienti con una delle seguenti caratteristiche:

- **risk score > 5% e <10% (in prevenzione primaria)**
- **dislipidemie familiari, ipertensione severa**
- **diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo**
- **IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)**

**Precisazioni**

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.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq 5\%$  e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score  $\geq 10\%$ , i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Quale paziente (livello di rischio decrescente)	Quando possibile prescrivere SSN	Quale farmaco
<b>RISK SCORE 4%-5%</b>  <b>Rischio "moderato"</b>	Colesterolo LDL > 115 mg/dl  (obiettivo raccomandato < 115 mg/dl)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina

# Nota 13 – Sintesi

RISCHIO MEDIO → TARGET LDL <130 mg/dL

RISCHIO MODERATO → TARGET LDL <115 mg/dL

RISCHIO ALTO → TARGET LDL <100 mg/dL

RISCHIO MOLTO ALTO → TARGET LDL <70 mg/dL

Qualora non sia ottenibile un livello LDL <70, il target diventa 50% LDL di partenza



# Raggiungimento del target

«L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un **congruo** periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il **migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV**, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.»

# Raggiungimento del target

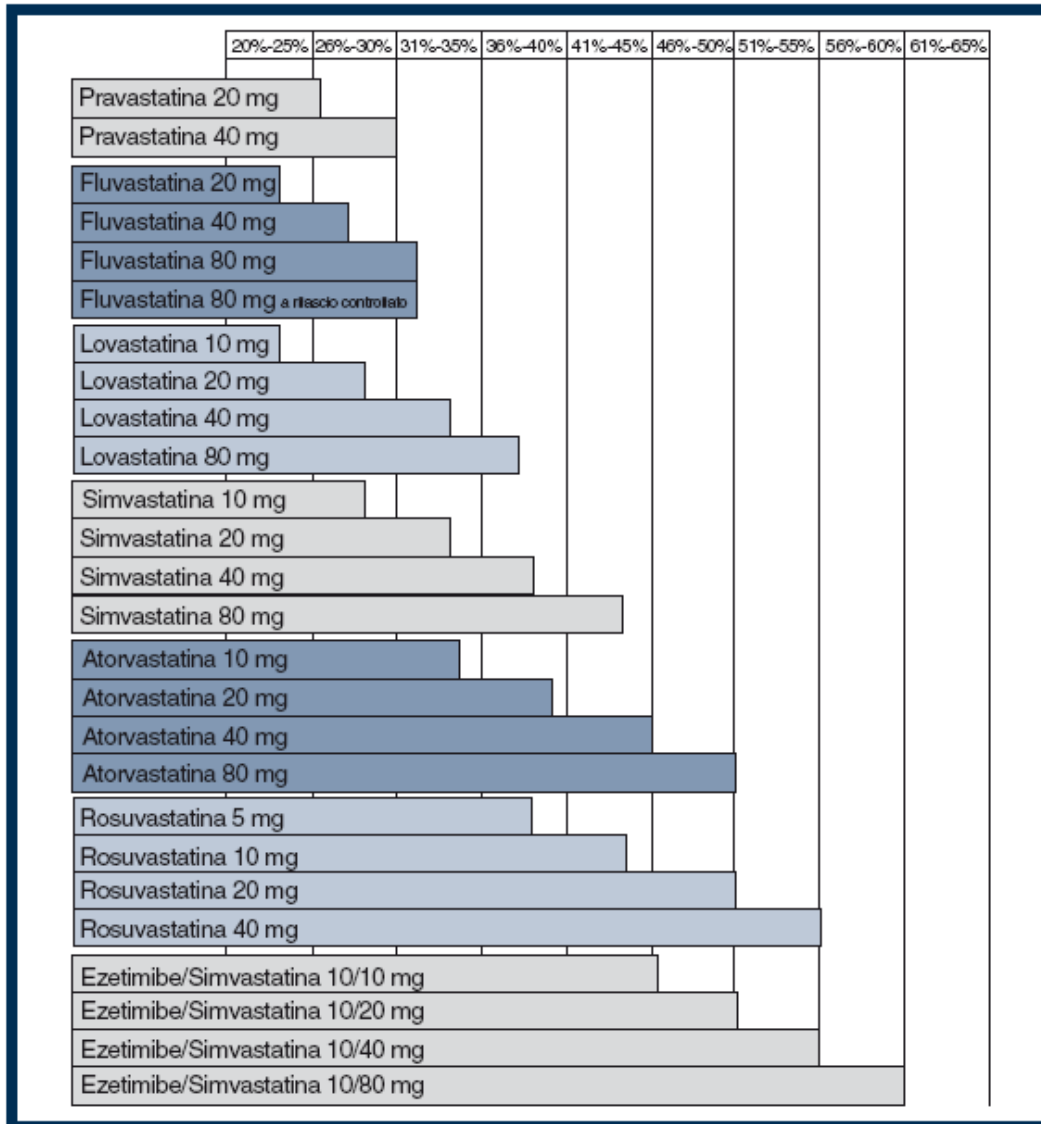
**Sono tutti a target  
(adeguato al livello di rischio)  
i nostri pazienti?**



# LDL cholesterol reductions (%) according to statin used and daily dose

<b>Statin</b>	<b>5 mg day</b>	<b>10 mg day</b>	<b>20 mg day</b>	<b>40 mg day</b>	<b>80 mg day</b>
<b>Fluvastatin</b>	- 10%	- 15%	- 21%	- 27%	- 33%
<b>Pravastatin</b>	- 15%	- 20%	- 24%	- 29%	- 33%
<b>Lovastatin</b>	-	- 21%	- 29%	- 37%	- 45%
<b>Simvastatin</b>	- 23%	- 27%	- 32%	- 37%	- 42%
<b>Atorvastatin</b>	- 31%	- 37%	- 43%	- 49%	- 55%
<b>Rosuvastatin</b>	- 38%	- 43%	- 48%	- 53%	-

# Efficacia comparata delle diverse Statine



Per ogni  
**raddoppio  
della dose**  
di una statina  
si può prevedere  
una ulteriore  
**diminuzione del  
colesterolo LDL  
pari al 6%**

**Ezetimib 10 mg**  
**diminuzione del  
colesterolo LDL  
pari al 15-16%**

# La nuova Nota 13

## Cosa non è cambiato

- ❖ Raggiungimento del target
- ❖ Mantenimento del target
- ❖ Nessun valore retroattivo

❖ Aderenza



Sostenibilità

- Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definibile come **“il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”**.
- Questo concetto si riferisce tanto alle prescrizioni farmacologiche, che alle indicazioni relative alla dieta ed allo stile di vita.

Sabate E, ed, Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva, WHO, 2003

- L'aderenza si misura su un periodo di tempo e si calcola in percentuale.
- E' riconosciuto un cut-off dell' 80%

# *Persistenza*

- È la **DURATA** complessiva della terapia, cioè “il tempo intercorso fra l’inizio e la discontinuazione della terapia”.
- Nell’ ambito della persistenza va introdotto il concetto di “**intervallo accettabile**”, vale a dire il numero di giorni consentiti tra la fine della copertura di prescrizione e quella successiva
- I metodi per la determinazione dell’intervallo accettabile dovrebbero essere fondati sulle proprietà farmacologiche della molecola e sulla situazione da trattare (per esempio, si può scegliere l’intervallo massimo accordabile ai pazienti nel restare privi di terapia senza che ciò comporti un esito negativo in termini di mancato effetto o riduzione dell’effetto su un outcome predefinito)
- È **variabile CONTINUA**: numero di giorni per i quali la terapia è disponibile

- ❑ Sia l'aderenza alla terapia che la persistenza nella stessa sono parametri fondamentali per tutti i trattamenti farmacologici, tuttavia la loro rilevanza in termini farmacoeconomici e di salute pubblica è tanto maggiore quanto più lunga è la terapia proposta e quanto minori sono i sintomi del disturbo da trattare, per cui il paziente non sente la necessità di assumere farmaci. Esemplicativi sono i dati relativi alle terapie antiipertensiva e ipolipemizzanti.
- ❑ I due aspetti possono essere disgiunti. Il paziente può essere persistente (prosegue la cura nel tempo), ma non-aderente (assume il farmaco in dosi inferiori al dovuto).

Indicatore	Descrizione dell'indicatore	2010	2011	2012	2013	2014
H-DB 1.1	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina	86,4	86,3	85,8	83,8	
H-DB 1.2	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a giugno 2013)	70,9	69,3	67,0	65,4	
H-DB 1.3	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento	55,4	55,7	55,6	54,7	
H-DB 1.4	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento	4,7	4,9	5,7	5,8	
H-DB 1.5	Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi	5	76,0	78,9	85,0	
H-DB 1.6	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non passano all'associazione fissa	100,0	98,0	95,8	98,0	
H-DB 2.1	Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine	54,4	54,4	51,3	49,5	54,9
H-DB 2.2	Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	78,3	76,8	76,3	75,9	77,1
H-DB 2.3	Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine di 1° livello	43,9	42,7	42,0	39,4	39,6
H-DB 2.4	Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine di 2° livello	58,3	60,7	62,0	64,1	64,4
H-DB 2.5	Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento	39,1	41,4	43,0	43,9	43,1
H-DB 2.6	Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento	8,5	8,5	8,1	7,3	
H-DB 3.1	Percentuale di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento	65,1	64,4	63,3	62,6	
H-DB 4.1	Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS	56,6	57,7	57,3	57,2	



## La nuova Nota 13

### Cosa non è cambiato

- ❖ Raggiungimento del target
- ❖ Mantenimento del target
- ❖ Nessun valore retroattivo



## Retroattività e Nota 13

### **Le note AIFA non hanno valore retroattivo**

(come indicato nel documento AIFA “*Le note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci - aggiornate al: 29-08-2012*”) **e quindi non incidono sui trattamenti iniziati precedentemente** e fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica.

Il termine successivo controllo è da intendersi come “in caso di bisogno di cambiare l’attuale trattamento a seguito di un controllo da parte del clinico”.

## **Le domande cui vogliamo rispondere sono le seguenti**

- Per quali pazienti devo pensare a prescrivere una statina e quale statina viene rimborsata dal SSN
- Per quali pazienti è utile la prescrizione di fibrati e quando questi sono rimborsati dal SSN
- Per quali pazienti si possono utilizzare gli omega-3-PUFA in regime di rimborsabilità SSN

# Uso dei fibrati in nota 13

## 1. Pazienti **GIA'** in trattamento con **STATINE**

- a. HDL basso ( < 40 M; < 50 F)
- b. e/o trigliceridi elevati (>200)

usare **fenofibrato** per la maggiore sicurezza  
non usare **gemfibrozil** per rischio miopatie

## 2. Disbetalipoproteinemie

per Trigliceridi elevati, di solito assieme alle statine

## 3. Forme familiari

- a. iperchilomicronemie (TG > 1000 – deficit LPL)
- b. gravi ipertrigliceridemie (TG > 200-600 – autos. dominante)

## 4) Iperlipidemie da **farmaci** non corrette dalla sola dieta ( antiretrovirali, immunosoppressori, inibitori della aromatasi)

uso di fibrati se predomina l'iperTG;  
attenti a statine (per interferenza col trattamento antiretrovirale)

## **Le domande cui vogliamo rispondere sono le seguenti**

- Per quali pazienti devo pensare a prescrivere una statina e quale statina viene rimborsata dal SSN
- Per quali pazienti è utile la prescrizione di fibrati e quando questi sono rimborsati dal SSN
- **Per quali pazienti si possono utilizzare gli omega-3-PUFA in regime di rimborsabilità SSN**

# Uso degli Omega 3 - PUFA in nota 13

Gli Omega 3-PUFA vengono rimborsati dal SSN in tre soli casi,

- 1) Iperlipemia familiare combinata **già** in terapia con statine nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi
- 2) Forme familiari con trigliceridi molto elevati: iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie
- 3) Pazienti con insufficienza renale moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl

IRC: se LDL > 130: prima scelta      Simva+EZE  
seconda scelta      altre statine  
a minima  
escrezione  
renale

# Nota 94

Gazzetta Ufficiale n. 285 -5/12/2013

- soggetti in ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST;
- soggetti con sofferta sindrome coronarica acuta, con o senza innalzamento del tratto ST, nei precedenti 90 giorni.

Per la prescrizione, in entrambi i tipi di sindrome, necessario anche il riscontro di alterazioni di biomarcatori di danno miocardico.

Per la sindrome con innalzamento del tratto ST, deve essere pure soddisfatto uno di questi due requisiti: sopraslivellamento di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue, o BBS di recente (< 24 ore) insorgenza.

La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di:

12 mesi nei pazienti che alla dimissione ospedaliera presentano FE > 40%;

18 mesi nei pazienti che alla dimissione ospedaliera presentano FE < 40%

## Resine sequestranti gli acidi biliari

Le resine vengono rimborsate dal SSN in due soli casi, entrambi nell'ambito delle dislipidemie familiari

- 1) Ipercolestoremia familiare, nel caso le statine più ezetimibe non siano sufficienti
- 2) Disbetalipoproteinemia, nel caso statine, più ezetimibe (e fibrati) non siano sufficienti

e ... l' ezetimib?

## NOTA 13: approfondimenti e basi teoriche della nota

- Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%.



- E' stato eliminato il concetto del trattamenti di terzo livello per ezetimibe
- Sono stati riconosciuti, i risultati conseguiti con simva/eze nello studio SHARP, indicando simvastatina +ezetimibe come farmaco di prima scelta nei pazienti con insufficienza renale cronica (GFR compreso tra 15 e 60 ed LDL > 130 mg/dl)

# Rischio cardiovascolare molto alto

Rischio cardiovascolare globale assoluto molto alto



Target lipidico: colesterolo-LDL < 70 mg/dl (o riduzione di colesterolo-LDL  $\geq$  50%):  
necessaria statina ad alta intensità, cioè a dosi elevate e potente



# Diabete

Diabete senza danno d'organo  
e senza altri fattori di rischio  
cardiovascolare (fumo, ipertensione)

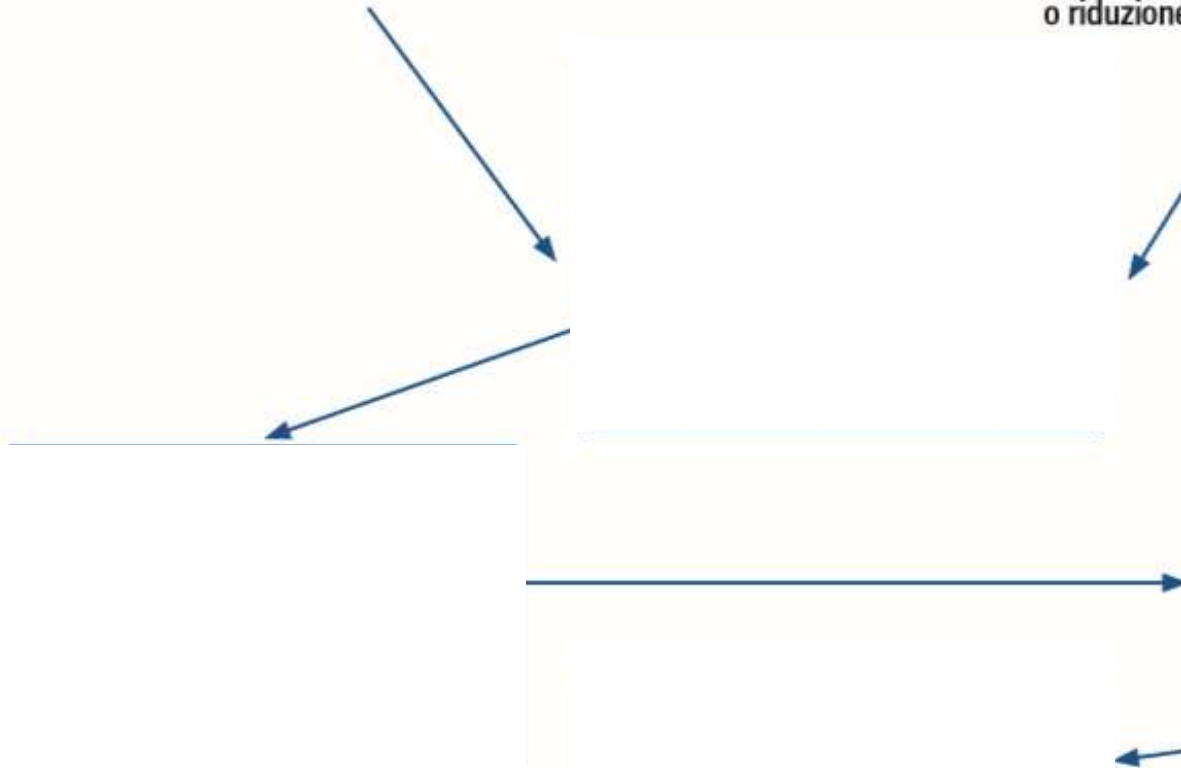
Rischio cardiovascolare  
globale elevato

Target lipidico:  
colesterolo-LDL < 100 mg/dl

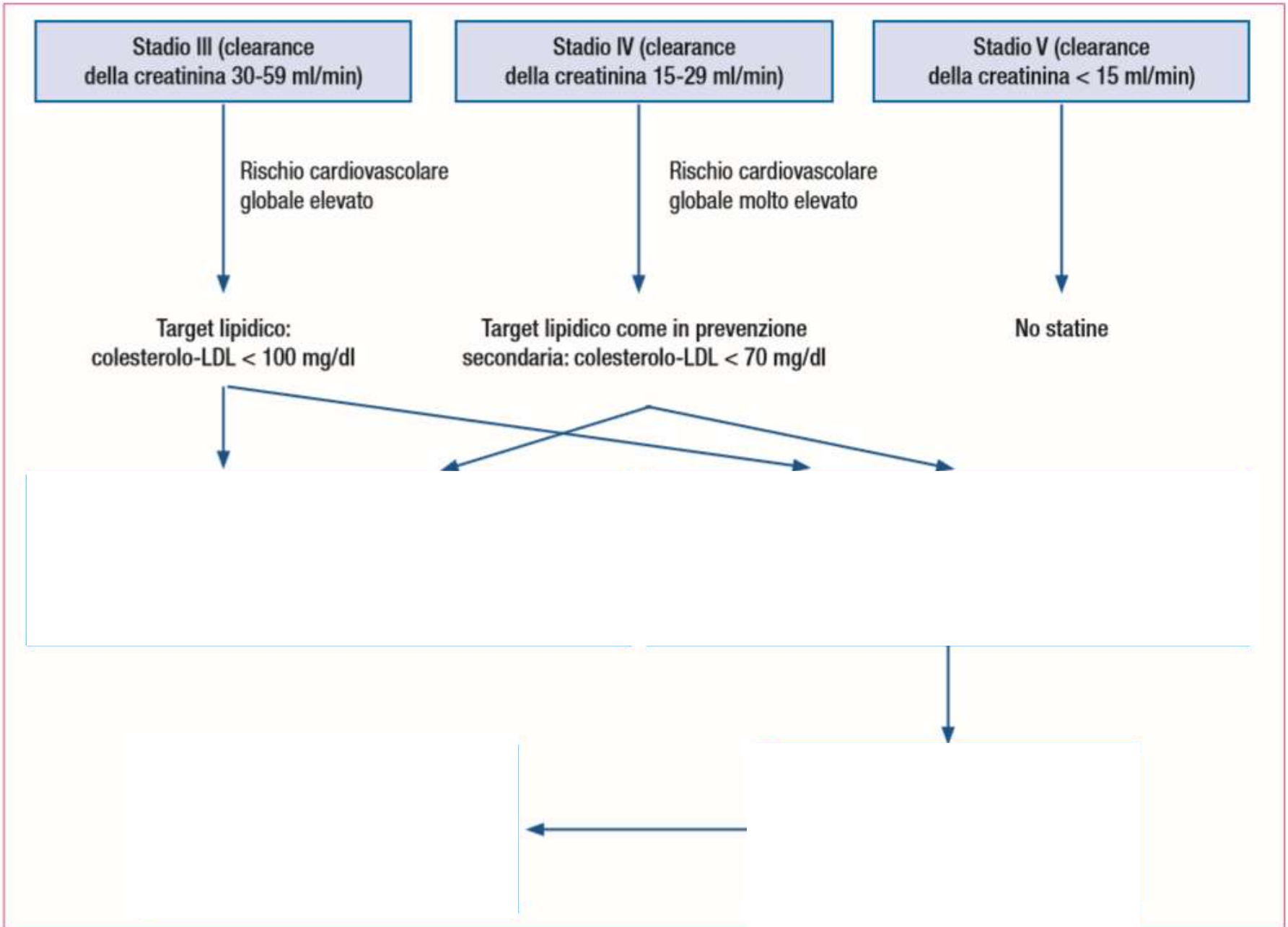
Diabete con danno d'organo (microalbuminuria,  
aterosclerosi asintomatica) e/o con altri fattori  
di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione)

Rischio cardiovascolare  
globale molto elevato

Target lipidico come in prevenzione secondaria:  
colesterolo-LDL < 70 mg/dl  
o riduzione di colesterolo-LDL  $\geq$  50%



# Insufficienza renale



# Forme secondarie

Marcato aumento dei livelli di colesterolo-LDL e/o dei trigliceridi e/o marcata riduzione di colesterolo-HDL (dopo dieta appropriata)



Indagare su eventuale presenza di dislipidemia secondaria ad altre condizioni o a farmaci

- se ipercolesterolemia: ipotiroidismo, epatopatie ostruttive, farmaci: progestinici, ciclosporina, tiazidici; porfiria acuta intermittente, sindrome nefrosica
- se ipertrigliceridemia: alcool, diabete mellito, epatite acuta, farmaci: estrogeni, isotretinoina, beta-bloccanti, glucocorticoidi, resine chelanti gli acidobiliari, tiazidi; gammopatie monoclonali: mieloma multiplo, linfomi; glicogenosi, gravidanza, insufficienza renale cronica interventi di bypass ileale, lipodistrofia, lupus eritematoso sistemico, obesità
- se basso colesterolo-HDL: farmaci: beta-bloccanti, steroidi anabolizzanti; fumo di tabacco, malnutrizione, obesità

Si

Trattamento delle condizioni specifiche

No

Dislipidemia familiare probabile o certa



# Forme familiari

Iperlipidemia familiare combinata (prevalenza 1-2%): colesterolo-LDL  $\geq 160$  mg/dl e/o trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl, e/o bassi valori di colesterolo-HDL ( $< 40$  mg/dl nell'uomo e  $< 50$  mg/dl nella donna)

Elevato rischio cardiovascolare globale: target lipidico colesterolo-LDL  $< 100$  mg/dl, trigliceridi  $< 150$  mg/dl, colesterolo-HDL  $> 40$  (uomo) e  $50$  (donna) mg/dl

**Nota 13 AIFA:**  
Atorvastatina  
Simvastatina  
Fluvastatina  
Lovastatina  
Pravastatina

Rosuvastatina (come seconda scelta)  
**Statina + ezetimibe**  
(per non raggiungimento del target terapeutico con la dose massima di statina)  
PUFA N3 o fenofibrato  
(se Ipertrigliceridemia)

Ipercolesterolemia familiare eterozigote: (0,3%)  
colesterolo-LDL  $\geq 190$  mg/dl con colesterolo-HDL e trigliceridi sempre nella norma dopo 3 mesi di dieta appropriata

Elevato rischio cardiovascolare globale: target lipidico colesterolo-LDL  $< 100$  mg/dl

**Nota 13 AIFA:**  
Atorvastatina  
Rosuvastatina  
(anche come prima scelta)  
Simvastatina  
(Fluvastatina  
Lovastatina  
Pravastatina)

Ezetimibe 10 mg/die + statine  
(secondo livello)

Aggiunta di sequestranti gli acidi biliari, tipo colestiramina (terzo livello)

Altre severe dislipidemie:  
colesterolo totale  $> 500$  mg/dl e/o trigliceridi  $> 750$  mg/dl e/o di colesterolo-HDL  $< 25$  mg/dl

Invio a centro specialistico lipidologico

In tutti i casi è opportuna la ricerca di segni preclinici di aterosclerosi, di ischemia miocardica (eco-doppler dei tronchi sovraortici, elettrocardiogramma a riposo, elettrocardiogramma da sforzo con cicloergometro o tappeto rotante in tutti i maschi di età  $> 30$  anni e in tutte le femmine di età  $> 40$  anni, ecc.) e la determinazione del profilo lipidico nei parenti di primo grado

## ALLEGATO C

### Algoritmo per la diagnosi presuntiva di ipercolesterolemia familiare eterozigote

Storia familiare	Punteggio
Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
Presenza di livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile nella parentela di 1° grado di età adulta (Allegato E)	2
Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo superiori al 95° percentili (Allegato E)	2
Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia personale	
Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	
Xantoma	6
Arco corneale non senile	2
Risultati di laboratorio	
Colesterolo-LDL > 320 mg/dl	8
Colesterolo-LDL 250-319 mg/dl	5
Colesterolo-LDL 193-249 mg/dl	3
Colesterolo-LDL 155-192 mg/dl	1

### Valutazione finale

Punteggi  $\geq 4$  consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.





**NOTA 1-48**  
**APPROPRIATEZZA**  
**PRESCRITTIVA**  
**NELL' USO DEGLI IPP**



## **Studio trasversale in Medicina Generale Italia 2010 (Roma)- FIMMG**

**RISULTATI : Gastroprotettore prescritto a 593 (68.2%) utilizzatori di FANS.**

- La prescrizione o non prescrizione di gastroprotettore fu ritenuta **appropriata nel 34.4%** dei casi ed inappropriata nei casi restanti.
- Mancanza di prescrizione di un gastroprotettore nel 30.6%** dei pazienti, invece aventi diritto e necessità, la maggior parte dei quali era ultra-65enne ed aveva anche un fattore di rischio aggiuntivo.
- Prescrizione invece di **gastroprotettore nel 57.5%** dei pazienti di età <65 anni e **senza fattori di rischio.**
- Sottoutilizzo di gastroprotettori più alto nei pazienti che assumevano in contemporanea steroidi o anticoagulanti orali ed in quelli che avevano una storia pregressa di malattia peptica.
- La maggioranza dei pazienti ricevanti gastroprotezione venivano trattati con PPI (97.6%) e solo il 2.4% con H2 antagonisti, mentre nessuno con misoprostolo.
- Il dosaggio del PPI era standard (cioè dose piena= omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg) nel 66.3% dei casi, ridotto nel 38.7% e doppio nel 3.6%. **(gli studi sono condotti con dosi standard: quindi siamo in inappropriatazza di dosaggio, troppo basso...)**

- Da ricordare che la prescrizione di un trattamento a lungo termine con FANS è spesso consigliato dallo specialista (ortopedico, reumatologo, fisiatra,) e spesso è associata ad un consiglio inappropriato di un gastroprotettore.
- Questo genere di comportamento “difensivistico da parte dello specialista può spesso trarre in inganno il MMG, ultimo gestore delle cure e delle prescrizioni nel paziente cronico.
- Tuttavia, è consolidata riflessione che quando è evidenziata la presenza di una discrepanza nell’ appropriatezza prescrittiva tra specialista e MMG, questa dovrebbe indurre a considerare **programmi educazionali e di audit rivolti sia ai MMG che agli specialisti** al fine di migliorare la qualità delle cure mediche e la gestione del paziente cronico

# Nota 1

## Gastroprotettori

- **Misoprostolo**
- **Esomeprazolo**
- **Lansoprazolo**
- **Omeprazolo**
- **Pantoprazolo**
- **Misoprostolo + diclofenac\***

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

Alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- In trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purchè sussista una delle seguenti condizioni:

- Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- Concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici
- Età avanzata

\* La prescrizione dell'associazione misoprostolo/diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.

# In pratica

- **2 criteri maggiori (ne deve essere presente almeno 1, più un criterio minore)**
  1. Trattamento cronico con fans
  2. Terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
  
- **3 criteri minori (necessaria la presenza concomitante di almeno 1 criterio maggiore)**
  1. Pregresse emorragie digestive o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
  2. Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
  3. Età avanzata (> 65 anni per la Regione Calabria)

## BACKGROUND

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione).

**Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio .**

**L' uso concomitante di anticoagulanti e l'età avanzata** sono condizioni che rappresentano un maggior rischio di complicanze gravi del tratto gastro intestinale superiore , ma **non sono raccomandazioni tassative** per trattare ad esempio tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

**Gli IPP**, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo **non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB** (non ci sono dati a supporto che ciò consenta un beneficio...).

## Misoprostolo

- Efficace (-40% complicanze rispetto a placebo, NNT favorevole)
- Poco tollerabile (dispepsia, diarrea, dolori addominali)

## Eradicazione HP e sua importanza

- Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l' **eradicazione dell'infezione probabilmente si pone come strategia profilattica, più conveniente** della somministrazione di un inibitore di pompa.

## H2-inibitori

- A dosi standard **non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (le più frequenti fra quelle da FANS)** ma hanno efficacia pressochè uguale a quella del misoprostolo sulle duodenali. **Non raccomandati per prevenzione** dei danni GI da FANS; ammessi per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS.



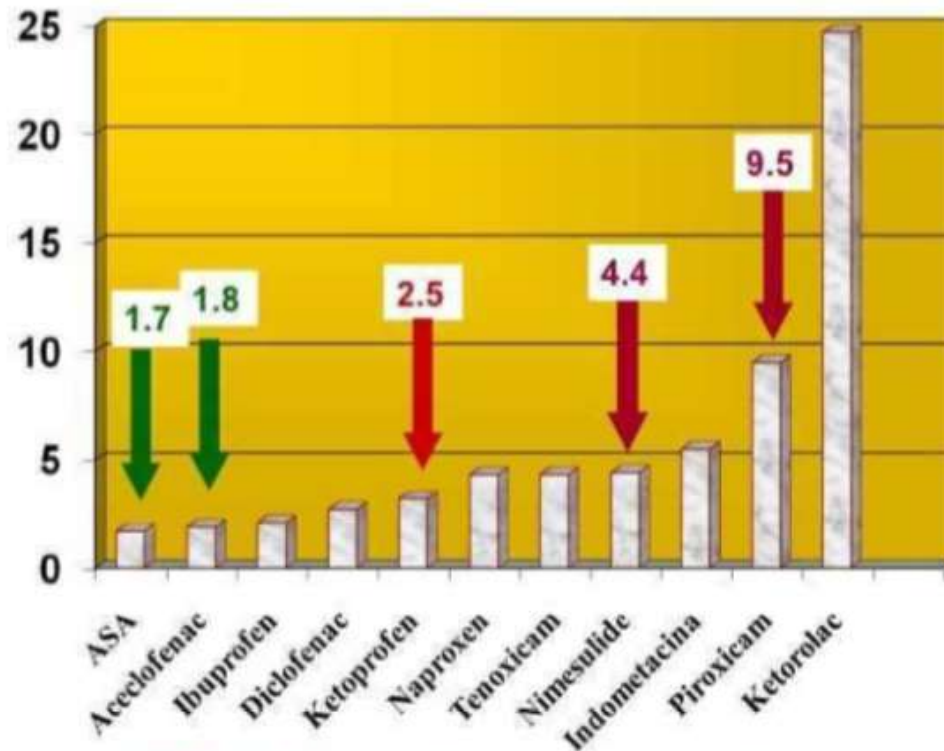
## FANS E GASTROLESIVITA'

1. Non esistono molecole che offrono un profilo di sicurezza assoluto: l'**ibuprofene è il fans a minore tossicità gastrointestinale**, altri fans sono associati ad un rischio medio o elevato di lesioni gastrointestinali
2. Il rischio è **maggiore durante il primo mese di trattamento** e l'aumento del dosaggio fino al massimo delle dosi consentite ne aumenta la gastrolesività.
3. Nonostante l'uso di FANS sia associato ad un ampio spettro di disturbi dispeptici i sintomi hanno, riguardo allo sviluppo dell'ulcera, un limitato valore predittivo, sia positivo (i disturbi dispeptici sono frequenti in pazienti senza ulcera), sia negativo (sino al 30-50% dei pazienti con ulcera da FANS sono asintomatici).
4. I FANS hanno un'efficacia sovrapponibile a dosaggi equivalenti, anche se nel singolo paziente la risposta può essere variabile.
5. Gli inibitori della COX-2 presentano una efficacia clinica sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali e hanno un certo profilo di gastrolesività seppur inferiore .
6. L'assunzione di ASA a dose antiaggregante vanifica la minore gastrolesività degli inibitori della COX-2

**Tabella I. Classificazione dei FANS in base alla loro probabile gastrolesività**

FANS a bassa lesività	<b>Ibuprofene Diclofenac</b>
FANS a media lesività	<b>Sulindac Diflunisal Naproxene</b>
FANS a medio-alta lesività	<b>Indometacina Ketoprofene</b>
FANS ad alta lesività	<b>Piroxicam Ketorolac</b>
FANS a lesività non definita	<b>Nimesulide</b>

## FANS: gastrolesività



Zullo A. *Drugs Aging* 2007;24:815-28

## **Trattamento “cronico”?**

Definizione di cronico?

Definizione di “breve periodo” (<2 settimane?)

Definizione di “lungo periodo”/ cronico (>4 settimane?)

## Trattamento “cronico”?

Definizione di cronico?

Definizione di “breve periodo” (<2 settimane?)

Definizione di “lungo periodo”/ cronico (>4 settimane?)

**Trattamento prolungato/continuativo:**

**4 o più confezioni di FANS nell'anno**

LA GASTROPROTEZIONE:  
ANALISI PRESCRITTIVA HEALTH SEARCH

Stuvia

Classi: Farmacia, Medicina  
Materie: Anatomia, Chimica, Fisiologia, Farmacologia, Patologia

Per **uso prolungato di Fans si intende**: la prescrizione di Fans con intento di utilizzo in cronico o a cicli continuativi e non come trattamento occasionale e di breve durata.

Negli studi clinici l'uso prolungato di FANS viene quantificato in un trattamento della durata di almeno 4 settimane.

## **ASA A DOSAGGIO ANTIAGGREGANTE ( ≤ 325 mg)**

Revisioni sistematiche di letteratura (24 RCTs con 66.000 pazienti) hanno documentato che:

1. nell'intervallo di dosaggio 75-300 mg non sono evidenti consistenti variazioni del rischio di lesioni gastrointestinali;
2. al di sopra dei 300 mg il rischio subisce un incremento dose dipendente e si avvicina a quello connesso all'uso di altri FANS;
3. la gastrolesività si dimezza dopo 180 giorni di terapia;
4. Non esistono evidenze dirette che, in assenza di storia di sanguinamento, la profilassi farmacologica riduca il rischio di lesioni gastrointestinali da ASA a dosaggio antiaggregante.

1. La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante dovrà essere valutata, caso per caso, in relazione al rischio basale del singolo paziente . In alternativa considerare la terapia con Ticlopidina .
2. Nella profilassi secondaria del sanguinamento gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante:
  - ricercare l'*Helicobacter pylori* ed eradicarlo se positivo( strategia profilattica più conveniente) ad eradicazione avvenuta il trattamento con ASA a dosaggio antiaggregante può essere proseguito senza gastroprotezione .
  - nei pazienti HP negativi o non eradicabili, profilassi farmacologica.

**La nota 1 non menziona altri antiaggreganti, ma solo l' ASA !!!!!**

**Attenzione, non si parla di anticoagulanti....!!!  
(coumadin, sintrom, NAO...), vedi criteri minori !!!**



## **Steroidi, anticoagulanti, antitumorali, bifosfonati**

1. Non esistono evidenze che gli steroidi siano uno dei cofattori dell'ulcera peptica (confermato anche dalla Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology che li limita all'*Helicobacter pylori* ed ai FANS), per cui **non ci sono evidenze per associare alla terapia steroidea farmaci gastroprotettori/antisecretori**, ad eccezione dei pazienti che assumono contemporaneamente FANS.
2. I cortisonici non determinano un danno mucosale tale da rappresentare un aumentato rischio di sanguinamento e/o ulcera per la popolazione generale o per gli anziani
3. Frequenti gli episodi di sanguinamento gastrointestinale correlati all'uso di anticoagulanti; fattori predisponenti: età (>60 anni, Regione Veneto 2015, >65 Regione Calabria 2015 DCA 66), comorbidità, storia di ulcera peptica, precedenti emorragie gastrointestinali, concomitante uso di FANS o aspirina\*, durata e intensità del trattamento, etc.  
**Le vere misure di profilassi del sanguinamento sono relative al monitoraggio intensivo del trattamento anticoagulante.**

\* In questo caso è applicabile la nota 1

## Steroidi, anticoagulanti, antitumorali, bisfosfonati

4. La profilassi dei danni gastroduodenali indotti da **antitumorali** è stata poco studiata ed attualmente non si dispone di dati sufficienti a sostenerne l'utilità. È stata spesso praticata in corso di terapie specie con 5-fluorouracile ma non ci sono evidenze cliniche rilevanti.
5. Nei pazienti trattati con **doppia terapia antiaggregante**, o sottoposti a **trapianto** d'organo, o affetti da **cirrosi** epatica grave, **neoplasie** avanzate o **dializzati** in insufficienza renale, il trattamento con PPI può rappresentare una buona pratica clinica **(non previsto in nota 1)**
6. Non ci sono prove di efficacia su dispepsia ed esofagite provocate dall'uso di **bisfosfonati** (Lanza 2002, Wells 2008), anzi l'aumento di pH potrebbe interferire con l'assorbimento di tali farmaci, molecole acide dal punto di vista chimico da assumere a stomaco vuoto, lontano da antiacidi

**Nei pazienti trattati con EBPM, steroidi glicocorticoidi, anticoagulanti orali o bisfosfonati gli Inibitori di Pompa Protonica non sono raccomandati nella prevenzione primaria dei sanguinamenti o del danno intestinale.**

## EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

ACCF/ACG/AHA 2011 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

### *Necessità di doppia antiaggregazione \**

*Considera terapia con PPI se:*

- q *Storia di pregresso sanguinamento g.i.*
- q *Concomitante uso di anticoagulanti*
- q *Concomitante uso di FANS*
- q *Concomitante uso di Cortisonici*
- q *Età avanzata*

*Se Helicobacter Pylori positivo: tp eradicante*

Paolo Montanari

**\* Se presente ASA è applicabile la nota 1**

# Eparine

- Il **rischio di emorragie gravi** riscontrato nei diversi studi differisce notevolmente, ma è **sostanzialmente molto basso**: casistiche citano incrementi assoluti del +0.35- +1.2% del rischio complessivo di emorragia mentre altri studi non riferiscono incremento di rischio significativo.
- L'uso di antisecretivi in associazione con eparine non è supportato da studi clinici che ne dimostrino 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 (p.es. pregressi sanguinamenti digestivi), uso corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica (non previsto dalla nota...)**
- Il meccanismo di azione delle eparine è quello dell'anticoagulazione, sono in pratica **farmaci anticoagulanti...** (criterio minore in associazione con un criterio maggiore per la nota 1)

## 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**.

**NON PREVISTA RIMBORSABILITA' IN NOTA 1**

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)

# Nota 48

*Farmaci antulcera:*

*Anti H2:*

Cimetidina,  
Famotidina,  
Roxatidina,  
Nizatidina,  
Ranitidina.

*Inibitori di pompa:*

Esomeprazolo,  
Lansoprazolo,  
Omeprazolo,  
Pantoprazolo,  
Rabeprazolo,

La prescrizione a carico del SSN 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 due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
  - ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio);
  - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio).
- durata di trattamento prolungata (da rivalutare dopo un anno):
  - sindrome di Zollinger-Ellison
  - ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante;
  - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite, recidivante.



# ERADICAZIONE

- **Raccomandata nell' ulcera duodenale e gastrica (forte associazione e prevenzione delle recidive)**
- **Efficace nei linfomi a basso grado di malignità (HP+)**
- **MRGE (ovviamente associata ad HP)**
  - **gravità istologica**
  - **se controllo disturbi richiede dosi elevate ininterrotte (il timore derivava da uno studio, poi smentito da altri, che faceva balenare una possibile gastrite atrofica e poi carcinoma per trattamenti intensi e prolungati)\***

## ERADICAZIONE

- DURATA 4 SETTIMANE, OCCASIONALMENTE 6  
ulcera duodenale o gastrica Hp – (primo episodio)  
ulcera duodenale o gastrica Hp + per 1 / 2 settimane  
in associazione a eradicanti

### se ulcera in fase attiva

IPP            dose standard BID per 1 settimana  
                  dose standard UID per altre 3 / 4 settimane

+ 1 settimana      Amoxicillina 500 TID +  
                          Metronidazolo 250 TID o  
                          Tinidazolo 500 BID

oppure

Amoxicillina 1000 BID +  
Clarithromicina 500 BID

oppure

Claritro 250 BID + metro 250 TID o  
                          tini    500 BID

Ranitidina 400 BID x 4 sett + Claritro 500 BID x 2 sett.

**Triplice**

# Quadruplici

## ERADICAZIONE

2 settimane:

IPP BID +  
Tetraciclina 100 BID +  
Bismuto 240 QID +  
Levofloxacina 250 BID  
oppure  
IPP BID +  
Bismuto 240 QID +  
metro 250 TID +  
tetraciclina 100 BID

**Se non ulcera attiva**

**IPP 1 / 2 settimane**

# MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

## BACKGROUND

- La diagnosi di malattia da reflusso con o senza esofagite dovrebbe essere fatta con una attenta **anamnesi**
- In molti casi, la malattia da reflusso NERD (Non Erosive Reflux Disease) non e' dimostrabile endoscopicamente.
- Nei pazienti con MRGE avviati al trattamento senza iniziale valutazione endoscopica ed in quelli senza evidenza di lesioni esofagee, è consigliabile iniziare con PPI a dosaggio standard in monosomministrazione giornaliera.
- Se la risposta sintomatologica è solo parziale sarà indicato aumentare il dosaggio giornaliero. Nei pazienti con sintomatologia severa, con fastidiose manifestazioni extraesofagee e/o Esofagite Erosiva endoscopicamente accertata è consigliabile iniziare con PPI a dosaggio pieno.
- Anche **per il trattamento prolungato la rivalutazione puo' essere effettuata semplicemente con la visita clinica ed il raccordo anamnestico senza necessità di visita specialistica e/o esame endoscopico, se non in casi di presenza di segni di allarme** quali anemia, sangue occulto nelle feci, disfagia, calo ponderale, etc., o sintomi severi, specie se in soggetti con età superiore ai 45 anni.

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.

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, Giocchino Leandro, Antonio Balzano

ASSOCIAZIONE ITALIANA GASTROENTEROLOGI OSPEDALIERI (AIGO)

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA (SIF)

FEDERAZIONE ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE (FIMMG)

# MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

## SINTOMI ATIPICI

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.

## **INDIRIZZI ALL'ESECUZIONE DELLA ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA**

1. Sintomi addominali persistenti nonostante la terapia impostata
2. Sintomi addominali associati a sintomi o segni di allarme (calo ponderale sanguinamento manifesto od occulto anemia sideropenica ecc.)
3. Disfagia e odinofagia
4. Sintomi da reflusso persistenti o recidivanti dopo terapia
5. Vomito persistente di origine non nota
6. Malattie sistemiche (se la patologia gastrica modifica la gestione terapeutica: trapianti d'organo)
7. Terapia croniche con fans o anticoagulanti e neoplasie del capo e collo
8. Poliposi familiare
9. Conferma delle lesioni radiologiche (indicazioni alla radiografia del tubo digerente sono praticamente desuete)
10. Staging della ipertensione portale
11. Lesioni acute da caustici
12. Gastroscopie periodiche per sorveglianza anti-neoplastica esofago di Barrett o altre condizioni pre-neoplastiche



## **NON SONO INDICAZIONI ALLA ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA**

1. Sintomi di origine funzionale a meno che non sia eseguita una sola volta per escludere patologie organiche
2. Carcinoma metastatico o di origine ignota se la identificazione del primitivo non modifica la gestione del paziente
3. Gastroscopie periodiche per :
  - Sorveglianza della malattia da reflusso.
  - Prescrizione di terapia antireflusso con sintomatologia tipica.
  - Anemia perniziosa,
  - Pregressi interventi sullo stomaco
  - Sorveglianza dopo guarigione di esofagite ulcera duodenale o gastrica
  - Sorveglianza dopo stenosi benigne se non vi sono sintomi.

# Terapia on demand

- Può essere utilizzata nelle forme di malattia da reflusso lieve responsiva agli IPP.
- E' dimostrato che usando la terapia on-demand si 'risparmia sino ad un terzo di farmaco (miglioramento compliance, riduzione della possibilità di reazioni avverse, non ancora dati risolutivi, riduzione della possibilità di interazioni, riduzione dei costi).
  
- Per terapia "intermittente" si intende una terapia prescritta dal medico che prevede la somministrazione predeterminata di un breve ciclo (di solito 1 o 2 settimane) di IPP alla ricorrenza dei sintomi.
- La terapia "on-demand "invece è gestita dal paziente.
  
- Entrambi. gli approcci sono cost-effective e consentono di controllare e ridurre la probabilità di riesacerbazione dei sintomi da secrezione acida (FDA 2013, Hershcovici 2010).
- Gli studi che hanno valutato il valore di questi due tipi di terapie hanno coinvolto pazienti con malattia da reflusso senza esofagite; tuttavia queste strategie possono essere prese in considerazione anche nei pazienti con esofagite di classe A o B secondo Los Angeles (Juul-Hansen, 2011)

# Sospensione terapia

- Meglio passare per riduzione del dosaggio
- Ipotizzato che l'effetto rebound (ipersecrezione acida alla sospensione) possa giustificare la difficoltà ad interrompere la terapia con IPP e, almeno in parte, l'aumento dell'uso prolungato di questi farmaci.
- Non dati definitivi:
  - Due studi su volontari asintomatici hanno evidenziato come il 44% di essi riferisse sintomi acido correlati nelle 4 settimane seguenti
  - Tre studi su pazienti con malattia da reflusso non hanno, invece, evidenziato sintomi causati dal rebound della secrezione acida gastrica, anche se questi studi presentavano debolezze metodo logiche.

### **Indicazioni alla terapia di mantenimento continuativa**

1. Pazienti con esofagite iniziale severa (superiore al 1° grado; sup grado A)
2. Pazienti con frequenti recidive tipiche o atipiche
3. Ripresa sintomi a termine trattamento nonostante guarigione endoscopica
4. Pazienti che non rispondono alla terapia al bisogno. In questi pazienti come linea generale , il dosaggio di IPP dovrebbe essere quello minimo efficace per controllare i sintomi, ovvero 10- 15-20 mg a seconda dell'IPP impiegato.

### **Indicazioni alla terapia di mantenimento intermittente**

1. Pazienti con sintomi lievi e recidive poco frequenti: trattamento con IPP per brevi periodi (2-4 settimane) sufficienti a controllare i sintomi, utilizzando dosi piene di IPP piuttosto che adottare un trattamento step-up.

### **Indicazioni alla terapia di mantenimento “on demand”**

1. Pazienti NERD (malattia da reflusso gastroesofageo senza lesioni), quando il paziente presenta i sintomi, ad un dosaggio di mantenimento.

Se documentata infezione da HP si raccomanda eradicazione se si prevede una terapia antisecretiva a lungo termine.

La MRGE si associa al rischio di sviluppare esofago di Barrett; (prevalenza che può raggiungere il 10%) con rischio di adenocarcinoma molto superiore a quello della popolazione generale.

Barrett (senza displasia): terapia di mantenimento con PPI e controllo endoscopico/istologico ogni 3 anni (controlli più ravvicinati se displasia)

	OMEPRAZOLO		LANSOPRAZOLO		PANTOPRAZOLO		RABEPRAZOLO		ESOMEPRAZOLO	
	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)
[48]▲ Ulcera peptica Hp+ (in associazione ad appropriati regimi antibatterici)	<b>20 bid</b> (triplice terapia)  <b>40 od</b> (duplice terapia)	<b>1</b>  <b>2-4</b>	<b>30 bid</b>	<b>1-2</b>	<b>40 bid</b>  Se per la cicatrizzazione è indicato un ulteriore trattamento, si adotta la posologia per ulcera gastrica e duodenale.	<b>1-2</b>	<b>20 bid</b>	<b>1-8</b> ⚡	<b>20 bid</b>	<b>1</b>
[48]▲ Ulcera duodenale Hp+ Pediatrica (in associazione ad appropriati regimi antibatterici)	>4 anni di età <b>10- 20 bid</b> in base al peso corporeo	<b>1-2</b>								
[48]▲ Ulcera <sup>a</sup> gastrica /duodenale  **(UG <sup>2</sup> /UD <sup>1</sup> severa)	<b>20 od</b>  <b>**40 od</b>	<b>4-8 (UG)</b> ⚡ <b>2-4 (UD)</b> <b>4 (UD)</b> <b>8 (UG)</b>	<b>30 od</b>	<b>4-8 (UG)</b> ⚡ <b>2-4 (UD)</b>	<b>40 od</b> ( <b>40 bid</b> in caso di mancata risposta)	<b>4-8 (UG)</b> ⚡  <b>2-4 (UD)</b>	<b>20 od</b>	<b>6-12</b> ⚡	<b>40 od</b>	<b>4</b>
[1]▲ Prevenzione ulcere da FANS	<b>20 od</b>	<b>4-8</b>	<b>15-30 od</b>	<b>4</b>	<b>20 od</b>				<b>20 od</b>	
[48]▲ <u>Trattamento</u> ulcere da FANS	<b>20 od</b>		<b>30 od</b>						<b>20 od</b>	<b>4-8</b>
[48]▲ MRGE con esofagite <sup>b</sup>	<b>20-40 od</b>	<b>4-8</b> ⚡	<b>30 od</b>	<b>4-8</b> ⚡	<b>20-40 od</b>	<b>4-8</b> ⚡	<b>20 od</b>	<b>4-8</b> ⚡	<b>40 od</b>	<b>4-8</b> ⚡
[48]▲ MRGE senza esofagite <sup>b</sup>	<b>10-20 od</b>	<b>4</b>	<b>15-30 od</b>	<b>4-6</b>	<b>20 od</b>	<b>4-8</b>	<b>10 od</b>	<b>4</b>	<b>20 od</b>	<b>4</b>
[48]▲ Prevenzione delle recidive di esofagite da reflusso	<b>10-20 od</b>		<b>15-30 od</b>		<b>20-40 od</b>		<b>10 on demand</b>		<b>20 od</b>	
[48]▲ Terapia di mantenimento della MRGE	<b>10-20 od</b>		<b>15-30 od</b>		<b>20 od on demand</b>		<b>10-20 od</b>		<b>20 od</b> (eventualmente on demand)	

LEGENDA

-Od: one a day (una volta al giorno)  
-Bid: bis in die (due volte al giorno)  
-On demand: al bisogno

1-UD: ulcera duodenale  
2-UG: ulcera gastrica  
3-ZE: Zollinger Ellison

Le indicazioni terapeutiche con il simbolo ▲ sono quelle rimborsate con nota [1] o [48] e il simbolo ⚡ indica un limite nella durata di trattamento: 4 settimane (occasionalmente 6). Nelle forme recidivanti di UD/UG H.pylori-negative e di MRGE e nella sindrome di Zollinger Ellison, è previsto un trattamento di durata prolungata con rivalutazione ad un anno.

a: ulcera gastrica/duodenale H. pylori-negativa (primo episodio)

b: MRGE con o senza esofagite (primo episodio)



	OMEPRAZOLO		LANSOPRAZOLO		PANTOPRAZOLO		RABEPRAZOLO		ESOMEPRAZOLO	
	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)	Posologia (mg)	Durata (settimane)
[48]▲ MRGE Pediatrica	Da 1 anno di età 10-20 od Da 2 anni di età 20-40 od	4-8 ⚠ (Esofagite da reflusso) 2-4 (Pirosi e rigurgito acido)							Da 1 anno di età: Esofagite erosiva 10 od (da 10 a <20Kg) 10-20 od (>20Kg) MRGE 10 od	8 ⚠
[48]▲ Sindrome di Zollinger Ellison	60 od (fino a un massimo di 120 in due somministrazioni giornaliere)	Secondo necessità clinica	60 od (fino a un massimo di 180, oltre i 120 mg frazionare in due somministrazioni giornaliere)	Secondo necessità clinica	80 od (dosi >80 mg devono essere suddivise in due somministrazioni)	Secondo necessità clinica	60 od fino ad un massimo di 120 mg, tale dose può essere frazionata in due somministrazioni giornaliere	Secondo necessità clinica	40 bid (fino a 160 mg, per dosi >80 mg le somministrazioni devono essere frazionate)	Secondo necessità clinica
Dispepsia non ulcerosa	10-20 od	4								
Somministrazione via sondino naso gastrico			SI						SI	
Formulazione E.V	UD <sup>1</sup> , UG <sup>2</sup> , Esofagite da reflusso 40 od Sindrome ZE <sup>3</sup> 40 od- 60 od (fino a 80-120 mg in due o tre somministrazioni)				UD <sup>1</sup> , UG <sup>2</sup> , Esofagite: 40 od Sindrome ZE <sup>3</sup> 80 od (fino a 160 mg; per dosi >80 mg frazionare in 2 somministrazioni)				Esofagite: 40 od MRGE sintomatica: 20 od Guarigione e prevenzione ulcere da FANS: 20 od	

#### LEGENDA

- Od: one a day (una volta al giorno)
- Bid: bis in die (due volte al giorno)
- On demand: al bisogno

- 1-UD: ulcera duodenale
- 2-UG: ulcera gastrica
- 3-ZE: Zollinger Ellison

Le indicazioni terapeutiche con il simbolo ▲ sono quelle rimborsate con nota [1] o [48] e il simbolo ⚠ indica un limite nella durata di trattamento: 4 settimane (occasionalmente 6). Nelle forme recidivanti di UD/UG H.pylori-negative e di MRGE e nella sindrome di Zollinger Ellison, è previsto un trattamento di durata prolungata con rivalutazione ad un anno.

- a: ulcera gastrica/duodenale H. pylori-negativa (primo episodio)
- b: MRGE con o senza esofagite (primo episodio)



# Quale?

## **Velocità:**

Rabeprazolo più rapido di Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo  
Non ci sono (LL.GG. Veneto 2015) dati di confronto con Esomeprazolo

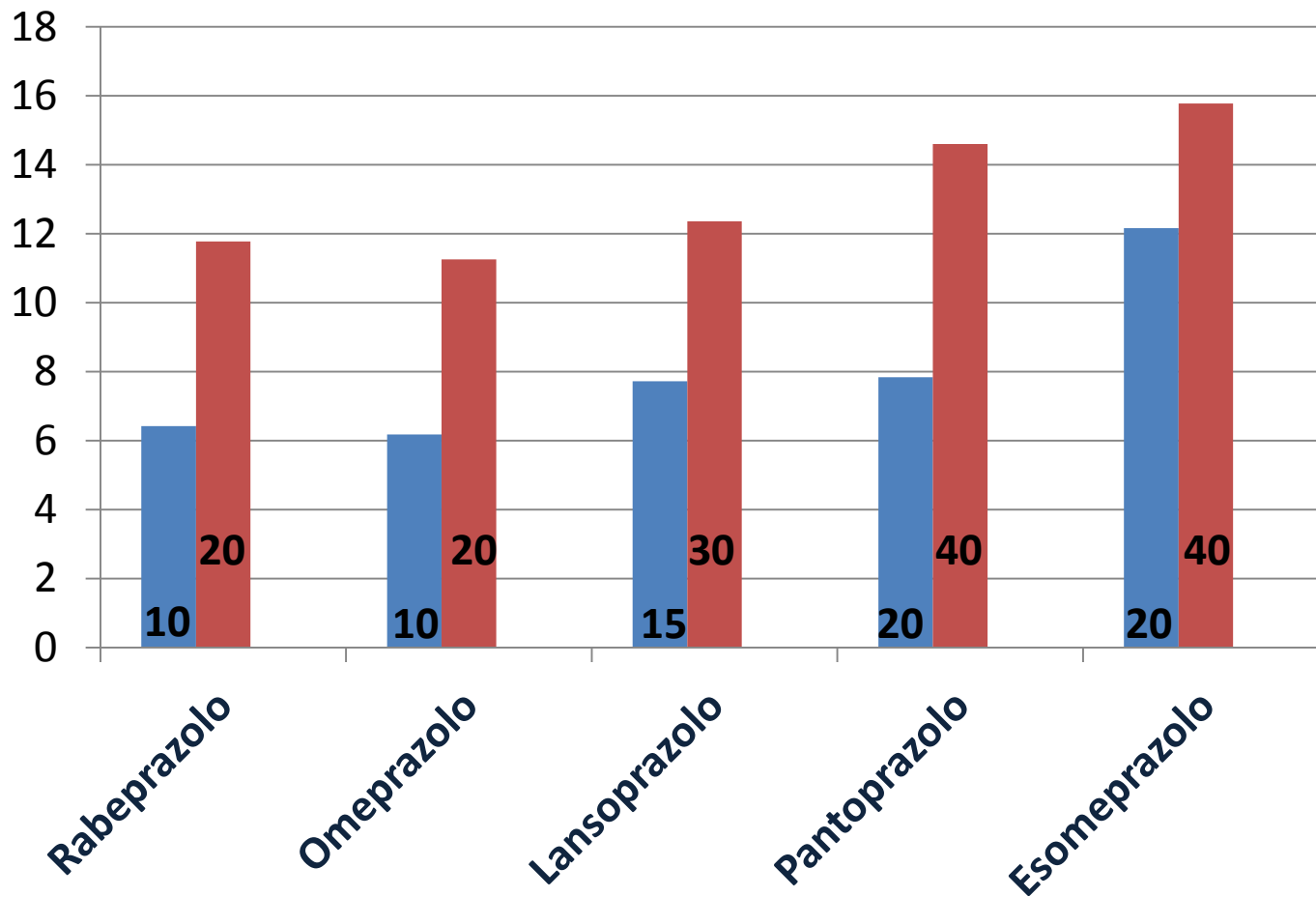
## **Interazioni:**

Omeprazolo più affine per citocromo 2C19 e 3A4  
Pantoprazolo non interazioni con antiacidi, FANS, farmaci CV e SNC,  
immunosoppressori, metabolici

Omeprazolo e Esomeprazolo riducono biodisponibilità di clopidogrel  
Lansoprazolo, Rabeprazolo e soprattutto Pantoprazolo hanno bassa  
affinità verso isoenzimi CYP specifici e  
quindi tasso di interazione più basso

# COSTO 14 GIORNI DI TERAPIA

€uro



# Interazioni

Maestri E., Giroladini R., Marata A.M., Interazioni tra IPP ed altre terapie: ciò che conosciamo è solo la punta dell'iceberg. INFORMAZIONI sui FARMACI, Anno 37, n. 3, 2013

**TABELLA I**  
Interazione degli IPP con altri farmaci e cibo.

	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	ESOMEPRAZOLO
Digossina	↑	↑	=	↑	=
Warfarin	↑	↑	=	=	=
Teofillina	=	=	=	=	?
Carbamazepina	↑	↑	=	?	↑
Diazepam	↑	=	=	=	↑
Fenitoina	↑	↑	=	=	↑
Contraccettivi	↑	↑	=	?	?
Interferenza cibo	No	↑ 50% biodisp	No	No	↑ assorbimento
Rid. assorbimento	Keto- itraconazolo	Ketoconazolo Sali ferro Esteri ampic.	?	Ketoconazolo	Keto- Itraconazolo

= Non interferenza; ↑ = Aumento delle concentrazioni ematiche; ? = Dati non noti agli Autori.

# Interazioni

IPP	INTERAZIONI
Omeprazolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Aumenta l'assorbimento della digossina (10%), della nifedipina (10-20%) e del bismuto</u></li><li>• <u>Diminuisce l'assorbimento della vitamina B12 legata alle proteine</u></li><li>• La claritromicina aumenta i livelli plasmatici di omeprazolo</li><li>• L'omeprazolo aumenta i livelli plasmatici di claritromicina</li><li>• <u>Aumentano i livelli di methotrexate, se cosomministrato con omeprazolo, per diminuita escrezione renale di methotrexate</u></li><li>• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)</li><li>• Aumento del tempo di eliminazione di diazepam, warfarin e fenitoina</li><li>• NO interazioni con metronidazolo e amoxicillina</li></ul>
Lansoprazolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Sucralfato e antiacidi contenenti magnesio ed alluminio diminuiscono l'assorbimento di lansoprazolo</u></li><li>• Interazioni a livelli del metabolismo di diazepam, fenitoina, contraccettivi orali, warfarin (non ci sono effetti clinicamente rilevanti sui livelli plasmatici di warfarin, teofillina e diazepam)</li><li>• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo), esteri dell'ampicillina, sali di ferro</li><li>• NO interazioni con FANS</li></ul>
Pantoprazolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci</u></li><li>• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)</li><li>• NO interazioni significative con carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina, contraccettivi orali, claritromicina, metronidazolo e amoxicillina.</li><li>• Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin e fenprocumone</li></ul>
Rabeprazolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci né con il cibo</u></li><li>• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)</li></ul>
Esomeprazolo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo)</li><li>• Aumento della concentrazione di farmaci metabolizzati dal CYP2C19 (diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina...)</li><li>• Diminuzione della clearance (45%) del diazepam nel caso di cosomministrazione</li><li>• Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del warfarin all'inizio e al termine del trattamento</li><li>• Aumento dell'AUC e prolungamento del t<sub>1/2</sub> della cisapride</li><li>• Diminuzione dell'AUC e della C<sub>max</sub> di atazanavir /ritonavir</li><li>• NO INTERAZIONI CON amoxicillina, chinidina, naprossene e rofecoxib</li><li>• Aumento AUC esomeprazolo per somministrazione concomitante con claritromicina (inibitore del CYP3A4)</li></ul>

## **Interferenza con l'assorbimento dei farmaci**

- L'importante aumento del pH gastrico indotto dagli IPP si ripercuote in un alterato assorbimento di quei farmaci (e non solo) che richiedono un ambiente acido.
- Ad esempio si riducono mediamente del 60% le curve di assorbimento di antimicotici (Ketokonazolo), antibiotici, antivirali (atazanavir), e non sono note le interferenze con la loro azione terapeutica in vivo, soprattutto nei trattamenti a lungo termine.
- Nei pazienti in terapia con l-tiroxina, dosi standard di IPP hanno aumentato le concentrazioni di TSH, segno di una probabile interferenza tra IPP e l-tiroxina.

## **Interferenza con il metabolismo dei farmaci.**

- Gli IPP possono influenzare il metabolismo di una serie di sostanze: le segnalazioni più frequenti e significative riguardano benzodiazepine, macrolidi, diidropiridine e statine.

# Rischi potenziali

## Rischio di eventi cardiovascolari

- In uno studio osservazionale di coorte su 60.393 pazienti dimessi dopo il primo infarto miocardico, il rischio di un secondo evento era superiore nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati sia nel gruppo in cura con clopidogrel (15,7% vs 8,4%) sia nei pazienti che non assumevano l'antiaggregante (26,3% vs 18,6%)

Charlot, 2010

- Nello stesso studio, una seconda analisi tra i pazienti non trattati con clopidogrel ma con dosi antiaggreganti di acido acetilsalicilico ha condotto a risultati analoghi. cioè ad un incremento di rischio legato all'assunzione di di IPP.

**Tabella 1.** Eventi cardiovascolari, ictus e morti improvvise in pazienti trattati con IPP o non trattati; la differenza è statisticamente significativa indipendentemente dall'assunzione di clopidogrel.

	Pazienti in cura con IPP	Pazienti non in cura con IPP
Pazienti trattati con clopidogrel (24.702)	1.058/6.753 (15,7 %)	1.506/17.949 (8,4 %)
Pazienti non trattati con clopidogrel (31.704)	2.341/8.889 (26,3 %)	4.232/22.815 (18,6 %)

- In contrasto, revisioni di letteratura e metanalisi hanno evidenziato come non vi sia un rischio aumentato di un secondo evento cardiovascolare in soggetti che assumono IPP.

- Pertanto, l'utilizzo di terapia combinata clopidogrel-IPP in pazienti ad elevato di rischio di sanguinamento sembra essere **sicura quando indicata** (prevista per l'ASA in associazione), ma gli IPP dovrebbero essere **sospesi se non clinicamente indicati**

Bhatt, 2010 Gerson, 2013



# Rischi potenziali

## Rischio di frattura

- L'associazione tra IPP e un aumentato rischio di frattura è suggerita da studi osservazionali che ne evidenziano in generale un lieve aumento nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati.
- I risultati dei vari studi non sono univoci a causa di verosimili diversità tra le popolazioni studiate, ma l'aumento di rischio risulta essere dose e durata dipendente
- Tre metanalisi di studi osservazionali (con criteri di selezione degli studi non omogenei), pubblicate nel 2011 hanno fornito risultati univoci, mostrando nei soggetti in cura con IPP un lieve aumento del rischio complessivo di fratture da fragilità (+29%-38%), di femore (+40%-50%) e vertebrali (+30%-70%) rispetto ai pazienti non trattati. Ciò non accade nei soggetti in trattamento con anti-H2.

# Rischi potenziali

## Rischio di frattura

- Aumento del 50% delle fratture da fragilità nelle donne fumatrici
- Quando ulteriori studi hanno esaminato l'associazione IPP/rischio di fratture, discriminando per fattori potenzialmente influenzanti i risultati come consumo di alcool, artrite, diabete, demenza, uso di ansiolitici ... è stata dimostrata assenza di un nesso di causalità IPP/fratture ossee anche in chi avesse assunto IPP ad alte dosi
- Ciononostante l' **EMA nel marzo del 2012**, sulla base di studi epidemiologici riporta che l' **uso degli IPP, specialmente ad alte dosi e per prolungati periodi (>1 anno), può aumentare in modo modesto il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale principalmente nella popolazione anziana o con altri fattori di rischio correlati**

# Rischi potenziali

## Rischio di infezioni

- Studi osservazionali caso-controllo hanno evidenziato un rischio superiore di polmonite di origine sia ospedaliera che extra-ospedaliera, con un aumento relativo del 27% del rischio di polmonite nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati (in due studi è stata individuata anche una relazione tra dose assunta e rischio di infezione)
- Un incremento del rischio di polmonite è stato osservato anche nei pazienti in cura con anti-H2.
- La modifica del pH gastrico è stata indicata come possibile legame patogenetico.

# Rischi potenziali

## Rischio di infezioni

- Il blocco protratto della secrezione acida mediante IPP può alterare anche gli equilibri quali-quantitativi della flora batterica intestinale con aumento del rischio di patologia intestinale da diversi agenti infettivi (rischio infezione acuta da Salmonella o Campylobacter jejuni aumentato rispettivamente di 6 e 8 volte rispetto ai non trattati).
- Il trattamento cronico con IPP si associa a un rischio di oltre 3 volte superiore di recidiva della sindrome da contaminazione batterica del tenue (SIBO) e dei sintomi a essa correlati dopo trattamento antibiotico
- In uno studio di coorte su 1187 pazienti trattati con antibiotici in ospedale, il 6,8% sviluppava diarrea da Clostridium difficile, con mortalità del 20%; i pazienti che assumevano IPP presentavano un rischio di infezione di circa 3 volte superiore rispetto ai non trattati, e rischio quadruplicato di recidiva dopo eradicazione dell'infezione.
- Questi riscontri, pur basati solo su dati osservazionali, suggeriscono **prudenza nella somministrazione di IPP in occasione di trattamenti antibiotici e nei pazienti in procinto di recarsi in aree ad elevato rischio di diarrea, nei quali cioè il rischio assoluto di infezione è più elevato.**

# Rischi potenziali

## Rischio di insufficienza renale

- Studio pubblicato nel 2015 su JAMA lega gli IPP ad un rischio maggiore di sviluppare malattia renale cronica. In particolare è emerso un rischio assoluto di sviluppo di CKD dell' 11,8% rispetto all' 8,5% di chi non aveva usato IPP
- Necessari ovviamente, come concludono gli stessi autori, ulteriori studi a conferma

# Gravidanza

## 04.6 Gravidanza e allattamento - [Inizio Pagina](#)

I risultati di tre studi epidemiologici prospettici (più di 1000 esiti di pazienti esposti) indicano assenza di effetti indesiderati di [omeprazolo](#) sulla [gravidanza](#) o sulla salute del feto/neonato. [Omeprazolo](#) può essere usato durante la [gravidanza](#).

[Omeprazolo](#) è escreto nel latte materno ma è improbabile che possa avere effetti sul lattante quando somministrato in dosi terapeutiche.



# DCA 66

I farmaci PPI possono considerarsi sovrapponibili nelle indicazioni e di conseguenza nell'uso garantendo tutti la stessa efficacia, fermo restando la libera scelta prescrittiva del medico.

Al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva e il corretto utilizzo delle risorse disponibili, i prescrittori( medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta (PLS), specialisti ospedalieri e ambulatoriali ) nell'effettuare la prescrizione, valutate le eventuali interazioni con altri medicinali, **devono:**

- **attenersi scrupolosamente alle indicazioni e ai criteri previsti dalle Note 1 e 48 e a quanto riportato nell'RCP dei rispettivi medicinali**
- **prescrivere farmaci, a parità di efficacia e nel rispetto delle indicazioni autorizzate, rappresentino la scelta più appropriata e vantaggiosa in termini di costo-efficacia;**
- **in caso di prescrizioni per lunghi periodi, attenersi a quanto previsto dalle Note 1 e 48 e alle disposizioni impartite nella nota del Dipartimento Salute prot. 68509 del 3 marzo 2015.**

# DCA 66



REGIONE CALABRIA

AZIENDA OSPEDALIERA/OSPEDALE/ASP \_\_\_\_\_

SCHEDA PAZIENTE PRESCRIZIONE NOTA 1 E NOTA 48 (PPF)

STRUTTURA ..... UO/Ambulatorio ..... Medico Prescrittore .....

PAZIENTE ..... C.F./S. ....

Residente a ..... Via .....

Medico Medicina Generale del paziente .....

NOTA AIFA	INDICAZIONE D'USO	PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA
<b>1</b>	<p><b>Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:</b> <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in trattamento cronico con FANS;</li> <li>- in terapia antiaggregante con ASA a basso dosi;</li> </ul> <p><b>perchè sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</b> <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;</li> <li>- concomitante terapia con anticoagulanti o fibrinolitici;</li> <li>- età avanzata (&gt;65 anni)</li> </ul>	<p><b>Gastroprotettori</b></p> <p>Pantoprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Omeprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Misoprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Lansoprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Esomeprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Misoprazolo + diclofenac* <input type="checkbox"/></p> <p>* alla dose massima di 100 mg</p>	
<b>48</b>	<p><b>Durata del trattamento di 4 settimane (occasionale) o 6 settimane:</b> <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ulcera duodenale o gastrica positiva per H. pylori;</li> <li>- per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;</li> <li>- ulcera duodenale o gastrica H. pylori negativa (1° episodio)</li> <li>- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (1° episodio)</li> </ul> <p><b>Durata del trattamento prolungata, da rivalutare dopo 1 anno:</b> <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome di Zollinger-Ellison;</li> <li>- Ulcera duodenale o gastrica tipicamente recidivante;</li> <li>- Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite recidivante.</li> </ul>	<p><b>Farmaci antiulcera AntiH2</b></p> <p>Cimetidina <input type="checkbox"/></p> <p>Famotidina <input type="checkbox"/></p> <p>Nizatidina <input type="checkbox"/></p> <p>Ranitidina <input type="checkbox"/></p> <p>Roxatidina <input type="checkbox"/></p> <p><b>Inibitori Pompa Protonica</b></p> <p>Esomeprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Lansoprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Omeprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Pantoprazolo <input type="checkbox"/></p> <p>Rabeprazolo <input type="checkbox"/></p>	

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_ Dose \_\_\_\_\_ Posologia \_\_\_\_\_

Durata del trattamento \_\_\_\_\_

Data rilascio \_\_\_\_\_

Timbro e firma

Medico prescrittore

con centro di appartenenza

*[Handwritten signature]*

**GERD**  
**American College**  
**Gastroenterologia**  
**2013**

# AMERICAN COLLEGE GASTROENTEROLOGIA 2013 - GERD

## La diagnosi

- 1) Si può formulare **diagnosi presunta di GERD in presenza di sintomi tipici** (bruciore retrosternale e reflusso). In questo caso è indicato un tentativo terapeutico con un ciclo di inibitori di pompa protonica (IPP)
- 2) I pazienti con dolore toracico di origine non cardiaca (da escludere in prima istanza) nei quali si sospetta un GERD vanno indagati prima di iniziare la terapia.
- 3) **La radiografia del tubo digerente NON va utilizzata** per porre diagnosi di GERD
- 4) **La gastroscopia non è richiesta in presenza di sintomi tipici ma è raccomandata in presenza dei cosiddetti sintomi d'allarme** e per identificare i pazienti a rischio di complicanze. Non è indicato ripetere la gastroscopia se non è presente esofago di Barrett e se non vi sono nuovi sintomi.

# AMERICAN COLLEGE GASTROENTEROLOGIA 2013 - GERD

## La diagnosi

- 5) Biopsie di routine dello esofago distale NON sono indicate per la diagnosi di GERD.
- 6) La **manometria** è indicata nella valutazione preoperatoria ma non nella diagnosi di GERD
- 7) **La ph metria delle 24 ore** è indicata prima di terapia endoscopica nei pazienti con esofagite non erosiva, non responder alla terapia con IPP e in situazioni **dove la diagnosi di GERD è incerta**. E' l'unico esame in grado di stabilire una **correlazione tra sintomi e reflusso**.
- 8) La ph metria esofagea NON è richiesta in presenza di Barrett per porre diagnosi di GERD.
- 9) La ricerca di Helicobacter pylori NON è indicata nei pazienti affetti da GERD e l'eradicazione di eventuale infezione da Helicobacter pylori non è indicata come parte della terapia antireflusso.

# AMERICAN COLLEGE GASTROENTEROLOGIA 2013 - GERD

## La terapia

- 1) Il calo ponderale è raccomandato
- 2) Alzare la testata del letto è raccomandato così come evitare pasti nelle 2/3 ore prima di dormire in presenza di GERD notturno
- 3) La dieta che prevede l'eliminazione di particolari alimenti (cioccolato, caffeina, alcolici, cibo piccante) NON è raccomandata
- 4) Un ciclo di terapia di **otto settimane con un IPP è la terapia di scelta** e non ci sono differenze significative nell'utilizzo dei diversi inibitori di pompa
- 5) Gli IPP dovrebbero esser assunti **30/60 minuti prima dei pasti**
- 6) **La terapia iniziale dovrebbe prevedere una somministrazione giornaliera del farmaco prima del pasto principale e nei pazienti con risposta incompleta andrebbe modificato l'orario di assunzione o considerata la doppia somministrazione giornaliera in pazienti con sintomi notturni, orari variabili o disturbi del sonno.**
- 7) **I pazienti che non rispondono all'IPP vanno indagati**

# AMERICAN COLLEGE GASTROENTEROLOGIA 2013 - GERD

## La terapia

8) Nei pazienti con **risposta parziale all'IPP** aumentare il dosaggio o **modificare il tipo di IPP può essere efficace.**

9) **La terapia di mantenimento a lungo termine va somministrata ai pazienti che hanno sintomi alla sospensione o complicanze compresa l'esofagite erosiva ed il Barrett. Il dosaggio deve essere il minimo efficace.**

10) Gli anti H2 (derivati della cimetidina) vanno utilizzati nei pazienti senza esofagite erosiva per il mantenimento se i sintomi ricompaiono alla sospensione della terapia

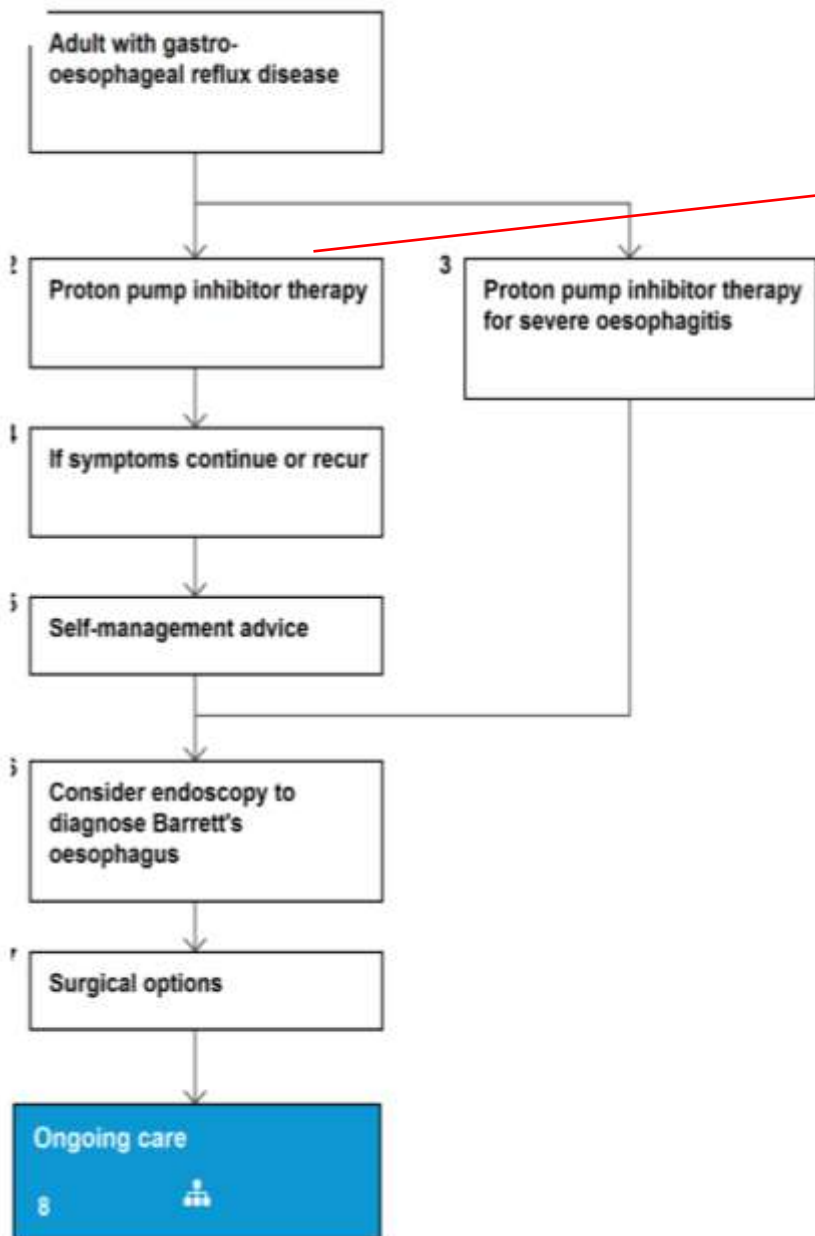
11) I procinetici o il baclofen (farmaco non ancora approvato dalla FDA negli Stati Uniti e pertanto il suo impiego è ancora in fase di studio) non vanno utilizzati prima di aver eseguito un approfondimento diagnostico

12) Con l'esclusione delle pazienti in gravidanza, il sucralfato non è indicato

13) Gli inibitori di pompa sono sicuri in **gravidanza** se l'assunzione è indicata (**OMEPRAZOLO, da scheda tecnica**)



**Algoritmi  
Diagnostico-terapeutici  
NICE 2015**



**1 Adult with gastro-oesophageal reflux disease**

Manage uninvestigated 'reflux-like' symptoms as uninvestigated dyspepsia.

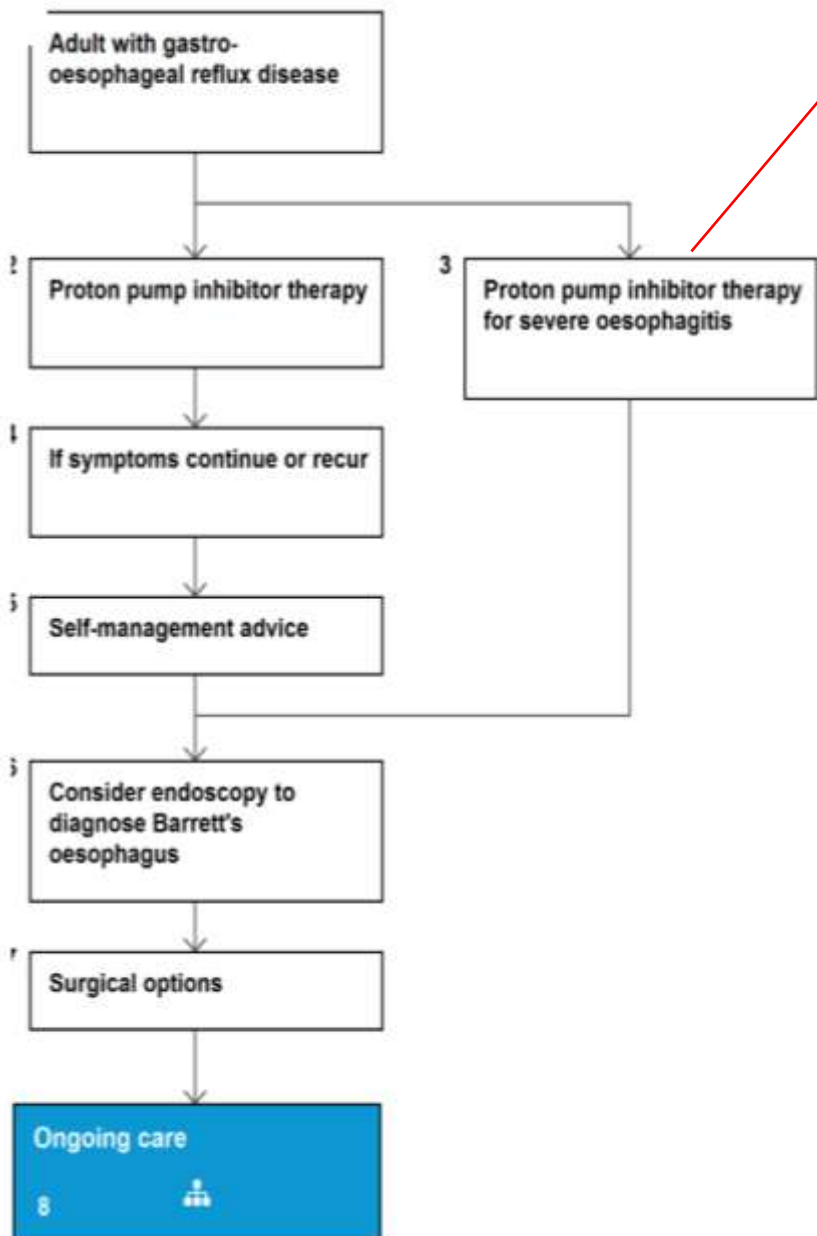
**2 Proton pump inhibitor therapy**

Offer people with gastro-oesophageal reflux disease a **full-dose PPI (see table) for 4 or 8 weeks**.

People who have had dilatation of an oesophageal stricture should remain on long-term full-dose PPI therapy (see table).

Proton pump inhibitor doses relating to evidence synthesis and recommendations in clinical guideline 17

Proton pump inhibitor	Full/standard dose	Low dose (on-demand dose)	Double dose
Esomeprazole	20 mg <sup>1</sup> once a day	Not available	40 mg <sup>2</sup> once a day
Lansoprazole	30 mg once a day	15 mg once a day	30 mg <sup>2</sup> twice a day
Omeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	40 mg once a day
Pantoprazole	40 mg once a day	20 mg once a day	40 mg twice a day
Rabeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	20 mg twice a day



### 3 Proton pump inhibitor therapy for severe oesophagitis

#### Initial treatment

Offer people a full-dose PPI (see table) for 8 weeks to heal severe oesophagitis, taking into account the person's preference and clinical circumstances (for example, underlying health conditions and possible interactions with other drugs).

#### If initial treatment fails

If initial treatment for healing severe oesophagitis fails, consider a high dose of the initial PPI, switching to another full-dose PPI (see table) or switching to another high-dose PPI (see table), taking into account the person's preference and clinical circumstances (for example, tolerability of the initial PPI, underlying health conditions and possible interactions with other drugs).

#### Maintenance treatment

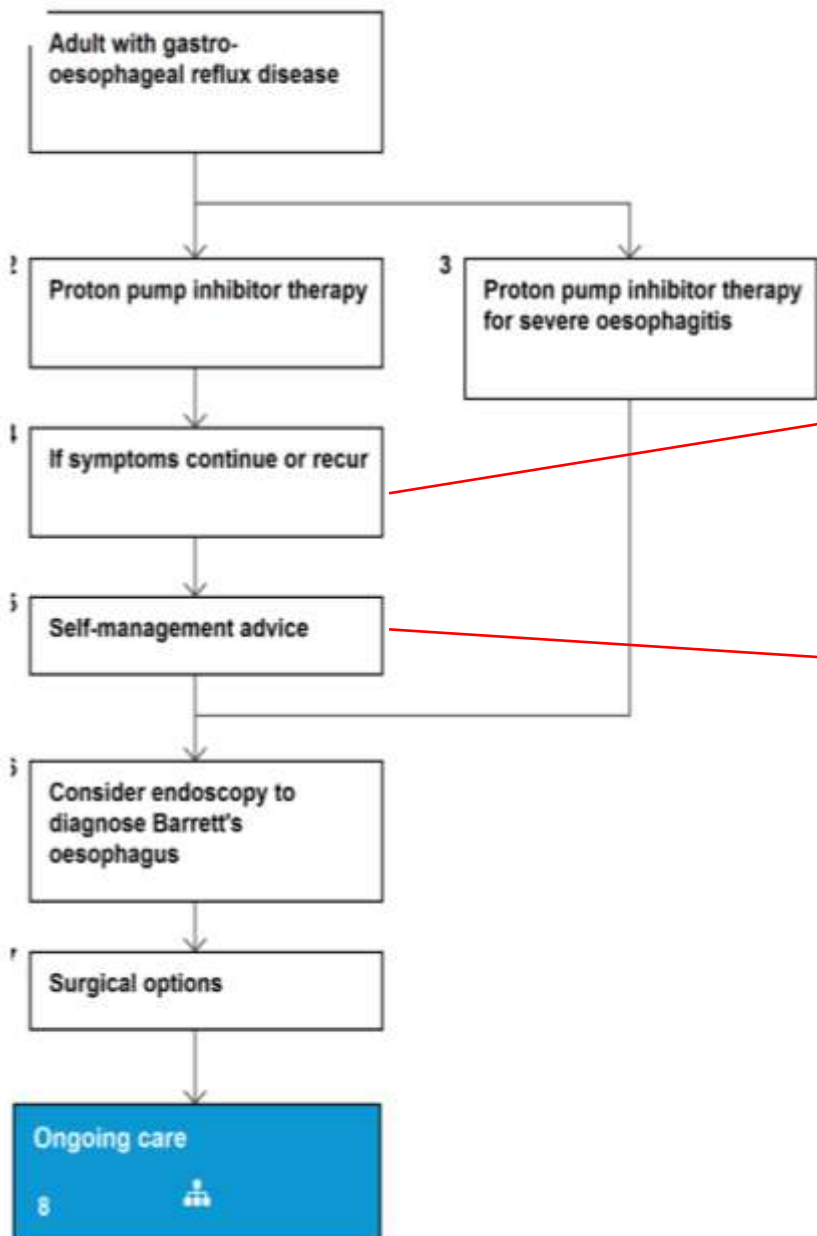
Offer a full-dose PPI (see table) long term as maintenance treatment for people with severe oesophagitis, taking into account the person's preference and clinical circumstances (for example, tolerability of the PPI, underlying health conditions and possible interactions with other drugs), and the acquisition cost of the PPI.

#### If maintenance treatment fails

If the person's severe oesophagitis fails to respond to maintenance treatment, carry out a clinical review. Consider switching to another PPI at full dose or high dose (see table), taking into account the person's preference and clinical circumstances, and/or seeking specialist advice.

#### Proton pump inhibitor doses for severe oesophagitis in this pathway

Proton pump inhibitor	Full/standard dose	Low dose (on-demand dose)	High/double dose
Esomeprazole	(40 mg <sup>1</sup> once a day)	(20 mg once a day)	(40 mg twice a day)



Lansoprazole	30 mg once a day	15 mg once a day	30 mg <sup>1</sup> twice a day
Omeprazole	(40 mg once a day)	(20 mg once a day)	(40 mg twice a day)
Pantoprazole	40 mg once a day	20 mg once a day	40 mg twice a day
Rabeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	20 mg twice a day

**4 If symptoms continue or recur**

If symptoms recur after initial treatment, offer a PPI at the lowest dose possible to control symptoms.

Offer H<sub>2</sub>RA therapy if there is an inadequate response to a PPI.

**5 Self-management advice**

Discuss with people how they can manage their own symptoms by using the treatment when they need it.

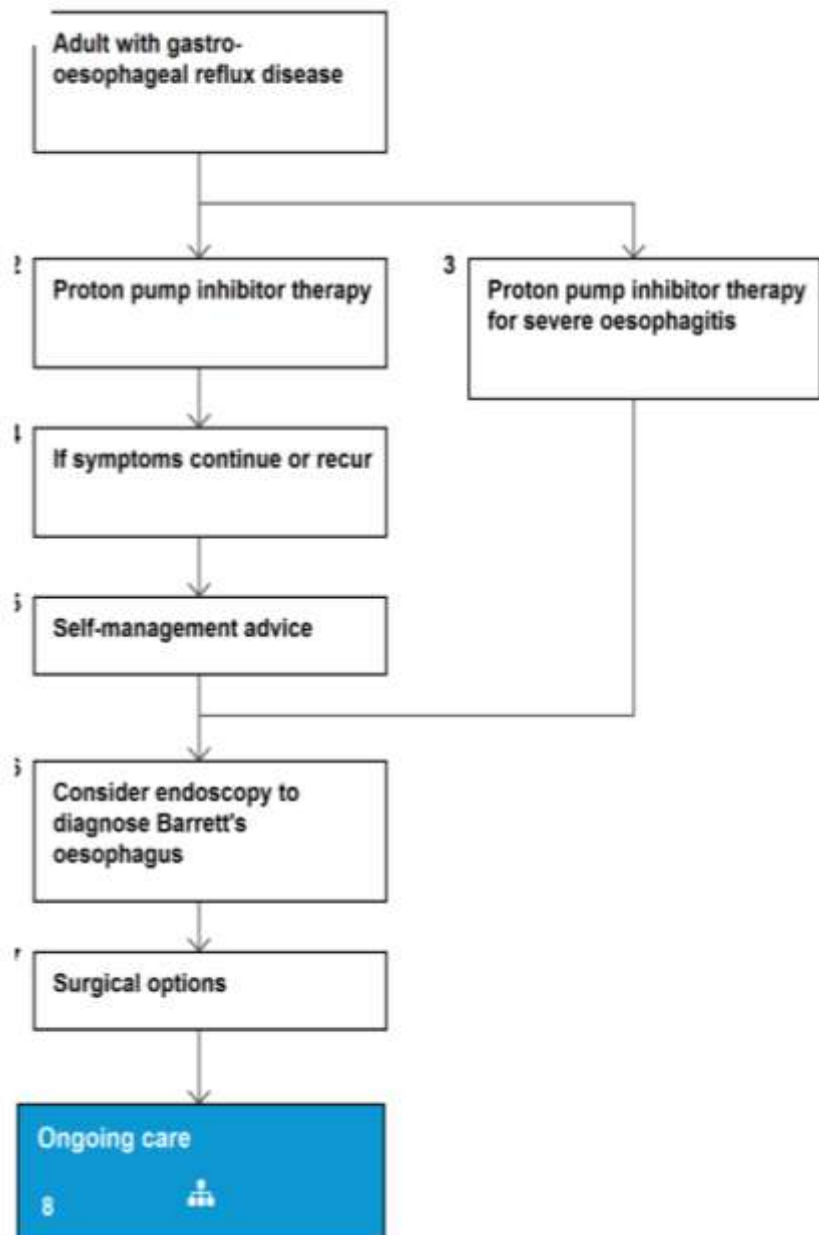
**6 Consider endoscopy to diagnose Barrett's oesophagus**

Do not routinely offer endoscopy to diagnose Barrett's oesophagus, but consider it if the person has gastro-oesophageal reflux disease. Discuss the person's preferences and their individual risk factors (for example, long duration of symptoms, increased frequency of symptoms, previous oesophagitis, previous hiatus hernia, oesophageal stricture or oesophageal ulcers, or male gender).

NICE has produced a pathway on managing [Barrett's oesophagus](#).

<sup>1</sup> Off-label dose for gastro-oesophageal reflux disease.





## 7 Surgical options

### Laparoscopic fundoplication

Consider laparoscopic fundoplication for people who have:

- a confirmed diagnosis of acid reflux and adequate symptom control with acid suppression therapy but who do not wish to continue with this therapy long term
- a confirmed diagnosis of acid reflux and symptoms that are responding to a PPI, but who cannot tolerate acid suppression therapy.

### Interventional procedures

NICE has published interventional procedures guidance on [catheterless oesophageal pH monitoring](#) with normal arrangements for clinical governance, consent and audit.

NICE has published interventional procedures guidance on the following procedures with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research:

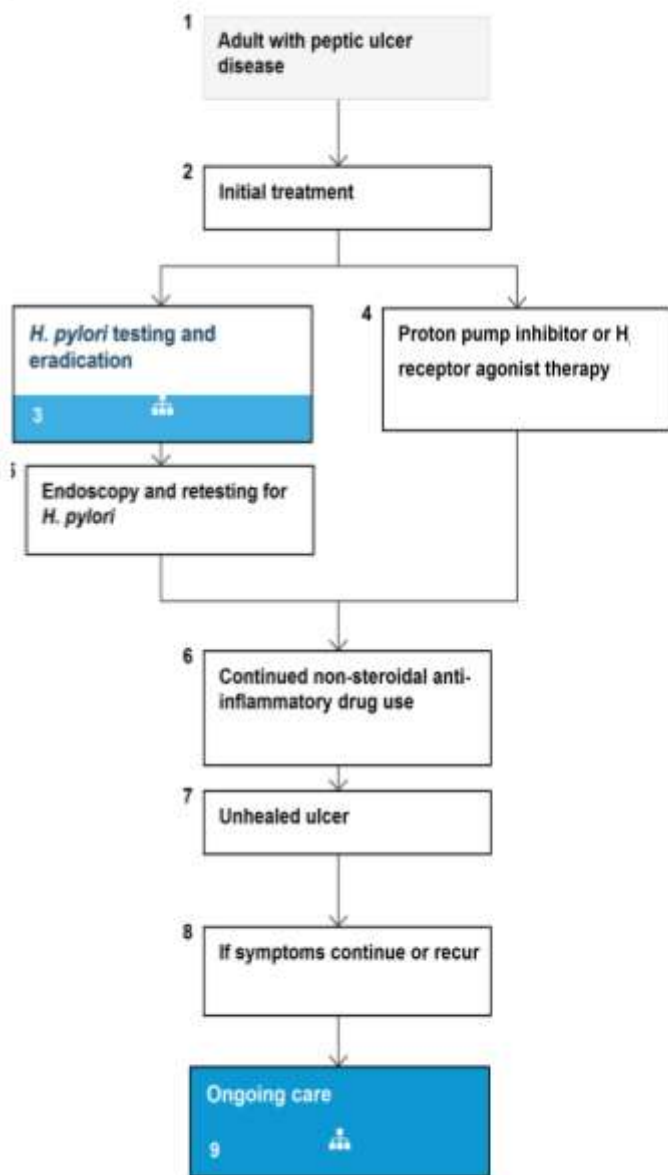
- [endoscopic radiofrequency ablation for gastro-oesophageal reflux disease](#)
- [laparoscopic insertion of a magnetic bead band for gastro-oesophageal reflux disease](#)
- [endoluminal gastroplication for gastro-oesophageal reflux disease](#)
- [endoscopic augmentation of the lower oesophageal sphincter using hydrogel implants for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease](#)
- [endoscopic injection of bulking agents for gastro-oesophageal reflux disease](#).

NICE has published interventional procedures guidance on [electrical stimulation of the lower oesophageal sphincter for treating gastro-oesophageal reflux disease](#) that should be used only in the context of research.

## 8 Ongoing care

See [dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease/dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease in adults /Ongoing care](#)





**1 Adult with peptic ulcer disease**

No additional information

**2 Initial treatment**

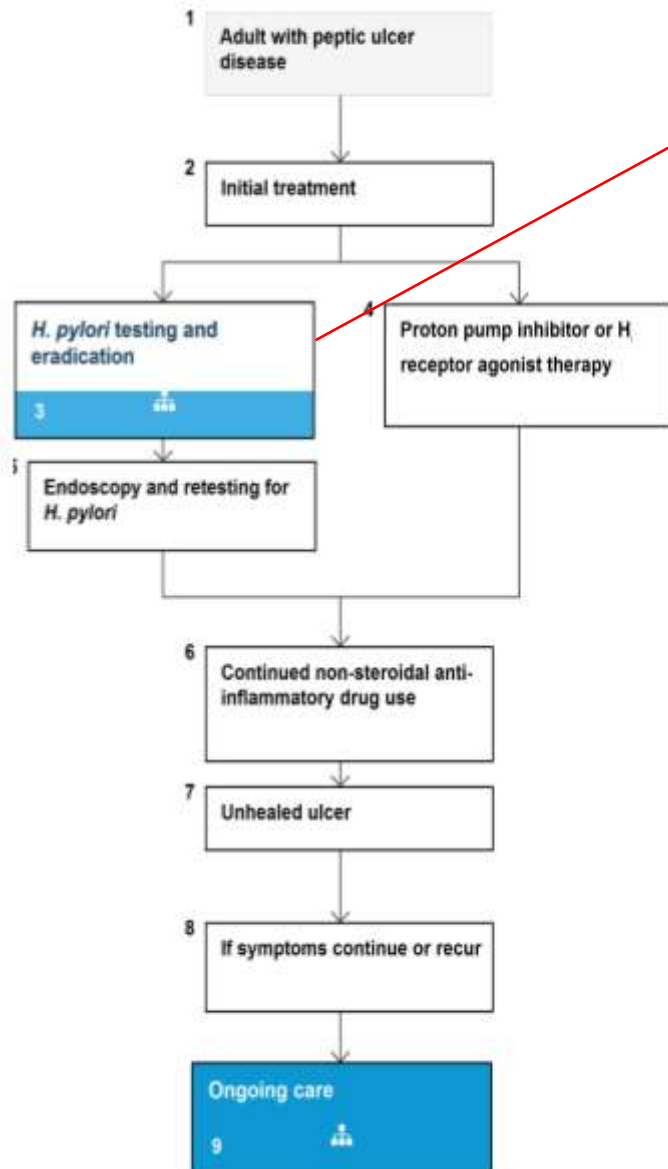
Offer *H. pylori* eradication therapy to people who have tested positive for *H. pylori* and who have peptic ulcer disease.

For people using NSAIDs with diagnosed peptic ulcer, stop the use of NSAIDs where possible. Offer full-dose PPI (see table) or H<sub>2</sub>RA therapy for 8 weeks and, if *H. pylori* is present, subsequently offer eradication therapy.

Proton pump inhibitor doses relating to evidence synthesis and recommendations in clinical guideline 17

Proton pump inhibitor	Full/standard dose	Low dose (on-demand dose)	Double dose
Esomeprazole	20 mg <sup>1</sup> once a day	Not available	40 mg <sup>2</sup> once a day
Lansoprazole	30 mg once a day	15 mg once a day	30 mg <sup>2</sup> twice a day
Omeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	40 mg once a day
Pantoprazole	40 mg once a day	20 mg once a day	40 mg twice a day
Rabeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	20 mg twice a day

Managing peptic ulcer disease in adults



**3 H. pylori testing and eradication**

See [Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease / Helicobacter pylori testing and eradication in adults](#)

**4 Proton pump inhibitor or H2 receptor agonist therapy**

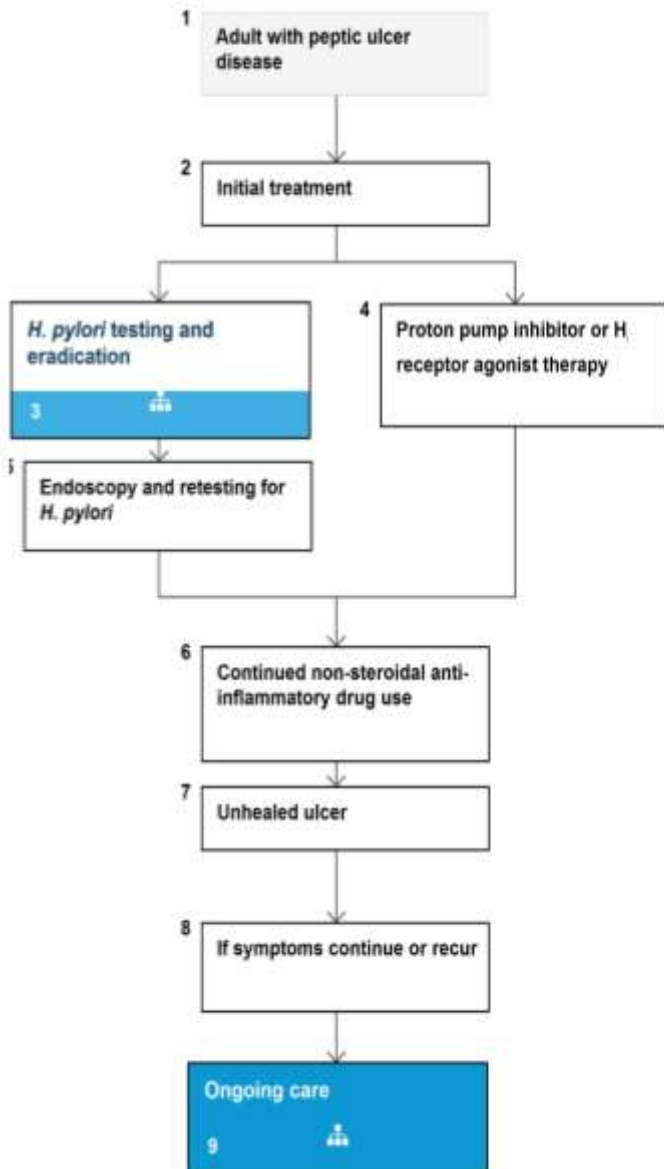
Offer full-dose PPI (see table) or H2RA therapy for 4 to 8 weeks to people who have tested negative for *H. pylori* who are not taking NSAIDs.

Proton pump inhibitor doses relating to evidence synthesis and recommendations in clinical guideline 17

Proton pump inhibitor	Full/standard dose	Low dose (on-demand dose)	Double dose
Esomeprazole	20 mg <sup>1</sup> once a day	Not available	40 mg <sup>2</sup> once a day
Lansoprazole	30 mg once a day	15 mg once a day	30 mg <sup>2</sup> twice a day
Omeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	40 mg once a day
Pantoprazole	40 mg once a day	20 mg once a day	40 mg twice a day
Rabeprazole	20 mg once a day	10 mg once a day	20 mg twice a day

<sup>1</sup> Lower than the licensed starting dose for esomeprazole in gastro-oesophageal reflux disease, which is 40 mg, but considered to be dose-equivalent to other PPIs. When undertaking meta-analysis of dose-related effects, NICE classed esomeprazole 20 mg as a full-dose equivalent to omeprazole 20 mg.





### 5 Endoscopy and retesting for *H. pylori*

Offer people with gastric ulcer and *H. pylori* repeat endoscopy 6 to 8 weeks after beginning treatment, depending on the size of the lesion.

Offer people with peptic ulcer (gastric or duodenal) and *H. pylori* retesting for *H. pylori* 6 to 8 weeks after beginning treatment, depending on the size of the lesion.

Perform re-testing for *H. pylori* using a carbon-13 urea breath test. (There is currently insufficient evidence to recommend the stool antigen test as a test of eradication.)

### 6 Continued non-steroidal anti-inflammatory drug use

For people continuing to take NSAIDs after a peptic ulcer has healed, discuss the potential harm from NSAID treatment. Review the need for NSAID use regularly (at least every 6 months) and offer a trial of use on a limited, 'as-needed' basis. Consider reducing the dose, substituting an NSAID with paracetamol, or using an alternative analgesic or low-dose ibuprofen (1.2 g daily).

In people at high risk (previous ulceration) and for whom NSAID continuation is necessary, consider a COX-2 selective NSAID instead of a standard NSAID. In either case, prescribe with a PPI.

### 7 Unhealed ulcer

In people with an unhealed ulcer, exclude non-adherence, malignancy, failure to detect *H. pylori*, inadvertent NSAID use, other ulcer-inducing medication and rare causes such as Zollinger–Ellison syndrome or Crohn's disease.

NICE has produced a pathway on [Crohn's disease](#).

### 8 If symptoms continue or recur

If symptoms recur after initial treatment, offer a PPI to be taken at the lowest dose possible to control symptoms. Discuss using the treatment on an 'as-needed' basis with people to manage their own symptoms.

## PPI TEST

- È l' utilizzo di un **inibitore di pompa protonica ad alto dosaggio per un periodo di tempo limitato**, finalizzato a valutare un miglioramento sintomatologico.
- Proposto sostanzialmente per superare i limiti di sensibilità, costi e complessità di endoscopia e pHmetria, ed è applicabile sia a pazienti con sintomatologia tipica sia a quelli con patologia atipica, quale dolore toracico non cardiaco.
- **Limiti di specificità** (per risposta anche in presenza di patologia differente dalla MRGE, quale la dispepsia funzionale, l'ulcera gastrica duodenale o la stessa patologia neoplastica) e dubbi di tutela medico-legale.
- Inoltre il dosaggio farmacologico e la valutazione del miglioramento sintomatologico attualmente **mancono di standardizzazione**.
- Le recenti linee guida di Montreal (American College of Gastroenterology, ottobre 2008) suggeriscono trattamento a **pieno dosaggio per 4 settimane, seguito da un periodo di 2 settimane a doppio dosaggio in caso di inefficacia**, prima di procedere all'endoscopia.

**WFFA!**



**GRAZIE PER L' ATTENZIONE  
... E ... LA PAZIENZA!**

**ANTONIO GUERRA**

**Tabella 4.4.2.** Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine [numeratore], sul totale dei pazienti con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 1.019.866		2013 N = 989.932		2012 N = 961.924	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>54,9</b>	<b>-0,3</b>	<b>55,0</b>	<b>1,9</b>	<b>54,0</b>	<b>/</b>
<b>Area geografica</b>						
Nord	55,2	0,0	55,2	2,5	53,9	/
Centro	54,9	0,1	54,8	1,4	54,1	/
Sud	54,1	-1,4	54,9	0,8	54,4	/
<b>Genere</b>						
Maschio	57,0	-0,2	57,2	1,9	56,1	/
Femmina	52,4	-0,4	52,6	1,7	51,7	/
<b>Classi di età</b>						
≤45	22,6	-5,1	23,8	0,2	23,8	/
46-65	55,6	-1,4	56,3	0,7	55,9	/
66-75	63,4	-0,1	63,5	1,8	62,3	/
>75	50,9	0,8	50,5	3,2	48,9	/
Follow-up fino al 31-12-2014 <sup>a</sup>	54,9		58,6		60,7	

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).

La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera per diabete o evento CV (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) oppure la data dell'ultima prescrizione di farmaci antidiabetici in assenza di degenza ospedaliera rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

<sup>a</sup>La presenza di terapia con statine è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2014.

**Tabella 4.4.3. Numero di pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].**

	2014 N = 1.860.754		2013 N = 1.814.434		2012 N = 1.734.768	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>77,1</b>	<b>-0,4</b>	<b>77,4</b>	<b>-0,5</b>	<b>77,8</b>	<b>/</b>
<b>Area geografica</b>						
Nord	77,5	-0,5	77,9	-0,3	78,1	/
Centro	78,4	0,0	78,4	-0,6	78,8	/
Sud	74,7	-0,4	75,0	-0,9	75,7	/
<b>Genere</b>						
Maschio	74,6	-0,5	75,0	-0,6	75,4	/
Femmina	79,6	-0,2	79,7	-0,3	80,0	/
<b>Classi di età</b>						
≤45	87,0	0,0	87,0	-0,2	87,1	/
46-65	78,8	-0,1	78,8	-0,1	78,9	/
66-75	75,2	-0,4	75,5	-0,6	76,0	/
>75	76,8	-0,5	77,2	-0,6	77,7	/
<b>Pregresso trattamento<sup>§</sup></b>						
Nuovi trattati	83,3	-1,4	84,5	-0,3	84,7	/
Già in trattamento	75,6	-0,4	75,9	-0,3	76,1	/
<b>Pregresso dal 01-01-2009<sup>¶</sup></b>	<b>72,5</b>		<b>73,7</b>		<b>75,0</b>	

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

¶La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

**Tabella 4.4.4.** Numero di pazienti senza pregresso evento CV o diabete trattati con statine a bassa potenza\* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 1.435.254		2013 N = 1.404.442		2012 N = 1.349.172	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>39,6</b>	<b>-4,4</b>	<b>41,4</b>	<b>-5,8</b>	<b>44,0</b>	<b>/</b>
<b>Area geografica</b>						
Nord	39,1	-5,1	41,2	-6,2	43,9	/
Centro	43,4	-4,7	45,6	-5,9	48,5	/
Sud	36,8	-1,4	37,3	-3,9	38,8	/
<b>Genere</b>						
Maschio	35,3	-5,4	37,4	-7,0	40,2	/
Femmina	43,5	-3,6	45,1	-4,8	47,4	/
<b>Classi di età</b>						
≤45	33,6	-4,0	35,0	-8,6	38,2	/
46-65	35,6	-5,0	37,5	-7,2	40,4	/
66-75	39,7	-4,8	41,8	-5,7	44,3	/
>75	43,8	-4,2	45,7	-5,1	48,2	/
<b>Pregresso trattamento§</b>						
Nuovi trattati	40,8	-1,9	41,6	-15,0	48,9	/
Già in trattamento	39,3	-5,1	41,4	-2,9	42,6	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stato ricercato nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

\*Statine a bassa potenza: simvastatina (C10AA01), lovastatina (C10AA02), pravastatina (C10AA03), fluvastatina (C10AA04).

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

**Tabella 4.4.5.** Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine ad alta potenza\* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2014 N = 425.500		2013 N = 409.992		2012 N = 385.596	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>64,4</b>	<b>2,5</b>	<b>62,8</b>	<b>3,5</b>	<b>60,7</b>	<b>/</b>
<b>Area geografica</b>						
Nord	64,2	3,0	62,3	3,6	60,1	/
Centro	61,0	3,1	59,1	4,2	56,7	/
Sud	68,1	1,0	67,4	2,5	65,8	/
<b>Genere</b>						
Maschio	67,0	2,6	65,3	3,6	63,0	/
Femmina	61,3	2,4	59,9	3,4	57,9	/
<b>Classi di età</b>						
≤45	68,7	2,4	67,1	2,4	65,5	/
46-65	68,0	2,2	66,6	3,2	64,5	/
66-75	64,7	2,7	63,0	4,0	60,6	/
>75	60,8	3,4	58,8	4,1	56,5	/
<b>Pregresso trattamento§</b>						
Nuovi trattati	64,4	0,7	63,9	12,1	57,0	/
Già in trattamento	64,4	2,8	62,6	2,3	61,2	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

\*Statine ad alta potenza: atorvastatina (C10AA05), rosuvastatina (C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (C10BA02).

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.



**Tabella 4.4.6.** Numero di pazienti trattati aderenti al trattamento con statine [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2014 N = 1.768.218		2013 N = 1.690.168		2012 N = 1.597.006	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>43,1</b>	<b>0,0</b>	<b>43,1</b>	<b>3,9</b>	<b>41,5</b>	<b>/</b>
<b>Area geografica</b>						
Nord	47,6	0,9	47,2	4,0	45,4	/
Centro	35,2	-8,1	38,4	2,9	37,3	/
Sud	38,3	5,0	36,5	5,0	34,8	/
<b>Genere</b>						
Maschio	46,4	-0,5	46,6	3,3	45,1	/
Femmina	40,0	0,5	39,8	4,5	38,1	/
<b>Classi di età</b>						
≤45	26,2	-0,6	26,3	2,9	25,6	/
46-65	40,8	-1,0	41,2	2,9	40,0	/
66-75	46,1	0,0	46,1	4,4	44,2	/
>75	43,7	0,4	43,5	3,8	41,9	/
<b>Progresso trattamento§</b>						
Nuovi trattati	24,1	-3,7	25,0	0,7	24,8	/
Già in trattamento	47,2	-0,5	47,5	3,8	45,7	/
<b>Comorbidità</b>						
Senza pregresso evento CV o diabete	41,6	0,0	41,5	4,1	39,9	/
Con pregresso evento CV o diabete	48,5	-0,4	48,7	3,0	47,3	/
<b>TOTALE senza occasionali*</b>	<b>47,1</b>	<b>-0,2</b>	<b>47,2</b>	<b>3,3</b>	<b>45,7</b>	<b>/</b>

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2014, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2013 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2013 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

\*Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.