

Nota 48 e 48bis, Farmaci Antiulcera

Commento di **Enzo Ubaldi**

Responsabile Area gastroenterologica, SIMG

Classe A, limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni:
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, fino a un anno: sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante; malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica): Cimetidina; Famotidina; Lansoprazolo; Nizatidina; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo; Ranitidina; Roxatidina.

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%. È stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp-positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante invece non migliora la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

In sintesi, il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti.

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa.

La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, può associarsi a esofagite e può esitare in metaplasia dell'epitelio (esofago di Barrett), a rischio di evoluzione neoplastica. Se la sintomatologia da reflusso è severa e recidivante, nei soggetti oltre i 45 anni, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica. Si segnala che nei soggetti Hp-positivi la malattia da

reflusso gastroesofageo e l'esofagite possono essere aggravate dall'eradicazione dell'infezione, che è pertanto controindicata.

Per l'impiego degli antisecretori nel danno gastroduodenale da FANS si rimanda alla nota 1.

Nota 48bis

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione

trattamento per 2-4 settimane dell'ulcera peptica *Helicobacter pylori* positiva in associazione con altri farmaci eradicanti.

Principio attivo: Ranitidina bismuto citrato.

Motivazioni e criteri applicativi

La ranitidina-bismuto citrato associa l'effetto antisecretorio dell'H₂-antagonista con quello antibatterico nei confronti dell'*Helicobacter pylori* (Hp) del bismuto, non sufficiente da solo per l'eradicazione. La sua efficacia nell'ulcera peptica Hp-positiva è ben documentata. La tollerabilità è generalmente eccellente. Colora le feci in nero, e questo può suscitare allarme se falsamente interpretato come melena. È controindicato nei soggetti con ridotta clearance renale (>25 ml/min), valore non infrequente negli anziani, nei quali va perciò somministrato con cautela. Nell'impiegare il farmaco bisogna tener presente che esso:

non è efficace da solo per il doppio obiettivo di guarigione dell'ulcera e di eradicazione dell'Hp, finalità che richiede l'associazione con uno o due antibiotici

non è indicato nelle dispepsie, nel reflusso gastroesofageo e nelle rare ulcere Hp-negative, condizioni nelle quali non c'è ragione di somministrazione di bismuto;

non deve essere usato per trattamenti prolungati oltre le 8 settimane. Una recente nota della European Medicines Evaluation Agency (EMA) raccomanda di non superare due cicli di 8 settimane in un anno

Commento

La Nota 48 è alla sua terza riformulazione e nella breve storia delle Note è forse quella che ha scatenato le più accese discussioni e contestazioni.

Questo perché è l'unica concernente la classe di farmaci al 2°-3° posto della spesa farmaceutica globale. Inoltre, perché gli antiulcera hanno indicazioni che riguardano buona parte della popolazione generale.

Emerge immediatamente, tra le indicazioni, la novità costituita dalla Malattia da Reflusso Gastroesofageo con o senza esofagite (precedentemente si parlava solo di esofagite), sia come primo episodio sia recidivante.

Si tratta a mio parere di una giusta "correzione di tiro".

Purtroppo non viene accettata dalla CUF la prescrivibilità né per la strategia "test and treat" riguardante l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (vedi commenti successivi), né per una serie di condizioni frequenti nella pratica clinica in cui è indicato un trattamento con farmaci antisecretori

(gastroduodeniti, cirrotici con gastropatia congestizia e varici ecc.).

Commento a “motivazioni e criteri applicativi” - dispepsia

Se è indiscutibile l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nell'ulcera duodenale e gastrica e nel linfoma gastrico MALT (MALToma), forti contrasti esistono tra i gastroenterologi per molte altre condizioni cliniche, dispepsia in primis. Tra l'altro il termine “dispepsia non ulcerosa”, mutuato dal linguaggio anglosassone, dovrebbe essere abbandonato a favore del termine “dispepsia funzionale”.

Riportiamo una sintesi dei punti chiave della Conferenza di Maastricht-2000 (il Report completo è in via di pubblicazione) non perché costituisca un “vangelo”, ma perché è una guida razionale elaborata da esperti europei, specialisti e di medicina generale, sulla base delle evidenze disponibili (tra parentesi compare il grado di evidenza: 1=forte evidenza, fino a >5=insufficiente evidenza).

Tra le indicazioni fortemente raccomandate per l'eradicazione dell'HP compaiono:

- ulcera duodenale e gastrica
- MALToma
- gastrite atrofica
- pazienti gastrosecati
- parenti di primo grado di pazienti con cancro gastrico
- pazienti che, dopo consultazione medica, ne facciano specifica richiesta.

Nella dispepsia funzionale l'eradicazione dell'HP è una opzione appropriata e questo porta ad un miglioramento sintomatico a lungo termine in un sottogruppo di pazienti.

In relazione alla Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE), l'eradicazione dell'HP non è associata con il suo sviluppo, non peggiora una MRGE esistente, dovrebbe essere effettuata in pazienti che necessitano di terapia antisecretiva a lungo termine.

Per i soggetti che assumono FANS si veda il commento alla Nota CUF 1.

Un approccio “test and treat” dovrebbe essere utilizzato in pazienti adulti con dispepsia persistente di età <45 anni (il cut-off dell'età è da adattare localmente) dopo aver escluso i pazienti con sintomi prevalenti di MRGE, che utilizzano FANS, con sintomi d'allarme o con storia familiare di cancro gastrico.

Nella Nota CUF si afferma che negli ultimi due anni sono stati pubblicati almeno quattro Trial che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante nella dispepsia funzionale (non la definiamo non-

ulcerosa). Ebbene, è altrettanto vero che sono stati pubblicati almeno altri quattro Trial, condotti principalmente nell'ambito delle cure primarie, che hanno dimostrato la validità dell'eradicazione nella dispepsia, soprattutto in termini di costo-efficacia (buoni risultati clinici, riduzione degli esami endoscopici).

Del resto è esperienza comune la validità di un approccio "test and treat" (ossia della ricerca dell'infezione da Hp con test non invasivi e conseguente eradicazione) in pazienti selezionati (giovani-adulti con sintomi simil-ulcerosi centrati nell'addome superiore, senza sintomi di allarme né di intestino irritabile).

Per eventuali approfondimenti si rimanda all'articolo di Alberto Bozzani (medico generale e specialista in gastroenterologia, Area Gastroenterologica SIMG) in "La Rivista del Medico Pratico" settembre 2000.

In conclusione

La nota CUF continua a negare la prescrivibilità per molte delle indicazioni suggerite dalla Consensus di Maastricht (tra l'altro la strategia "test and treat" è riconosciuta in tutti i Paesi europei) da parte della corrente di pensiero specialistica che provvede alla stesura del documento.

È evidente la posizione nettamente contraria alle indicazioni di Maastricht sopra riportate a tale riguardo (stessa "corrente di pensiero").

Un capitolo molto importante non menzionato nelle motivazioni è quello delle manifestazioni atipiche ed extraesofagee della MRGE (dolore toracico simil-anginoso, tosse cronica, asma, raucedine ecc.). Si tratta di condizioni cliniche molto frequenti nella pratica clinica che riconoscono nell'acido refluito in esofago l'agente patogenetico e sono efficacemente risolvibili con terapia antisecretiva. La loro gestione e terapia fa parte della MRGE e richiederà una attenzione ed un impegno sempre maggiore del MG.

Nessun commento alla nota 48 bis

La spesa lorda per farmaci dell'apparato gastrointestinale (06/1999 –06/2000) è aumentata del 10%, quantificata nel primo semestre 2000 in circa 1.236 miliardi lire lordi a carico del SSN (da "I Rapporto nazionale Osservatorio Nazionale MINSAN"), sostenuta per il 90% da molecole per la malattia peptica e per il diabete.

Tabella 1

Molecola	Spesa lorda procapite	DDD / 1000 ab die
----------	-----------------------	-------------------

Omeprazolo	4159	5,3
Ranitidina	2265	3,8
Cisapride	1477	3,1
Mesalazina	967	1,4
Lanzoprazolo	908	1,2
Pantoprazolo	871	1,3

