

ENZO UBALDI, CESARE TOSETTI
Area Gastroenterologia,
Società Italiana di Medicina Generale

Gli inibitori della pompa protonica (IPP), farmaci con potente azione inibente la secrezione acida gastrica, costituiscono una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti degli ultimi anni che ha fortemente influenzato la gestione e la conoscenza delle patologie acidocorrelate; il suo mercato è in continua crescita e l'intera categoria è ai primi posti della spesa farmaceutica in tutto il mondo.

Secondo dati forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego di Medicinali, gli IPP hanno rappresentato nel 2001 una delle prime categorie per spesa complessiva (660 milioni di Euro), con una crescita del 52,2% rispetto all'anno precedente. L'incremento della spesa è dovuto quasi completamente all'aumento delle prescrizioni (+48,5%) piuttosto che all'aumento dei prezzi (+1,7%) ed al case-mix (+0,8%). Va osservato la parallela diminuzione della spesa di ranitidina (177 milioni di Euro; -9,2%), anch'essa dovuta alla variazione prescrittiva (-9,2%).

L'omeprazolo (2/3 dei consumi di IPP) rappresenta il farmaco che comporta la maggior spesa nazionale (405 milioni di Euro, 3,3% del totale), con un incremento del 55% rispetto all'anno precedente.

Sono oggi 5 gli IPP disponibili in Italia: il capostipite omeprazolo (immeso nel 1989), il lansoprazolo (1995), il pantoprazolo (1997), il rabeprazolo (1999) e l'esomeprazolo (2002).

Gli IPP sono disponibili a diverso dosaggio ed a diverso costo per confezione e non tutte le indicazioni previste in scheda tecnica sono simili per i vari IPP. Non tutti gli IPP sono ammessi a rimborsabilità secondo la nota 1 CUF.

OBIETTIVO

Puntualizzare l'attività dei vari IPP e, operando un confronto sulla base dei dati disponibili, cercare di rispondere ad alcuni quesiti: esistono differenze in termini di efficacia, di sicurezza, di tollerabilità?

Esistono indicazioni specifiche per l'utilizzo di un particolare IPP?

A quale dosaggio, in che modo e per quanto tempo utilizzare i vari IPP?

MECCANISMO D'AZIONE

Gli IPP sono benzimidazolici sostituiti che, dopo l'assorbimento intestinale, hanno un'emivita plasmatica relativamente breve (1-2 ore); la lunga durata d'azione è legata al peculiare meccanismo d'azione che consiste nel blocco irreversibile dell'enzima H^+/K^+ ATPasi (cosiddetta pompa protonica), via finale per la produzione dell'acido cloridrico da parte della cellula parietale gastrica, indipendentemente da ogni stimolo (istaminico, colinergico, gastrinico) e da ogni secondo messaggero intracellulare. Il meccanismo d'azione dei farmaci H_2 -antagonisti consiste invece nel blocco recettoriale del solo recettore istaminico.

Gli IPP, quali deboli basi lipofile, attraversano la membrana della cellula ed entrano nei canalicoli acidi. In questo ambiente acido gli IPP vengono protonati in sulfonamidi che reagiscono in modo covalente con i gruppi SH della cisteina presente nella pompa protonica. Per ripristinare la secrezione acida la cellula parietale gastrica è costretta a produrre nuove pompe protoniche o attivare pompe inattive. Il rabeprazolo forma un legame parzialmente reversibile con la pompa protonica la cui attività è

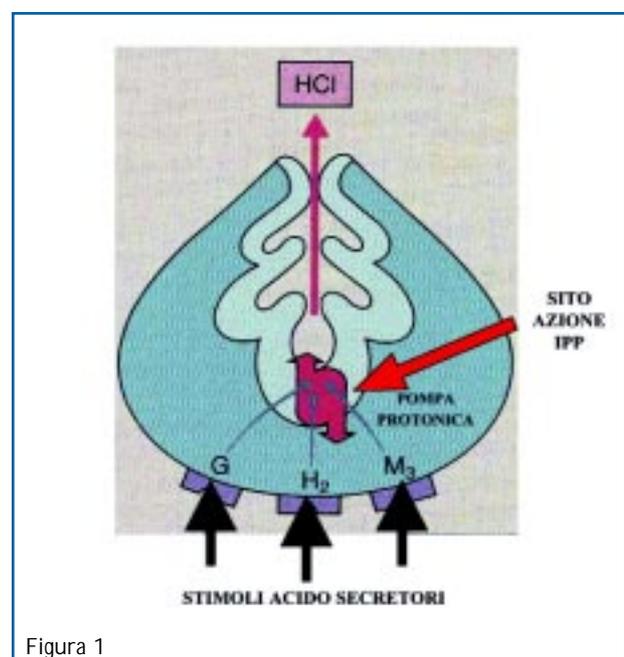


Figura 1

quindi legata non solo alla neosintesi ma anche alla emivita del farmaco che, inoltre, è attivato anche a pH relativamente meno acido (Fig. 1).

EFFICACIA RELATIVA

I fattori che determinano l'efficacia degli IPP sono l'area sotto la curva (AUC) dei profarmaci e la loro emivita di attivazione a pH 1 relativa all'emivita di eliminazione sierica. I due fattori sono simili per i vari IPP e quindi ne deriva una simile potenza ed efficacia antisecretoria. Infatti, mentre l'emivita di attivazione a pH 1 varia da 1 a 5 minuti, l'emivita di eliminazione plasmatica è di 1-2 ore e quindi le differenze di attivazione hanno poco significato funzionale rapportato al maggior tempo di permanenza a livello delle pompe protoniche.

Queste basi farmacologiche spiegano le conclusioni di una interessante *Review*¹ secondo cui i differenti IPP hanno un simile rapporto dose-risposta, cioè una simile potenza ed efficacia quando utilizzati allo stesso dosaggio in milligrammi.

Una caratteristica degli IPP è la loro ampia variabilità biologica: quando utilizzati a vari dosaggi nell'ambito di uno stesso studio, hanno dimostrato lo stesso effetto su diverse condizioni cliniche e parametri. Da questa ampia variabilità di efficacia si può anche dedurre che la stessa efficacia di due IPP utilizzati a dosaggi differenti non dimostra automaticamente una differenza di potenza.

Alcuni studi mettono in dubbio questo concetto di equipotenza degli IPP ma non tutti sono stati condotti in doppio cieco ed addirittura in alcuni studi sono risultati più efficaci farmaci a dosaggi inferiori².

Secondo i dati dell'azienda produttrice, l'esomeprazolo ha dimostrato una più elevata biodisponibilità, una maggiore AUC ed una minore variabilità nel profilo farmacocinetico interindividuale rispetto ad omeprazolo; inoltre

ha dimostrato una migliore efficacia nel mantenere il pH intragastrico > 4 rispetto ad altri IPP. Quanto queste caratteristiche farmacologiche si possano però tradurre in maggiore efficacia clinica e sicurezza rispetto ad altri IPP utilizzati agli stessi dosaggi deve essere dimostrato da ulteriori studi clinici comparativi.

Negli studi di Richter³ e Kahrilas⁴ l'esomeprazolo al dosaggio di 40 mg si è dimostrato superiore all'omeprazolo (utilizzato però a 20 mg) nel guarire pazienti con esofagite erosiva. Del resto numerosi studi in passato hanno dimostrato la superiorità dell'omeprazolo a 40 mg rispetto ai 20 mg nei pazienti con malattia da reflusso.

Interessante notare che entrambi gli isomeri di un particolare IPP sono attivati, in modo pH dipendente, attraverso la trasformazione in un'identica forma ciclica sulfenamidica che non è più otticamente attiva⁵.

In conclusione, la commercializzazione degli IPP a differenti dosaggi definiti standard (20 mg per omeprazolo e rabeprazolo, 30 mg per lansoprazolo, 40 mg per pantoprazolo ed esomeprazolo) sembra legata a differenti strategie per bilanciare dosaggio ottimale e sicurezza piuttosto che alla loro relativa efficacia che risulta essere abbastanza simile a parità di dosaggio con minime differenze negli outcome clinici ai dosaggi standard⁶.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli IPP sono generalmente ben tollerati. La frequenza ed il tipo di effetti collaterali sono simili a quelli osservati con H₂-antagonisti, non superano il 5% dei casi e non sono dose-correlati⁷: i più frequenti sono cefalea, diarrea, dolore addominale e nausea. Si ritiene che non vi siano potenziali interferenze sull'assorbimento di nutrienti o minerali, ad eccezione di complessi vitaminici. Si suggerisce comunque di monitorare i pazienti in trattamento prolungato, specialmente in caso di dimagrimento⁸.

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.

Poiché la prolungata soppressione dell'acidità gastrica provoca ipergastrinemia, il dibattito sui possibili effetti di promozione carcinogenica gastrica di queste sostanze è ampio e tuttora in corso. Studi di follow-up fino a 10 anni non hanno evidenziato trasformazioni displasiche della mucosa gastrica ⁹, ma solo aspetti iperplasi. Piuttosto, in presenza di infezione da *Helicobacter pylori*, il trattamento prolungato con IPP induce un allargamento della gastrite antrale al corpo gastrico, con peggioramento dell'atrofia ghiandolare ⁸⁻¹¹. Questi aspetti sono sostanzialmente presenti nei pazienti con esofagite piuttosto che nei pazienti con ulcera gastrica e duodenale, e suggeriscono l'eradicazione dell'infezione nei pazienti candidati a terapie prolungate.

L'uso di IPP in gravidanza non sembra indurre un aumento significativo del rischio di malformazioni: una recente metanalisi che ha valutato 600 casi ha evidenziato un rischio relativo di 1,2 (range 0,7-1,9) ¹². Gli IPP non sono indicati nell'allattamento e richiedono cautela d'uso in caso di epatopatia grave.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Gli IPP sono spesso utilizzati in pazienti che assumono altri farmaci e per questo va fatta attenzione alle possibili interazioni.

I meccanismi principali di interazione sono rappresentati dall'inibizione competitiva del citocromo P 450 (CYP) e dall'alterato assorbimento di altri farmaci legato all'alterazione del pH gastrico.

Gli IPP sono metabolizzati, a livello epatico, da 2 enzimi del sistema citocromo P 450: mefentoina idrossilasi (CYP2C19) e nifedipina idrossilasi (CYP3A4). Il pantoprazolo è metabolizzato anche da una sulfotransferasi citosolica e questo spiegherebbe la minore interazione con farmaci che utilizzano il CYP per la metabolizzazione ¹³.

Circa l'1-2% della popolazione è composta da "lenti metabolizzatori" – carenti dell'enzima CYP2C19 – e può essere particolarmente predisposta alle interazioni farmacologiche. L'esomeprazolo è metabolizzato principalmen-

te dal CYP2C19, l'omeprazolo principalmente dal CYP3A4. In Tabella I sono riportate in sintesi le possibili interazioni desunte dalla scheda tecnica e da studi di raffronto. Omeprazolo e lansoprazolo hanno una maggiore interazione potenziale rispetto a pantoprazolo e esomeprazolo ha un profilo potenzialmente simile all'omeprazolo ¹⁴.

Nonostante questa elevata possibilità di interazione, sono stati riportati pochi casi di interazione rilevanti dal punto di vista clinico; il rischio aumenta comunque proporzionalmente al numero di farmaci assunti in contemporanea ed all'aumentare dell'età dei pazienti ¹⁵.

In sintesi. Quando si prescrive un IPP, fare sempre attenzione ai farmaci co-somministrati per possibili interazioni.

INDICAZIONI

Le indicazioni approvate dal Ministero della Salute non sono uguali per tutti gli IPP. Tutte le molecole possono essere utilizzate per il trattamento a breve termine dell'esofagite erosiva e per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* in corso di ulcera gastrica o duodenale attiva. Per quanto riguarda l'ulcera peptica *Helicobacter pylori*-negativa, sono tutti indicati per il trattamento della fase attiva tranne l'esomeprazolo, solo il lansoprazolo è autorizzato per terapia long-term. Per la prevenzione ed il trattamento delle lesioni da FANS sono autorizzati solo omeprazolo e lansoprazolo (Tab. II).

GLI IPP NELL'ULCERA PEPTICA ASSOCIATA AD INFEZIONE *HELICOBACTER PYLORI*

L'infezione gastrica da *Helicobacter pylori*, da sola o in combinazione col fumo, è considerata responsabile dei due terzi delle ulcere peptiche (gastriche e duodenali), mentre un quarto dei casi è attribuibile all'uso di farmaci gastrolesivi ¹⁶.

Nell'ulcera peptica associata ad infezione gastrica da *Helicobacter pylori* il trattamento di scelta è l'eradicazione del batterio, che riduce le recidive ulcerose a 1-2 anni dal 54-67% fino allo 0-18% ^{17,18}. Occorre trattare soltanto 2,8

TABELLA II
Indicazioni degli IPP approvate in scheda tecnica.

	SCHEDA TECNICA	ULCERA PEPTICA SHORT TERM	ULCERA PEPTICA LONG TERM	ESOFAGITE SHORT TERM	MRGE LONG TERM	ERADICAZ. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> IN ULCERA PEPTICA	FANS LONG TERM
<i>Esomeprazolo</i>	01/02	-	-	✓	✓	✓	-
<i>Lansoprazolo</i>	10/00	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Omeprazolo</i>	03/01	✓	-	✓	✓	✓	✓
<i>Pantoprazolo</i>	12/00	✓	-	✓	✓	✓	-
<i>Rabeprazolo</i>	03/01	✓	-	✓	✓	✓	-

pazienti per prevenire una recidiva ulcerosa a 6 mesi¹⁷. Gli IPP rappresentano un elemento importante dello schema eradicante, poiché l'aggiunta di un IPP come l'omeprazolo aumenta l'efficacia delle terapie con due antibiotici dal 25-69% all'87-94%¹⁹. Diversi sono i meccanismi attraverso i quali gli IPP concorrono nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*: la marcata inibizione della secrezione acida gastrica favorisce l'accumulo dello ione ammonio, prodotto dal metabolismo dell'urea, con progressiva alcalinizzazione dell'ambiente fino a valori incompatibili con la sopravvivenza del germe; l'innalzamento del pH gastrico e la riduzione delle secrezioni acide determinano una maggiore concentrazione ed efficacia degli antibiotici con un miglioramento della risposta immunitaria; infine effetti antimicrobici diretti sono mediati dall'inibizione di vari enzimi batterici.

Utilizzando i diversi IPP alle loro dosi standard si ottengono risultati sovrapponibili²⁰, per cui sia la Consensus Conference di Maastricht2 - 2000²¹ che la Società Europea per la Gastroenterologia in Primary Care²² non differenziano fra i vari IPP a questo fine. La Consensus Conference Maastricht2 - 2000 consiglia, quale prima scelta, un trattamento eradicante costituito da IPP (o ranitidina bismuto) + claritromicina ed amoxicillina per almeno 7 giorni, in quanto, oltre alla documentata efficacia permette un eventuale migliore effetto di un regime di seconda scelta basato su una quadruplica terapia. Le linee guida dell'*American College of Gastroenterologist*²³, meno recenti, suggerivano di prolungare la terapia con IPP/claritromicina/amoxicillina a due settimane. L'efficacia dei differenti regimi nella pratica non supera l'85%²⁴.

Terapia eradicante *Helicobacter pylori*

European Society for Primary Care Gastroenterology

European Journal of General Practice, 1999

Terapia di prima linea (per 7 giorni)

- IPP a dose standard, b.i.d.
- Claritromicina 500 mg, b.i.d.
- Amoxicillina 1000 mg, b.i.d.

In aree con bassa resistenza al metronidazolo un'alternativa è rappresentata da IPP a dose standard, claritromicina 500 mg e metronidazolo 400 mg, b.i.d per 7 giorni.

Terapia eradicante *Helicobacter pylori*

European Helicobacter Pylori Study Group

The Maastricht 2 - 2000 Consensus Report

Terapia di prima linea (per almeno 7 giorni)

- IPP (o RBC) a dose standard, b.i.d.
- Claritromicina 500 mg, b.i.d.
- Amoxicillina 1000 mg, o metronidazolo 500, b.i.d.

L'associazione claritromicina + amoxicillina è preferibile a claritromicina + metronidazolo perché può favorire migliori risultati in caso di necessità di terapia di seconda linea. La Consensus Conference Maastricht2 - 2000 suggerisce la non indispensabilità di una breve periodo di monoter-

apia di alcune settimane con IPP successivo al trattamento eradicante solo nel caso di ulcera duodenale non complicata. L'esomeprazolo è l'unico IPP che riporta in scheda tecnica uno schema di trattamento dell'ulcera duodenale non complicata limitato alla terapia strettamente eradicante, mentre per l'ulcera gastrica è consigliato proseguire con 20 mg/die per tre settimane²⁵.

In caso di ulcera complicata da emorragia un trattamento prolungato con antisecretori dopo la terapia eradicante può essere omesso solo in caso di ulcera duodenale, ma non di ulcera gastrica. Un trattamento continuato antisecretorio dopo ulcera emorragica ha dimostrato ridurre le recidive e la necessità di interventi chirurgici, ma non la mortalità²⁶.

Le recidive ulcerose in pazienti dopo eradicazione potrebbero essere in relazione ad uso (non dichiarato) di farmaci gastrolesivi²⁷ oppure dovute ad ipersecrezione acida gastrica²⁸, giustificando quindi la necessità di instaurare un trattamento antisecretivo prolungato.

GLI IPP NELL'ULCERA PEPTICA NON ASSOCIATA AD INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*

La frequenza di ulcere *Helicobacter pylori* negative è attualmente riportata fino al 25% dei casi²⁹. In presenza di ulcera peptica *Helicobacter pylori* negativa considerare la possibilità di un test *Helicobacter pylori* falsamente negativo, il ruolo di possibili farmaci gastrolesivi, nonché cause più rare (es: Morbo di Crohn) o patologie endocrinologiche quali sindrome di Zollinger Ellison o iperparatiroidismo.

Gli IPP ottengono risultati migliori degli H₂-antagonisti nel determinare la cicatrizzazione³⁰, probabilmente per il migliore effetto acidosoppressore, permettendo la guarigione di ulcere resistenti agli H₂-antagonisti. Il rabeprazolo è dimostrato cicatrizzare ulcere resistenti a omeprazolo e lansoprazolo³¹.

Permane alto il tasso di recidiva nel caso di ulcere *Helicobacter pylori* negative *ab inizio* non legate ad uso di farmaci antinfiammatori non steroidei, raggiungendo il 20% a 6 mesi¹⁷. In questi pazienti può evidenziarsi una ipersecrezione acida, che giustificerebbe un uso prolungato di terapia acido soppressiva²⁸.

GLI IPP NELLA GASTROPATIA DA FANS

Per gastropatia da FANS si intende l'insieme delle lesioni gastroduodenali provocate dall'uso dei FANS (principalmente ulcera ed emorragia, raramente perforazione).

Pur se il meccanismo patogenetico del danno da FANS è rappresentato dalla ridotta sintesi di prostaglandine gastroprotettrici, l'acidità gastrica potenzia notevolmente il danno mucosale indotto dai FANS³² e da questo deriva il razionale dell'uso degli antisecretori a scopo preventivo. Gli IPP sono risultati efficaci nella prevenzione primaria e secondaria e nel trattamento acuto delle lesioni da FANS. L'omeprazolo si è dimostrato significativamente più efficace del placebo, della ranitidina³³ e del misoprostolo³⁴

sia nella prevenzione primaria che nella prevenzione secondaria di ulcere gastriche e duodenali in pazienti che fanno uso cronico di FANS. Gli stessi studi hanno dimostrato la maggior efficacia dell'omeprazolo nel guarire le ulcere in atto pur continuando l'uso del FANS.

La nota 1 della CUF riporta, tra i principi attivi, misoprostolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo ma, tra parentesi, è scritto "secondo le indicazioni autorizzate-vedi scheda tecnica" e quindi è logico dedurre che sono ammessi alla rimborsabilità, quando utilizzati nei soggetti a rischio in trattamento cronico con FANS non selettivi, solo omeprazolo e lansoprazolo che riportano in scheda tecnica l'indicazione prevenzione della gastropatia da FANS. Come noto, i soggetti a rischio di gastropatia da FANS sono gli anziani, i pazienti con storia di ulcera peptica o di pregresse emorragie digestive, i cardiopatici e coloro che fanno uso contemporaneo di anticoagulanti o cortisonici ³⁵.

I coxib, farmaci cox-2 selettivi, hanno un rischio di complicanze gastriche significativamente ridotto ma non azzerato; il loro utilizzo non prevede la rimborsabilità della gastroprotezione con IPP.

I trial più importanti sull'efficacia preventiva del danno da FANS da parte dell'omeprazolo sono stati condotti in pazienti che facevano uso prolungato di FANS per almeno 6 mesi per malattie artroreumatiche. È da tener presente però che le lesioni gastroduodenali sono più frequenti nelle fasi iniziali del trattamento ed il rischio di complicanze resta elevato anche a distanza di un anno ³⁶. Quindi anche l'uso di un FANS per breve periodo (comportamento prescrittivo molto frequente) espone a rischio di complicanze: ne consegue un'attenta valutazione del rischio-beneficio.

GLI IPP NELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è la più importante e diffusa patologia acidocorrelata. L'acido che refluisce in esofago costituisce il fattore determinante le lesioni ed i sintomi dei pazienti affetti da tale patologia che ha quindi negli antisecretori il cardine del trattamento, seppure indiretto ³⁷.

Le numerose manifestazioni di questa malattia, sia tipi-

che che atipiche, sia con lesioni esofagee che senza lesioni (NERD), costituiscono un insieme di condizioni cliniche che potrebbe essere più correttamente definito come sindrome.

Gli IPP si sono dimostrati farmaci insostituibili nel trattamento della MRGE ed hanno notevolmente migliorato la qualità di vita dei pazienti. Essi hanno un ruolo diagnostico-terapeutico nella fase acuta e preventivo delle recidive. A scopo diagnostico, si stanno creando nuove evidenze sulla validità dell'*IPP Test* (ossia dell'utilizzo di dosi elevate di IPP, in genere la dose standard x 2 die, x 1-2 settimane) come criterio diagnostico ex-adiuvantibus nei pazienti con manifestazioni atipiche della malattia (tosse cronica, dolore toracico non cardiaco, asma ecc.).

Il trattamento della *fase acuta* della MRGE è attualmente ben codificato con alte percentuali di guarigione (> 90% ad 8 settimane nella esofagite) ai dosaggi ottimali di 30-40 mg nelle forme moderate-gravi di MRGE. Esiste un gradiente di efficacia in rapporto al dosaggio dai 15 ai 40 mg dimostrato per i vari IPP ^{4 38}; dosi maggiori di 40 mg non aumentano ulteriormente l'efficacia come dimostrato per il lansoprazolo incrementando la dose da 30 a 60 mg ³⁹. Nelle manifestazioni atipiche della malattia sono generalmente necessari dosaggi elevati di IPP (40 mg) per un periodo più prolungato (8-12 settimane) potendosi avere falsi insuccessi iniziali.

È noto che la MRGE è una malattia cronica con tendenza alle recidive che sono efficacemente prevenute dagli IPP con un trattamento nel lungo termine che va effettuato in varie modalità (continuativo, intermittente, al bisogno) in relazione alla gravità del quadro clinico e al differente andamento della malattia nel singolo paziente. I pazienti a cui va proposta una terapia di *mantenimento continuativa* sono quelli con esofagite iniziale grave (> I grado), con frequenti recidive, con sintomi ancora presenti nonostante la guarigione endoscopica, che non rispondono alla terapia al bisogno ⁴⁰. In questi pazienti, come linea generale, il dosaggio di IPP dovrebbe essere quello minimo efficace per controllare i sintomi ⁴¹, mediamente 15-20 mg.

La maggior parte dei pazienti con MRGE nell'ambito delle cure primarie presenta però sintomi lievi e recidive poco frequenti e per questi è proponibile un trattamento *intermittente* con IPP per brevi periodi (2-4 settimane) sufficienti a controllare i sintomi, utilizzando dosi piene di IPP (20-40 mg) piuttosto che attuare un trattamento step-up ⁴².

Nei pazienti con NERD viene sempre più proposto un trattamento "*on demand*" (tradotto non molto efficacemente "al bisogno"), cioè quando il paziente presenta i sintomi ⁴³.

In uno studio di Talley et al. (2001), il 90% di pazienti con NERD controllava i sintomi nel lungo termine con una dose di 20 mg di esomeprazolo "al

TABELLA III
Costo delle singole confezioni di IPP (Euro).

	10 MG	15 MG	20 MG	30 MG	40 MG
Esomeprazolo			23,16		30,03
Lansoprazolo		16,05		28,90	
Omeprazolo	14,87		31,45		
Pantoprazolo			13,24		26,84
Rabeprazolo	12,61		23,16		

bisogno", in media 1 dose ogni 3 giorni, e il 50% dei pazienti assumeva il farmaco per meno di 3 giorni consecutivi.

Si può quindi realisticamente consigliare un dosaggio di 10-20 mg per la terapia "on demand", attualmente in voga su basi scientifiche ma che in altri tempi i nostri pazienti attuavano empiricamente ed autonomamente.

Molto spesso c'è incertezza sulla *modalità di somministrazione* degli IPP da consigliare, in particolare in riferimento ai pasti ed al momento della giornata (mattino o sera). Il cibo ritarda e riduce l'assorbimento e quindi la biodisponibilità di molti IPP per cui è preferibile farli assumere prima dei pasti anche se, come ad esempio riportato nella scheda tecnica dell'esomeprazolo, questo non influenza significativamente l'attività sull'acidità gastrica.

È ancora molto diffuso nella classe medica il timore del reflusso acido notturno (da cui la prescrizione serale dell'antisecretore) ma è ormai dimostrato che gli episodi di reflusso sono molto più frequenti di giorno⁴⁴ e quindi è più razionale somministrare gli IPP al mattino. Nei casi resistenti di MRGE in cui si raddoppiano i dosaggi è consigliabile la doppia somministrazione (mattino e sera).

Gli IPP controllano maggiormente l'acidità diurna e gli H₂-antagonisti quella notturna, per cui è stata anche proposta l'aggiunta agli IPP di una dose serale di H₂-antagonista nei casi resistenti di MRGE ma dati recenti dimostrano che questo non migliora la soppressione di acido⁴⁵ e comunque questi pazienti vanno inviati alla valutazione specialistica.

COSTO

Il costo delle confezioni degli IPP varia molto: tutte sono uniformate a 14 compresse (pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo) o 14 capsule (omeprazolo, lansoprazolo). L'omeprazolo ed il pantoprazolo sono disponibili in for-

mulazioni per somministrazione endovenosa ma ad esclusivo uso ospedaliero.

Nella Tabella III è riportato il costo in Euro delle singole confezioni di IPP ordinate secondo il costo crescente sulla base dei milligrammi contenuti (ottobre 2002).

Nella Tabella IV sono riportati i costi in Euro di 4 settimane e di 1 anno di trattamento con i vari IPP secondo un ordine crescente di costo sulla base delle confezioni.

CONCLUSIONI

Gli IPP hanno una struttura chimica affine ed uno stesso meccanismo d'azione, con differenze farmacocinetiche, farmacodinamiche e metaboliche (la differente metabolizzazione epatica attraverso il citocromo P 450 influenza l'interazione con altri farmaci).

Gli IPP sono farmaci molto importanti per il trattamento delle patologie acidocorrelate, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, per la prevenzione e la cura della gastropatia da FANS. I loro effetti collaterali non sono molto rilevanti ed abbastanza simili, il loro impiego nel lungo termine è sicuro.

La potenza e l'efficacia dei vari IPP, dall'analisi comparativa dei vari trial clinici, risulta essere molto simile sulla base dei milligrammi di sostanza utilizzata. Infatti, somministrati una volta al giorno a dosaggi standard, ottengono la guarigione endoscopica in più del 90% dei pazienti con ulcera duodenale (dopo 1-4 settimane di trattamento), con ulcera gastrica (dopo 6 settimane) e con MRGE erosiva (dopo 8 settimane). La terapia di mantenimento con una singola dose giornaliera previene la recidiva delle ulcere peptiche non associate ad Hp e della MRGE.

Gli IPP sono commercializzati a vari dosaggi. Il dosaggio ottimale da utilizzare, dalla moltitudine dei dati disponibili, risulta essere di 20-40 mg nel trattamento dell'ulcera peptica e della MRGE moderata-grave e di 15-20

mg nella prevenzione della gastropatia da FANS e nelle forme lievi e nel mantenimento della MRGE.

Premesso che tutti gli IPP hanno dimostrato una efficacia clinica sovrapponibile, vanno valutate di volta in volta i vantaggi (relativi) di ciascun IPP (lunga esperienza clinica dell'omeprazolo, maggior rapidità nel risolvere i sintomi del lansoprazolo, minori interazioni farmacologiche del pantoprazolo, maggior rapidità d'azione del rabeprazolo, maggior controllo della secrezione acida dell'esomeprazolo).

I criteri di scelta di un IPP sembrano quindi basati, principalmente sulle indicazioni autorizzate, sulle formulazioni disponibili, sul profilo di sicurezza di impiego con altri farmaci e sui costi.

TABELLA IV
Costo (Euro) di 4 settimane e di 1 anno di terapia con i vari dosaggi di IPP.

	DOSE (MG) q.d.	4 SETTIMANE	1 ANNO
Rabeprazolo	10	25,22	328,76
Pantoprazolo	20	26,48	345,26
Omeprazolo	10	29,74	387,62
Lansoprazolo	15	32,10	418,33
Rabeprazolo	20	46,32	603,84
Esomeprazolo	20	46,32	603,84
Pantoprazolo	40	56,68	699,69
Lansoprazolo	30	57,80	753,44
Esomeprazolo	40	60,06	1516,00
Omeprazolo	20	62,90	1587,00

Bibliografia

- 1 Kromer W, Horbach S, Lühmann R. *Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis*. *Pharmacology* 1999;59:57-77.
- 2 Jaspersen D, Diehl KL, Schoepner H, Geyer P, Martens E. *A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:49-52.
- 3 Richter J, Kahrilas P, Hwang C, Marino V, Hameli B. *Esomeprazole is superior to omeprazole for the healing of erosive esophagitis (EE) in GERD patients*. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl.2, part 1):A20, abstract 344.
- 4 Kahrilas P, Falk G, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. *Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomised controlled trial*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
- 5 Erlandsson P, Isaksson R, Lorentzon P, Lindberg P. *Resolution of the enantiomers of omeprazole and some of its analogues by liquid chromatography on a trisphenyl-carbamoylcellulose-based stationary phase. The effect of the enantiomers of omeprazole on gastric glands*. *J Chromatogr* 1990;532:305-19.
- 6 Stedman CA, Barclay ML. *Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-78.
- 7 Reilly JP. *Safety profile of the proton-pump inhibitors*. *Am J Health Syst Pharm* 1999;23(Suppl.4):511-7.
- 8 Sanduleanu S, Jonkers D, de Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. *Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth*. *Digest Liver Dis* 2001;33:707-19.
- 9 Lamberts L, Brunner G, Solcia E. *Effects of Very Long (up to 10 Years) Proton Pump Blockade on Human Gastric Mucosa*. *Digestion* 2001;64:205-13.
- 10 Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. *Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication*. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
- 11 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. *Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa*. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
- 12 Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. *Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis*. *Dig Dis Sci* 2002;47:1526-9.
- 13 Bensaïcon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. *Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents*. *J Biol Chem* 1997;272:22438-46.
- 14 Horn J. *The proton-pump inhibitors: similarities and differences*. *Clin Ther* 2000;22:266-80.
- 15 Gerson LB, Triadafilopoulos G. *Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:611-6.
- 16 Kurata JH, Nogawa AN. *Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking*. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
- 17 Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. *Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1409-15.
- 18 Van der Hulst H, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, Tytgat GN. *Prevention of ulcer recurrence after eradication of Helicobacter pylori: a prospective long-term follow-up study*. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
- 19 Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. *The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies*. *Gastroenterology* 1999;116:248-63.
- 20 Stedman CAM, Barclay ML. *Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-78.
- 21 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. *Current concepts I the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- 22 Rubin GLE, Meineche-Schmidt V, Roberts A. *The Management of Helicobacter pylori infection in primary care: guidance from the ESPCG*. *Eur J Gen Practice* 1999;5:466-72.
- 23 Howden CW, Hunt RH. *Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection*. *Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
- 24 Laheij RJF, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. *Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection – a meta-analysis*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
- 25 Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, Hasselgren G, Larko A, Wrangstadh M. *One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65.
- 26 Selby NB, Kubba AK, Hawkey CJ. *Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a meta-analysis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-26.
- 27 Lanas AJ, Remacha B, Esteva F, Sainz R. *Risk factors associated with refractory peptic ulcers*. *Gastroenterology* 1995;109:1124-33.
- 28 Harris AW, Gummert PA, Phull PS, Jacyna MR, Misiewicz JJ, Baron JH. *Recurrence of duodenal ulcer after Helicobacter pylori eradication is related to high acid output*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:331-4.
- 29 Xia HHX, Wong BC, Wong KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC, et al. *Clinical and endoscopic characteristics of non-Helicobacter pylori, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1875-82.
- 30 Poynard T, Lemaire M, Agostini H. *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:661-5.
- 31 Yao T, Matsui T, Tukeyama Y. *An evaluation of the clinical efficacy of the proton pump inhibitor E3810 (rabeprazole sodium) for treating intractable ulcers*. *Mod Physician* 1994;14:85-99.
- 32 Scarpignato C, Pelosini I. *Prevention and treatment of non-steroidal antiinflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of anti-secretory compounds*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl.1):S63-72.
- 33 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. *A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- 34 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. *Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 35 Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. *Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications*. *Digest Liver Dis* 2000;32:138-51.
- 36 MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. *Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study*. *BMJ* 1997;315:1333-7.
- 37 Bell NJ, Hunt RH. *Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease*. *Gut* 1992;33:118-24.
- 38 Bochenek W, Miska D, Beg M. *Efficacy of pantoprazole in reflux erosive esophagitis (EE) is dose related*. *Digestion* 1998;59(Suppl.3):601.
- 39 Earnest DL, Dorsch E, Jones J, Jennings DE, Greski-Rose PA. *A placebo-controlled dose-ranging study of lansoprazole in the management of reflux esophagitis*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:238-43.
- 40 Baldi F, Crotta S, Morelli A, et al. *Linee Guida per la gestione dei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo*. *G Gastroenterol* 2000;5:78-82.
- 41 Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. *An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval workshop report*. *Gut* 1999;44(Suppl.2):S1-16.
- 42 Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. *Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine*. *BMJ* 1999;318:502-7.
- 43 Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. *On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled randomized trial*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
- 44 Gudmundsson S, Johnsson F, Joelsson B. *The time pattern of gastroesophageal reflux*. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:75-9.
- 45 Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. *Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough*. *Gastroenterology* 2002;122:625-32.