



Società Italiana di Medicina Generale
Regione Puglia



Scuola Pugliese di Medicina Generale

1° Congresso Regionale
SIMG Puglia

Il farmaco come risorsa per la salute

Problematiche e prospettive
per la Medicina Generale

Sheraton Nicolaus Hotel, Bari
1-2 Febbraio 2008

ANTISECRETIVI, GASTROPROTEZIONE

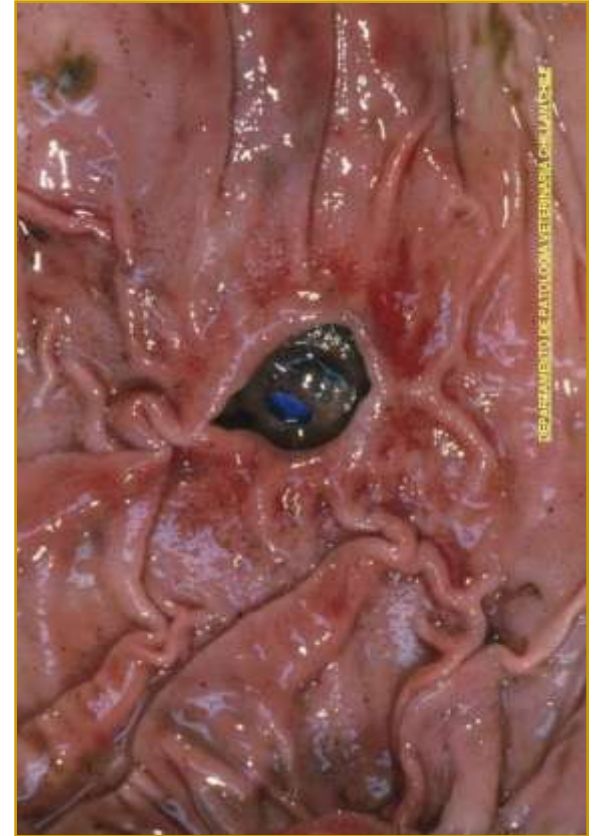
E POLITERAPIE

Ignazio Grattagliano

SIMG - BARI

LA MALATTIA PEPTICA

- ❖ L'introduzione nella seconda metà degli anni settanta degli H2-antagonisti e poi degli inibitori della pompa protonica (PPI) insieme alla scoperta del ruolo patogenetico dell'H.P., ha profondamente mutato l'atteggiamento terapeutico della malattia peptica e la sua storia naturale.
- ❖ La gestione, non più di competenza chirurgica, rientra oggi tra i compiti specifici del MMG, che ha un ruolo importante anche nella prevenzione e nel *follow-up*.



LA MALATTIA PEPTICA

- ❖ L'H.P. è responsabile di oltre 90% delle ulcere duodenali, di oltre 75% delle ulcere gastriche e della quasi totalità delle gastriti croniche antrali.



- ❖ ASA e FANS sono responsabili della quasi totalità del resto dei casi (=25% di ulcere gastriche).



- ❖ Il 40% dei soggetti che assumono FANS hanno sintomi dispeptici.
- ❖ Molti altri farmaci comunemente usati e venduti liberamente al pubblico sono potenzialmente gravati da gastrolesività.

FANS E DANNI GASTRODUODENALI

❖ DOMANDE DA PORSI PRIMA DI PRESCRIVERE UN FANS

- E' davvero necessario prescrivere un FANS?
 - Vi sono alternative farmacologiche e non?
 - L'impiego per quella indicazione è di comprovata efficacia?
 - Tra i FANS in commercio, ve ne sono alcuni dotati di minore gastrolesività?
 - Il paziente presenta fattori di rischio per danno gastrico?
 - Quale misura adottare per ridurre il rischio?
-

USO RAGIONATO DELLE RISORSE SANITARIE

❖ GASTROPROTETTORI

1. Antiacidi e farmaci barriera: quanto proteggono dai FANS?
2. Misoprostolo: riduce le complicanze gastriche e duodenali ma è poco tollerato.
3. H2-antagonisti: non prevengono i danni gastrici.
4. PPI: riducono significativamente sia le complicanze gastriche che duodenali.

➤ La **EGDscopia** non ha generalmente indicazione né prima di iniziare terapia gastroprotettiva né durante, ma solo in presenza di sintomatologia persistente.

“...prima di prescrivere un test chiedetevi sempre se il suo risultato modificherà le vostre decisioni successive. Se il risultato NON modificherà le vostre decisioni, NON prescrivete l'esame!”

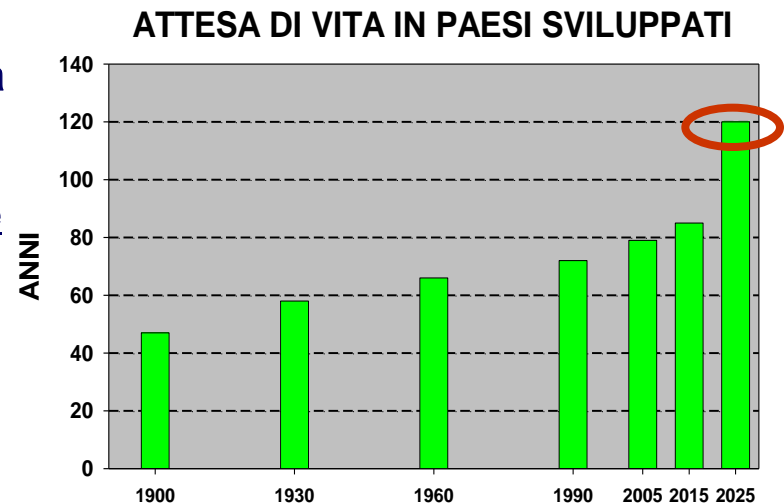
Archie Cochrane

❖ USO RAZIONALE DEI FARMACI



USO RAZIONALE DEI FARMACI E SALUTE PUBBLICA

- ✓ L'**uso razionale dei farmaci** è necessario per rendere disponibile ai pazienti la migliore terapia possibile, nel rispetto di un rapporto costo-beneficio ottimale, considerando un profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci innovativi rispetto alle terapie già esistenti.
- * L'invecchiamento della popolazione ed il conseguente uso del farmaco soprattutto in **politerapia** impone un'accurata conoscenza dei vantaggi/svantaggi dell'uso anche in relazione alla possibilità di produrre insieme agli effetti benefici anche effetti negativi spesso dovuti ad interazione tra due o più farmaci.
- * La conoscenza delle **interazioni tra farmaci** da parte del MMG nella pratica clinica quotidiana è pertanto essenziale.
- * L'uso di **software** che evidenzino le **IF** è utile.



PRESCRIZIONI DI ANTISECRETIVI E RAZIONALIZZAZIONE DELLA SPESA FARMACEUTICA

- I **PPI** rappresentano il **13%** della spesa farmaceutica nazionale.
- Spesa totale pro capite 1° semestre 2006: Puglia= 133.5 €, Italia 116.9 €;



In Puglia si prescrivono farmaci più costosi e tra questi i **PPI**:
spesa per abitante rispetto al 2005 Puglia = +33%, Italia = +24%.

- Applicando la **DDD** (dose definita giornaliera = dose media di farmaco assunta giornalmente da un paziente, in riferimento all'indicazione terapeutica del farmaco stesso) di 0.871 € per i PPI si otterrebbe un risparmio di 20 milioni di € in 6 mesi.
- L'uso di **PPI generici** porterebbero ad un risparmio =38% di spesa farmaceutica per PPI.

18-GEN-2007 06:53 R.P. UFF. FARMACEUTICI 8885483280 F. 111



REGIONE PUGLIA

ASSESSORATO ALLE POLITICHE DELLA SALUTE
SETTORE ATP - UFFICIO Ass. farmaceutica
Tel 080/5403143-3145-3113
Fax 080/5403143

Prot. n. 24/*654*/ATP/S Bari, 11 GEN. 2007

OGGETTO: **Modalità prescrittive per gli inibitori della pompa protonica .Precisazioni**

per gli inibitori di pompa protonica, la cui posologia giornaliera, per le indicazioni riportate dalla scheda tecnica approvata dall'AIFA, non supera il costo di € 0,90 e per i casi in deroga (intolleranza, insufficiente risposta clinica o possibili interazioni farmacologiche) il medico di medicina generale e il pediatra di libera scelta devono indicare nella ricetta il codice 101 o 148 che affranca il cittadino dal pagamento della differenza tra il prezzo del farmaco prescritto e quello di riferimento, aggiornando la scheda individuale del paziente con l'indicazione terapeutica.

La prescrizione dei **PPI** diventa vincolata alle seguenti modalità:

1. I **MMG** devono effettuare prescrizioni di farmaci il cui costo per DDD riferito al prezzo al pubblico non sia superiore al prezzo minimo di riferimento calcolato in **euro 0,90**;
2. Qualora il medico, per intolleranza, insufficiente risposta clinica o possibili interazioni farmacologiche, ritenga necessario prescrivere una specialità il cui costo per DDD sia superiore a euro 0,90 deve giustificarlo **aggiornando la scheda sanitaria individuale del paziente**. In tal caso il cittadino non paga differenza di prezzo.

❖ RIFLESSIONI



VECCHI E NUOVI PPI - “GRIFFATI” E GENERICI

- * I PPI sono tutti realmente uguali tra loro (legame recettoriale, farmacocinetica, effetto antisecretivo)?
- * C'è identità (composizione e bio-disponibilità) tra farmaco “di marca” ed il suo equivalente (generico)?
- * I generici sono uguali tra loro o differiscono tra le diverse aziende?
- * La prescrizione del lansoprazolo generico ha fatto risparmiare?, o sono aumentate le prescrizioni inappropriate? Ha prodotto beneficio sulla salute del cittadino? Ha rispettato l'autonomia prescrittiva del MMG? Ha creato problemi nei rapporti tra MMG-specialista-paziente?
- * In quanti casi di inefficacia del generico è stata aumentare la dose e quindi la spesa?
- * In quanti casi si è prescritto con SSN (inappropriatamente, non aderendo alla nota AIFA) il lansoprazolo generico solo perché ritenuto poco costoso?

VECCHI E NUOVI PPI - “GRIFFATI” E GENERICI

Da un indagine tra MMG liguri è emerso che:

- ✓ 8% dei pazienti è tornato al vecchio PPI per inefficacia del lansoprazolo generico (4% per intolleranza o interferenza in politerapia).
- ✓ 50% dei MMG ha dichiarato di avere avuto problemi con i pazienti.
- ✓ 10% dei MMG hanno dovuto richiedere consulenza specialistica (costi) ed ev. indagini (EGD-costi) per prescrivere in nota AIFA farmaci più costosi (esomeprazolo).
- ✓ Alcuni assistiti hanno dovuto pagare la differenza.



LA MEDICINA GENERALE ED IL CONTROLLO DELLA SPESA

- ✓ La **Medicina Generale e Specialistica** devono concorrere ad un approccio integrato e finalizzato ad una gestione globale della salute del cittadino, favorendo continuità e variabilità dei bisogni del paziente.
- ✓ Il **MMG** deve, insieme alle altre figure sanitarie, assicurare l'appropriatezza di utilizzo delle risorse del SSN per l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza, ricercare la riduzione degli sprechi mediante principi di qualità e di EBM.
- ✓ Secondo quanto stabilito (legge 8-8-1996, n.425), il **medico prescrittore** ha l'obbligo del rispetto delle condizioni e limitazioni previste dalle **note AIFA** (hanno lo scopo di orientare le scelte terapeutiche verso molecole più efficaci e sperimentate rispetto a quelle definite di seconda scelta aventi un profilo di efficacia e sicurezza più incerto) e, nel caso in cui ciò non avvenga, del rimborso del farmaco indebitamente prescritto.

NOTA AIFA 1 (misoprostolo e PPI).

La prescrizione a carico del SSN è limitata a prevenire le complicanze gastrointestinali in pazienti:

- in trattamento cronico con FANS non selettivi (non COXIB)
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- oltre 75 anni di età

NOTA AIFA 48 (Anti-H2 e PPI)

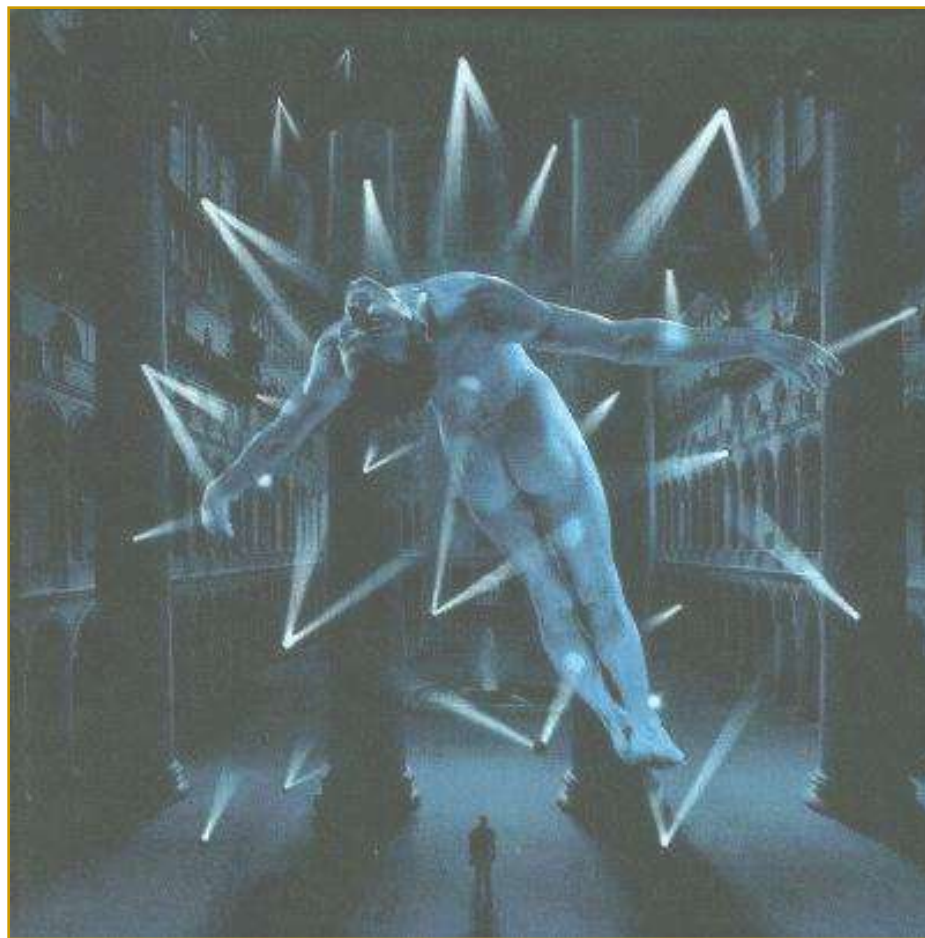
La prescrizione a carico del SSN è limitata a 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):

- ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pilori (Hp)
- per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio)
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)

trattamento prolungato (da rivalutare dopo un anno):

- sindrome di Zollinger-Ellison
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

❖ OSSERVAZIONI



Studio PPI: ASL - Padova

IPERPRESCRITTORE

Prescrive farmaci a più alto costo laddove esiste equivalenza terapeutica con altri principi attivi.

Prescrive farmaci con SSN in assenza di prescrivibilità. Spesa PPI: 22.221 € per trattare 132 persone su 1.000 assistibili (= +26% della media ASL di 16.562 € per 105 assistiti).

Tende a:

- *non aderire ai Patti Aziendali ed ha scarso interesse per il materiale informativo distribuito dall'ASL.*
- *avere un carico di assistibili mediamente più anziani rispetto agli altri medici.*
- *affermare di non credere nella medicina alternativa.*
- *non ritenere i generici equivalenti ai prodotti di marca.*
- *privilegiare prodotti più costosi e di ultima generazione, anche in assenza di vantaggi clinici dimostrati.*
- *dichiarare di avere difficoltà a rispettare le limitazioni imposte dalle note AIFA.*

IPOPRESCRITTORE

Prescrive poco ma farmaci più costosi lasciando scoperti molti pazienti o prescrive farmaci a basso costo (se generici sarebbe appropriato) (se H2-antagonisti, sarebbe inappropriato). Spesa PPI: 8.645 € per trattare 53 persone su 1.000 assistibili (= -49% rispetto alla media ASL).

Tende a:

- *aderire ai Patti Aziendali,*
- *prestare attenzione al materiale informativo inviato dall'ASL,*
- *avere mediamente una popolazione più giovane,*
- *non considerare i generici meno efficaci delle specialità corrispondenti,*
- *rispettare le note AIFA,*
- *fare poco ricorso a farmaci destinati al trattamento di patologie croniche.*

❖ SEGNALAZIONI



POLITERAPIA – EVENTI AVVERSI

PARTE 1.

INTERAZIONI METABOLICHE

...con alimenti ed altri farmaci:

(assorbimento intestinale e biodisponibilità)

(metabolismo microsomiale: citocromi).

Molte reazioni avverse e fallimenti terapeutici sono strettamente legati all'ignoranza dei suddetti punti.

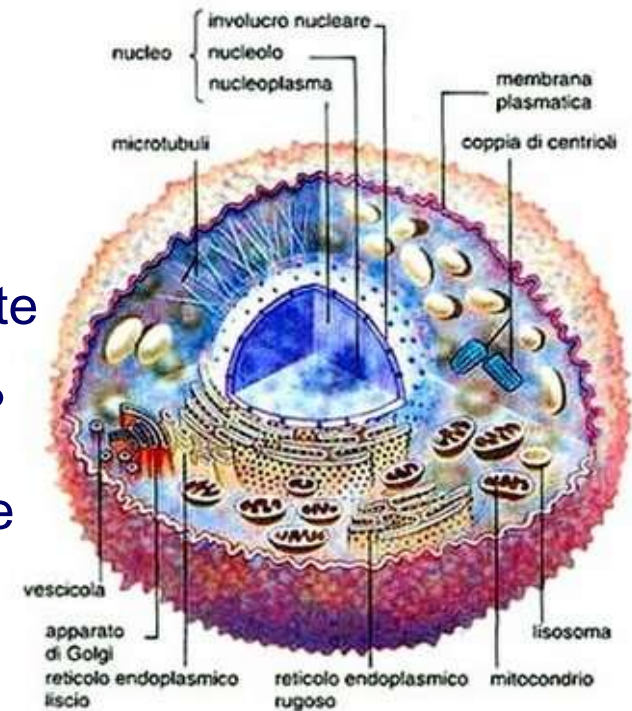


PARTE 2.

IMPORTANZA CLINICA DEL POLIMORFISMO GENETICO

Tutti gli individui sono classificabili come **metabolizzatori rapidi** o **lenti**.

- Quale ricaduta pratica è legata alla diversa capacità metabolizzante nel caso dei PPI?
- Esistono condizioni comportanti un differente effetto acido soppressore nel caso dei PPI?
- Quale ricaduta farmaco-economica avrebbe la valutazione genetica pre-trattamento?



SEGNALAZIONE DI EVENTI AVVERSI

- ❖ La registrazione degli eventi avversi post-marketing è molto scarsa.
- ❖ 83% delle segnalazioni non viene valutata dagli organi competenti.
- ❖ La pubblicazione di un case report invece mette maggiormente in allarme ed aiuta i clinici nel riconoscere potenziali eventi avversi nei loro pazienti. Spesso non esistono altri modi di scoprire eventi inusuali.

La pubblicazione di un case report contribuisce a creare ipotesi patogenetiche, fornisce importanti informazioni per disegnare e condurre studi di sicurezza e non ha costo.

CASE REPORTS

Esomeprazole-Induced Central Fever with Severe Myalgia

Ignazio Grattagliano, Piero Portincasa, Mauro Mastronardi, Vincenzo O Palmieri, and Giuseppe Palasciano

OBJECTIVE: To report a case of central fever associated with severe myalgia following esomeprazole.

CASE SUMMARY: A 64-year-old man presented with intense cephalalgia; severe, diffuse myalgia; and fever ($>40^{\circ}\text{C}$) after esomeprazole initiation for treatment of gastritis. Five hours after ingestion of the first esomeprazole pill (40 mg), the patient developed fever associated with cephalalgia and myalgia. This condition lasted about 40 hours and disappeared spontaneously. Symptoms partially responded to acetaminophen. Four days later, the patient received a second dose of esomeprazole 40 mg. Subsequently, 4 hours later, fever ($>40^{\circ}\text{C}$), headache, and difficulty in the movement of all parts of the body recurred. Neurologic examination was negative except for a minor state of disorientation. All reflexes were normal or slightly decreased. No skin lesions or breathing difficulty was noted. Routine blood tests were normal. Again, symptoms resolved spontaneously about 40 hours later.

DISCUSSION: The temporal connection between esomeprazole intake and the onset of fever suggests a probable causal link, as confirmed by the Naranjo probability scale. However, the pathogenic mechanism remains unclear. Considering that esomeprazole is able to cross the blood–brain barrier, its peak serum concentration is reached 90–180 minutes after oral administration, and its serum half-life is approximately 2 hours, we assume that the appearance of fever with accompanying neurologic and muscular symptoms might result from the drug interference with the hypothalamic regulatory center of body temperature.

CONCLUSIONS: Hyperpyrexia of central origin associated with intense cephalalgia and myalgia may occur as an adverse effect of esomeprazole therapy.

KEY WORDS: central fever, esomeprazole, headache, hyperpyrexia, myalgia, proton-pump inhibitors.

Ann Pharmacother 2005;39:xxxx.

Published Online, 1 Mar 2005, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1E377



Piero Portincasa è professore associato di Medicina Interna all'Università di Bari, è docente di Semeiotica Medica e Funzionale. Formatosi alla scuola del Prof. Palasciano, ha frequentato per anni il Guy's Hospital di Londra, l'Università di Utrecht in Olanda e quella di Harvard a Boston.

E' noto in tutto il mondo per i suoi studi nel campo della fisiopatologia epato-biliare e dei disordini funzionali gastrointestinali. E' autore di oltre 100 pubblicazioni su riviste internazionali (tra cui anche *The Lancet*). Coordina numerosi progetti di ricerca a Bari, in Italia ed all'estero, collaborando con scienziati illustri e centri di caratura Nobel.

Con Piero, stiamo lavorando per creare un gruppo di studio misto universitari-MMG che ha già prodotto un interessante lavoro sulla steatosi epatica (*Progetto Steatostop*) e che auspichiamo di continuare e di estendere ad altre condizioni associate ... con la partecipazione di tutti coloro vogliono aderirvi!