



SMC - 13 Ottobre 2018



Terapia con PPI: come e quando

Nadia Fusetti

Inibitori della pompa protonica (PPI)

Li presentiamo:



Omeprazolo
Lansoprazolo
Pantoprazolo
Rabeprazolo
Esomeprazolo

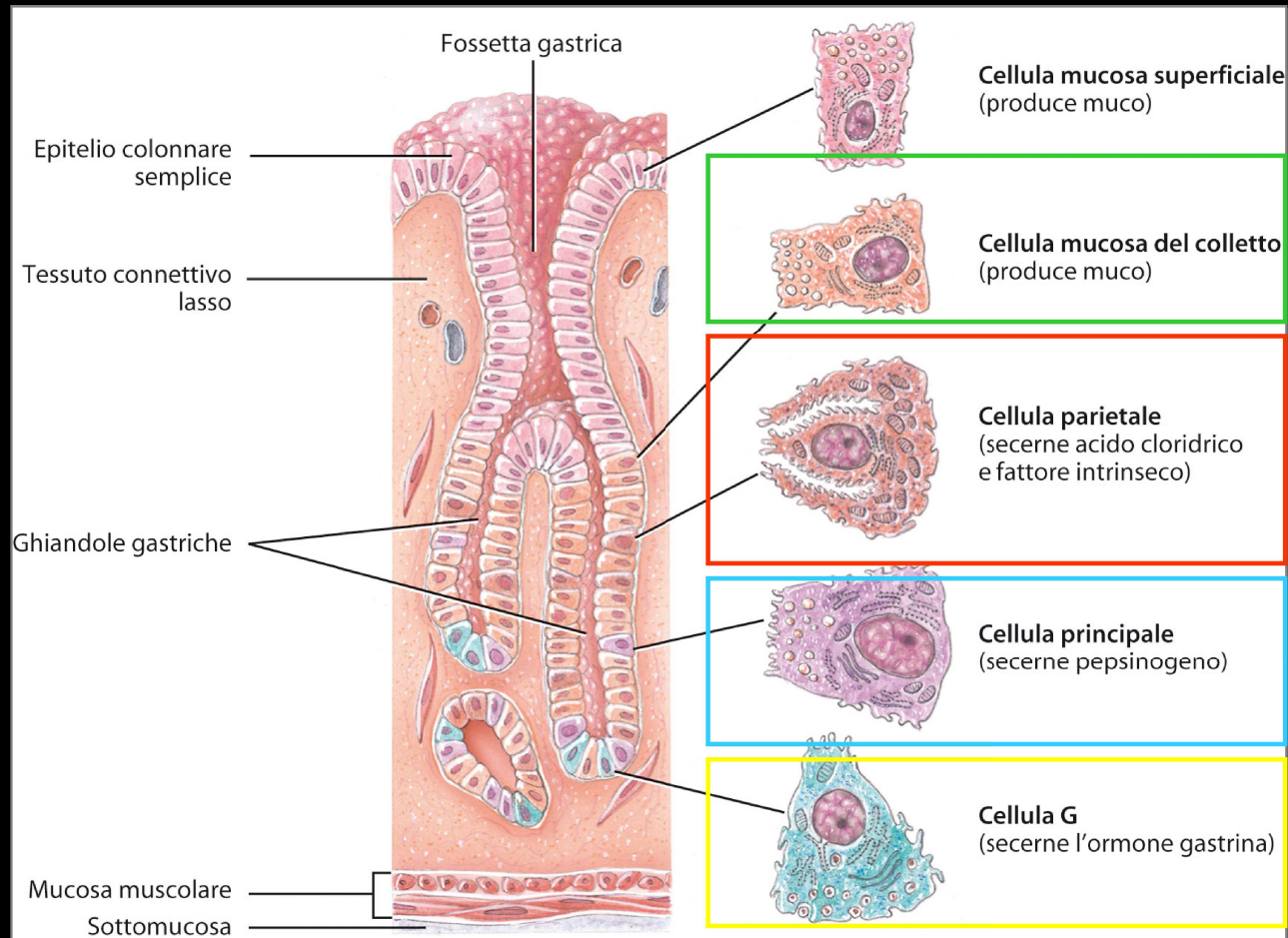


Le ghiandole gastriche contengono tre tipi di cellule ghiandolari esocrine

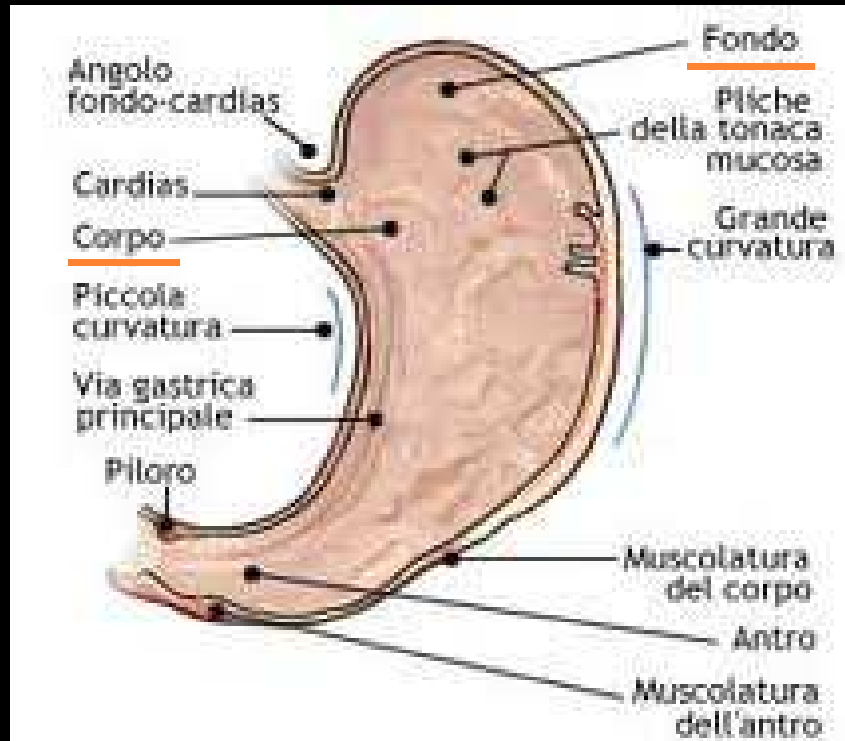
- **cellule mucose** : secernono muco

- **cellule principali**: secernono pepsinogeno

- **cellule parietali**: producono acido cloridrico e il fattore intrinseco



La terapia: meccanismo d'azione dei PPI

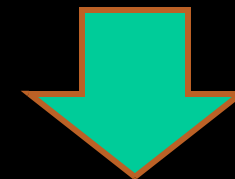


Stimolatori della secrezione acida
(2l/die)

Istamina *

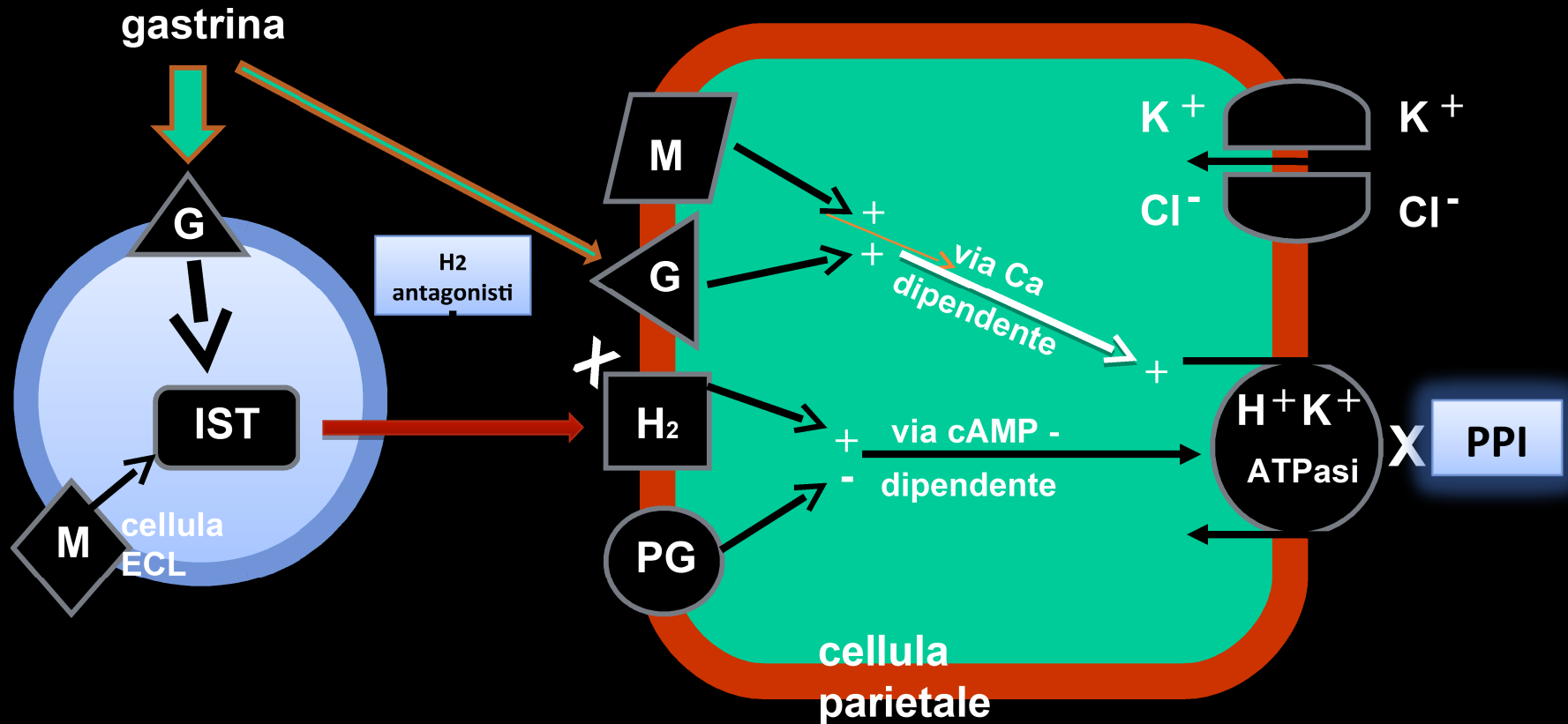
Gastrina (attiva*)

Acetil-colina (n. vago attiva*)



**Pompe protoniche
H⁺/K⁺ target dei PPI**

La terapia: meccanismo d'azione dei PPI



M = recettore muscarinico
G = recettore per la gastrina
H₂ = recettore per l'istamina (IST)
PG = recettore per la prostaglandina E₂
X = antagonismo farmacologico

Esofago di
Barrett

Disordini acido
correlati
(ulcera peptica)

Helicobacter pylori

PPI

S. Zollinger
Ellison

Trattamento e
prevenzione delle

MRGE

da FANS

La MRGE è una condizione che si verifica quando il reflusso del contenuto gastrico causa sintomi fastidiosi e/o complicanze

Sindromi Esofagee

Sindromi Extra-Esofagee

Sindromi sintomatiche

Sindromi con danno Esofageo

Associazioni Definite

Associazioni Proposte

1. Tipica sindrome da reflusso
2. Dolore toracico da reflusso

1. Esofagite da reflusso
2. Stenosi da reflusso
3. Esofago di Barrett
4. Adenoca. esofageo

1. Tosse da reflusso
2. Laringite da reflusso
3. Asma da reflusso
4. Erosioni dentali

1. Faringite
2. Sinusite
3. Fibrosi polmonare idiopatica
4. Otite media ricorrente

Definizione e classificazione della MRGE

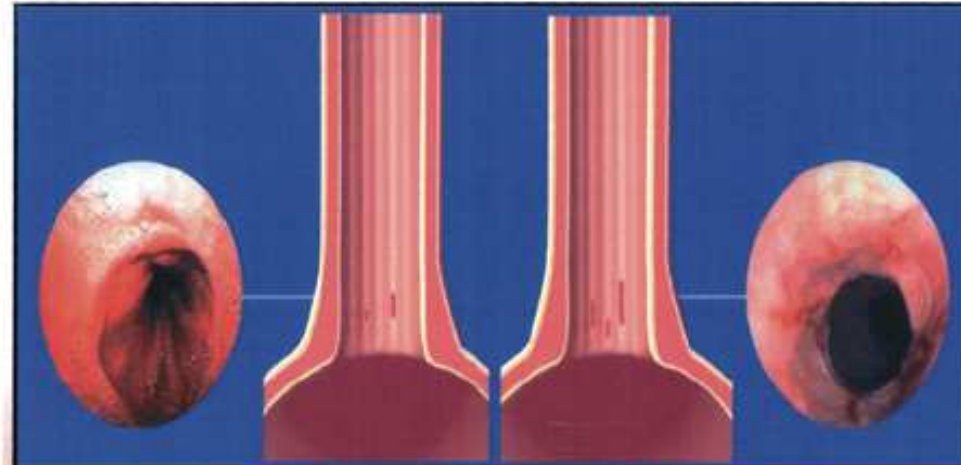
ENDOSCOPIC CATEGORIZATION OF GORD



LA Classification of Erosive Esophagitis

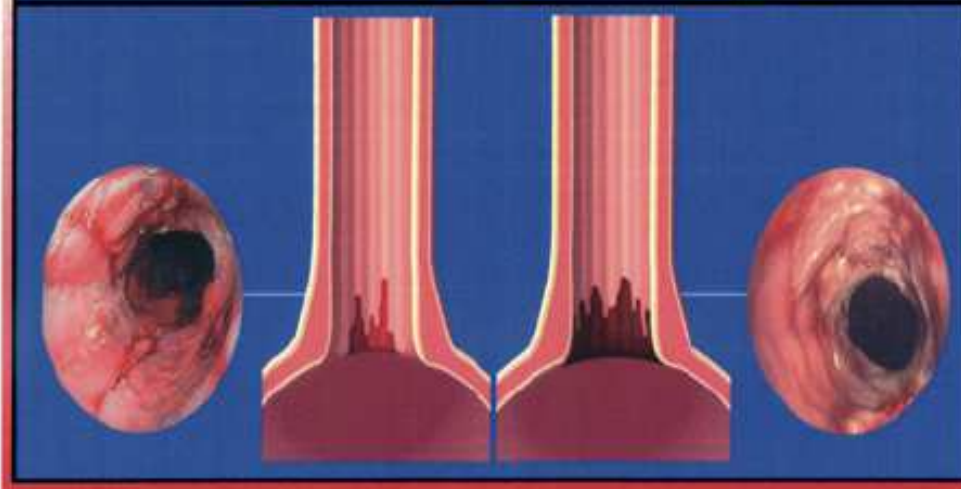
Grade A

≥1 isolated mucosal breaks ≤5-mm long



Grade B

≥1 isolated mucosal breaks >5-mm long



Grade C

≥1 mucosal breaks bridging tops of folds but involving <75% of circumference

Grade D

≥1 mucosal breaks bridging tops of folds and involving >75% of circumference

Modalità di presentazione della MRGE



Le manifestazioni della MRGE sono eterogenee



Eterogeneità terapeutica

Terapia con PPI

Come?

Terapia iniziale

Terapia di mantenimento

Fallimento della terapia medica

Sintomi d'allarme

Quando?

MRGE lieve-severa

MRGE e malattia extra-esofagea

MRGE ed HP

E. Barrett

Prescrivibilità: note

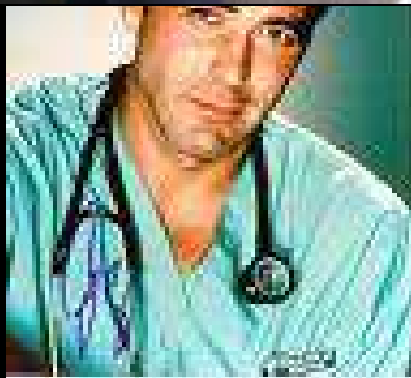


Parametri
clinici

Parametri
endoscopici



Personalizzare la strategia terapeutica
“SU MISURA”
del singolo paziente





Una scelta per ogni occasione



Linee Guida ACG - 2013



Una diagnosi presuntiva di MRGE può essere definita in presenza di sintomi tipici e un **trial iniziale di terapia empirica con PPI è raccomandato.**

Il PPI Test nella diagnosi di MRGE

MRGE: opzioni terapeutiche

**Modifiche dello
stile di vita**

H₂ antagonisti

- cimetidina
- ranitidina
- famotidina
- nizatidina
- roxatidina

CITOPROTETTORI

- misoprostolo

ANTIACIDI e ALGINATO

- bicarbonato di calcio
- idrossido di magnesio e alluminio
- magaldrato

PPI

- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo

PROCINETICI

- metoclopramide
- domperidone
- levosulpiride

CHIRURGIA

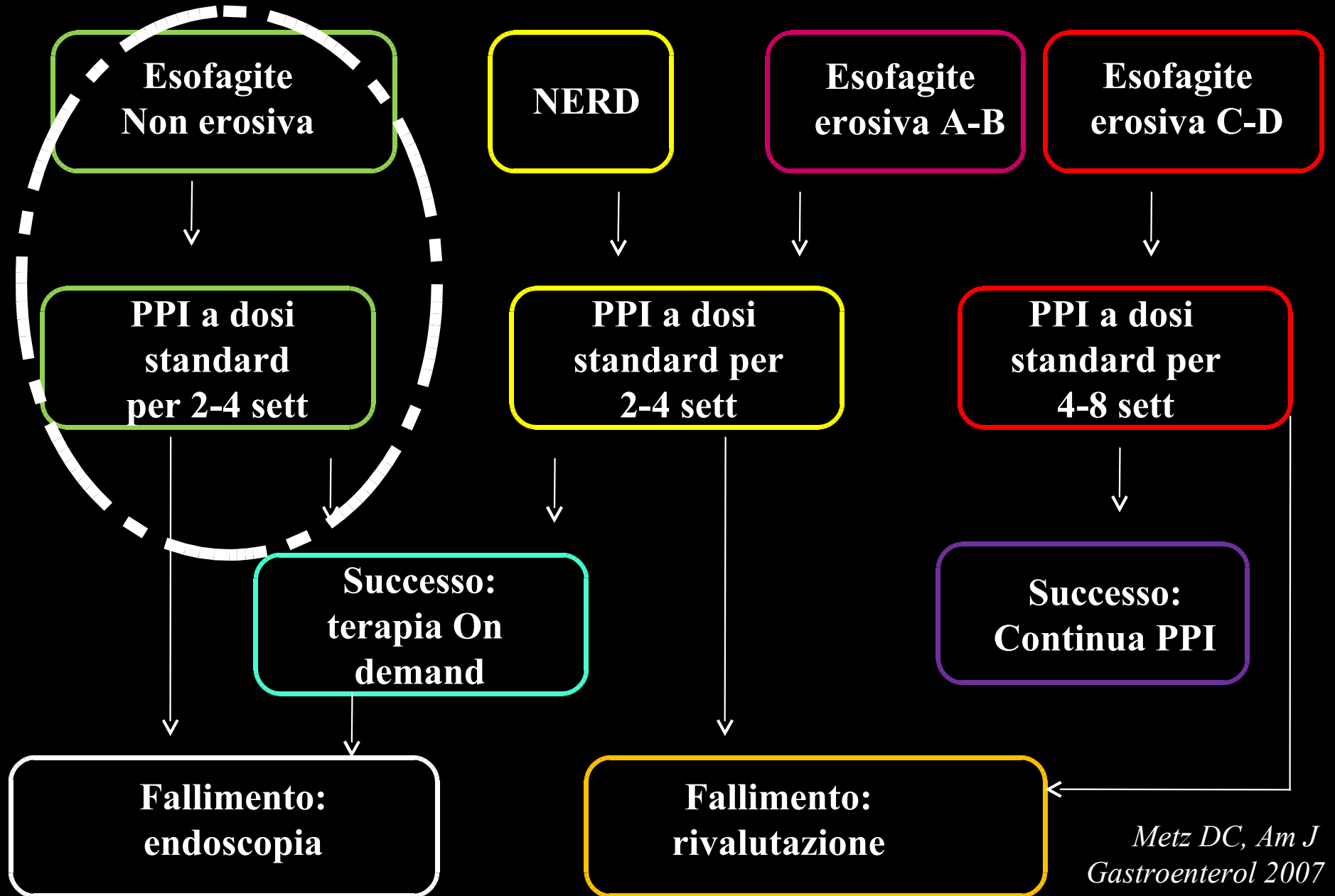
Terapia farmacologica MRGE



Fase acuta

Algoritmo terapeutico della MRGE

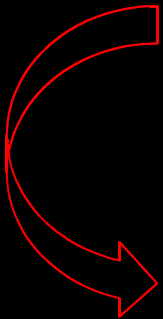
SINTOMI DI MRGE



Terapia iniziale - MRGE lieve

Opzioni

- Modificazioni delle abitudini alimentari-stile di vita
- Antiacidi
- Anti-H₂
- Procinetici
- **PPI**



Sono in grado di produrre una rapida riduzione dei sintomi

Algoritmo terapeutico della MRGE

SINTOMI DI MRGE

**Esofagite
Non erosiva**

NERD

**Esofagite
erosiva A-B**

**Esofagite
erosiva C-D**

**PPI a dosi
standard
per 2-4 sett**

**PPI a dosi
standard per
2-4 sett**

**PPI a dosi
standard per
4-8 sett**

**Successo:
terapia On
demand**

**Successo:
Continua PPI**

**Fallimento:
endoscopia**

**Fallimento:
rivalutazione**

*Metz DC, Am J
Gastroenterol 2007*

Terapia iniziale – Esofagite erosiva e NERD (endoscopia negativa)

- Ciclo di PPI riduce i sintomi
- Se non si ottiene risposta è indicato eseguire approfondimento diagnostico: pH-metria 24 ore (pirosi funzionale? anomalie motorie?)

“PPIs are more effective than H₂RAs in relieving heartburn in patients with GORD who are treated empirically (RR 0.66) and in those with ENRD (RR 0.78)”



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD002095.

Efficacia della terapia con PPI nel controllo dei sintomi nei pazienti con Esofagite Erosiva e NERD

	NERD	ESOFAGITE EROSIVA
RISOLUZIONE SINTOMI (4 W)	50%	57-80%

diversa efficacia in NERD e EE!!

Algoritmo terapeutico della MRGE

SINTOMI DI MRGE

**Esofagite
Non erosiva**

NERD

**Esofagite
erosiva A-B**

**Esofagite
erosiva C-D**

**PPI a dosi
standard
per 2-4 sett**

**PPI a dosi
standard per
2-4 sett**

**PPI a dosi
standard per
4-8 sett**

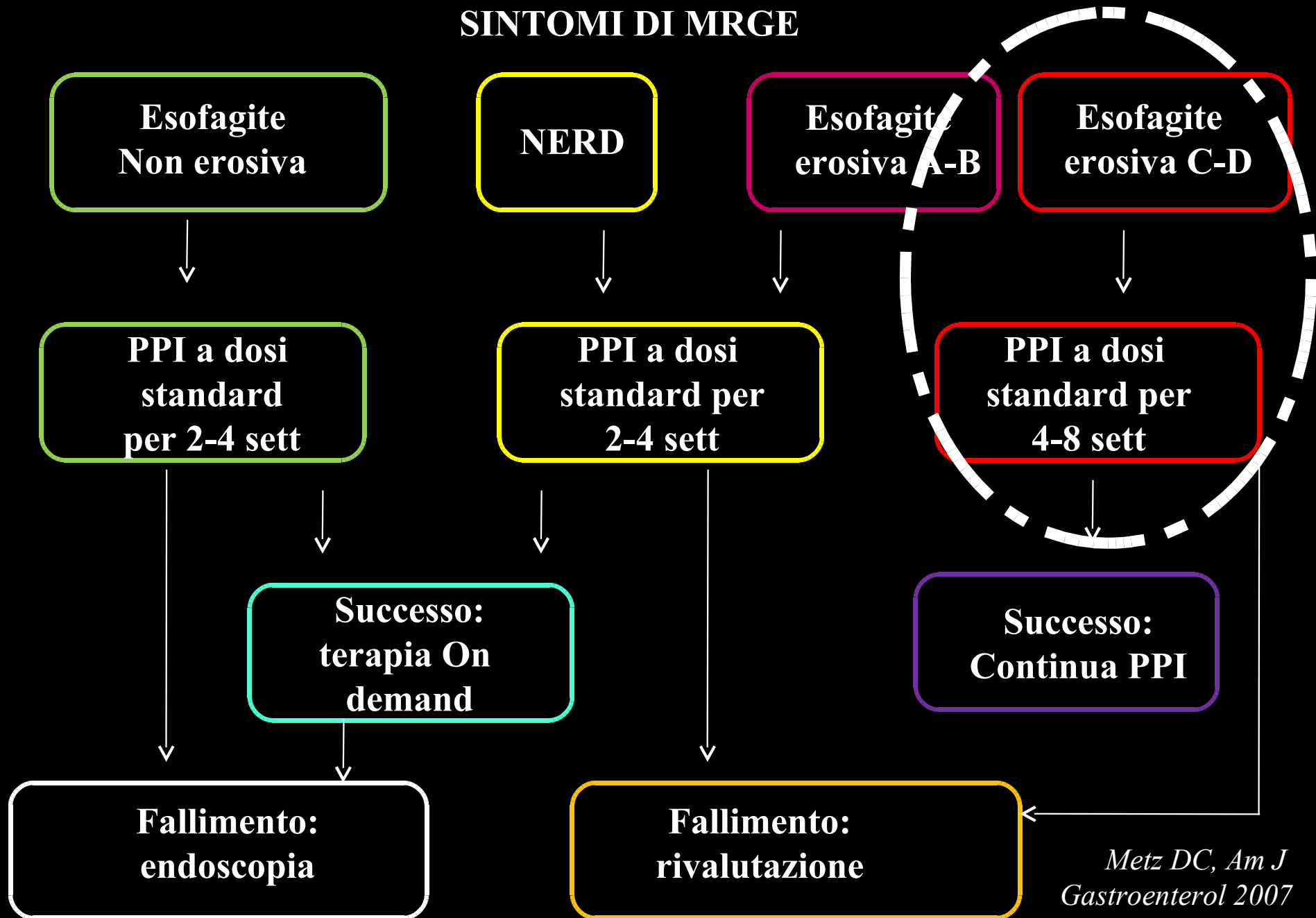
**Successo:
terapia On
demand**

**Successo:
Continua PPI**

**Fallimento:
endoscopia**

**Fallimento:
rivalutazione**

*Metz DC, Am J
Gastroenterol 2007*



Terapia iniziale - MRGE severa

- PPI: farmaci di prima scelta
- PPI: superiori agli anti-H₂
- Esomeprazolo 40 mg/die per 4-8 settimane favorisce la guarigione

Terapia iniziale: efficacia della terapia con PPI

- PPI: efficaci, controllano i sintomi (80-90%) e cicatrizzano l'esofagite (80-90%) più efficacemente degli altri farmaci
- I 5 PPI in commercio a parità di dose sono ugualmente efficaci
- assunti prima dei pasti
- In alcuni casi utilizzare una dose doppia
- Se necessario alle 2 dosi si può associare una dose notturna di H₂RA
- Mantengono l'esofagite in remissione in circa l'80% dei casi
- Efficacia NERD < EE

Terapia farmacologica MRGE



Fase di
mantenimento

Terapia di mantenimento

Obiettivi:

- ✓ Controllo dei sintomi
- ✓ Assenza di lesioni esofagee
- ✓ Prevenzione delle complicanze



Possibili scelte:

- Anti-H2/PPI a dosi standard o ad alte dosi
 - *On demand*
 - *Cronicamente*
- Chirurgia
- Tecniche endoscopiche (ancora sperimentale)

Terapia di mantenimento

Modalità di controllo a lungo termine dei sintomi

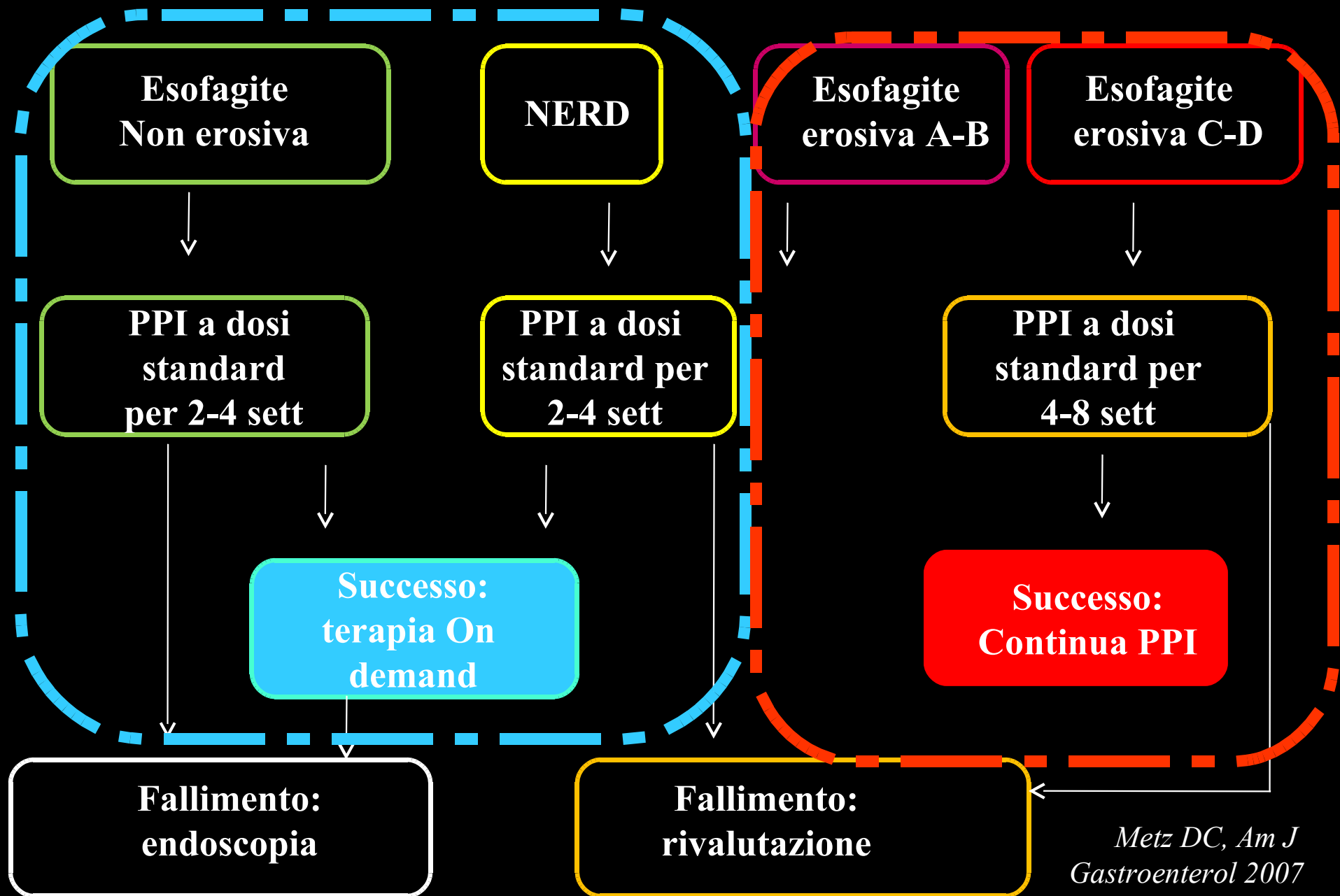
On demand

Trattamento on-demand: il farmaco viene utilizzato solo in occasione comparsa dei sintomi e per la durata dello stesso, consigliata nella MRGE lieve e NERD

Cronicamente

Trattamento giornaliero continuativo: raccomandato in pazienti con esofagite severa per prevenire le recidive

Algoritmo terapeutico della MRGE



On-demand therapy

Yes

- *Mild/infrequent symptoms*
- *LA grade A esophagitis*
- *Symptomatic selfcare*
- *Repeat healing short-term therapy*
- *It's easy and user-friendly*
- *Focuses on symptom control*
- *It is more cost-effective*



No

- *Paz with frequent relapses*
- *Severe erosive esophagitis B-D*
- *Complications of reflux esophagitis*
- *Extraesophageal symptoms*

Terapia di mantenimento: considerazioni

- Circa il 90% pz con esofagite e 44-75% pz con NERD presenterà una recidiva dei sintomi entro 6 mesi dalla sospensione della terapia
- PPI sono i farmaci di prima scelta e riducono il tasso di recidive rispetto anti-H2
- Non vi sono differenze tra le varie molecole di PPI a 12 mesi

Il dosaggio di PPI a lungo termine dovrebbe periodicamente essere rivalutato utilizzando il dosaggio più basso in grado di gestire la situazione

In caso di:

Fallimento della terapia



Sintomi d'allarme



Eseguire
EGDS





Fallimento della Terapia

- RIDOTTA COMPLIANZA (60%)**
- SCARSA ADERENZA**
- DIAGNOSI NON CORRETTA**

Refrattarietà al trattamento

- 1. Ottimizzare la terapia**
- 2. Aderenza tempo d assunzione (30min prima di colazione)**
- 3. Conferma della compliance**
- 4. Switch altra molecola**
- 5. Appropriata dose (eventualmente passare a 2x dose per 8 sett)**

**Se fallimento riconsiderare la diagnosi:
reflux hipersensitivity?functional heartburn?**

Fallimento della terapia:

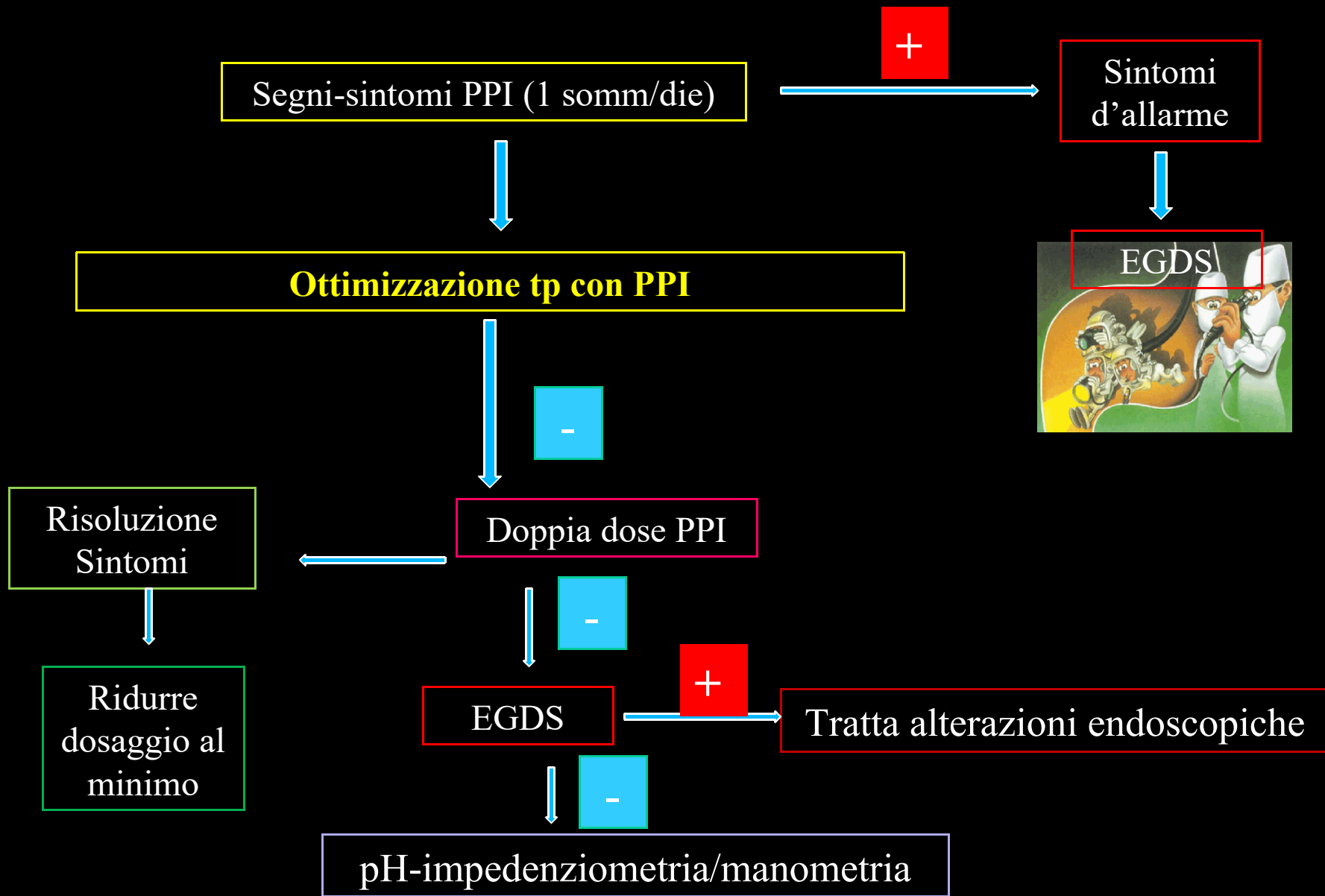
Se dopo ciclo di PPI condotto correttamente (1 somm/die)

Non controllo dei sintomi

Non guarigione esofagite



Nella vita
c'è sempre
un bivio..



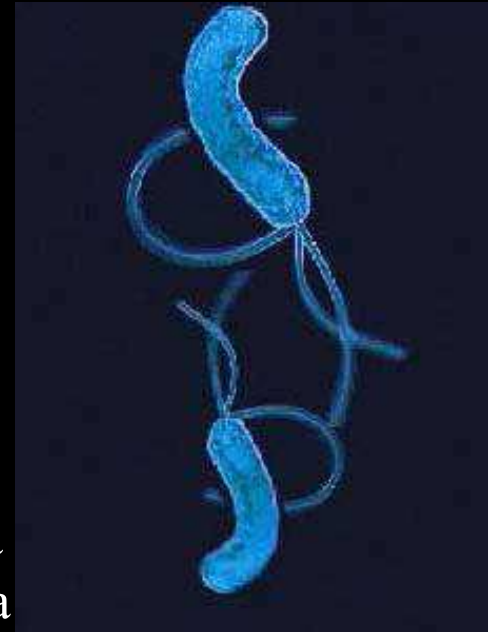
Diagnosi?

Anomalie di Reflusso, motilità, quadri funzionali (reflux hypersensitivity, functional heartburn)

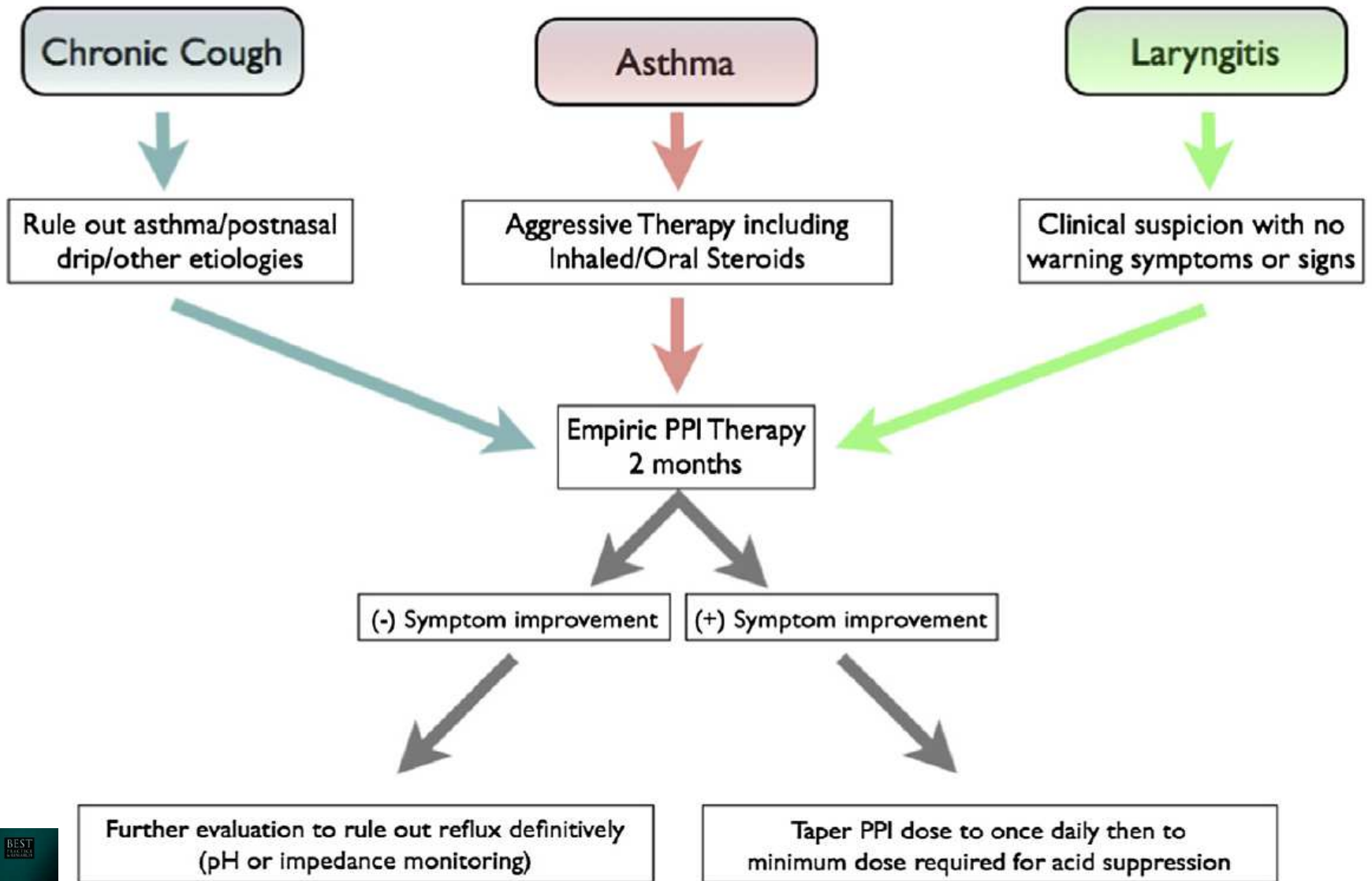


MRGE ed *Helicobacter pylori*

- L'eradicazione dell' HP non migliora i sintomi della MRGE
- Il trattamento dell'HP sembrerebbe ridurre l'efficacia della terapia antisecretiva per la MRGE, ma i dati sono controversi
- Un problema legato alla terapia di mantenimento con PPI è correlato alla possibile progressione della gastrite HP correlata a gastrite atrofica (potenziale rischio di adeno-K) favorita dalla soppressione prolungata dell'acidità.
- In tutti i paz con infezione da HP e MRGE in cui sia stata programmata una terapia di mantenimento con PPI prevale la strategia di eradicare l'infezione



Diagnostic Algorithms of Extraesophageal Reflux Disease



Terapia delle complicanze



Stenosi esofagea

**-Profonda soppressione della secrezione
acida**

**-Dilatazione endoscopica: necessarie più
sedute per alto tasso di recidive**

MRGE ed Esofago di Barrett

- Maggior esposizione all'acido rispetto ai paz con Esofagite o NERD
- Indicata una maggior soppressione dell'acidità con dosi maggiori di PPI : tasso di remissione dei sintomi è pari 80-85%
- 20% pz con risoluzione sintomi presenta ancora anomala esposizione all'acido
- Ricerca EB nei pazienti a rischio
- Terapia: assunzione terapia con PPI long-term per ridurre rischio progresione
- Sorveglianza endoscopico/istologica
- *Ablazione (elettrocauterizzazione, laser o terapia fotodinamica)/EMR in*
- *combinazione con terapia di soppressione*
- *Resezione esofagea distale*

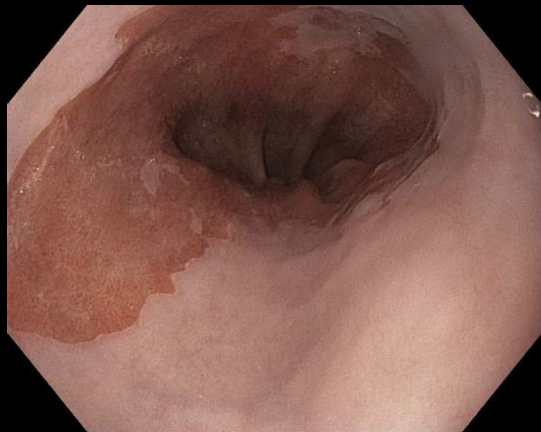


Potenziali fattori di rischio per l'esofago di Barrett

- Sesso maschile
- Razza caucasica
- Età avanzata
- Familiari con BE (o ADK)
- Elevato livello socio-economico



- Sintomi di MRGE di lunga durata
- Ernia iatale
- Sovrappeso
- Assunzione di alcolici
- Fumo



Eventi avversi della terapia con PPI

Cefalea

Diarrea

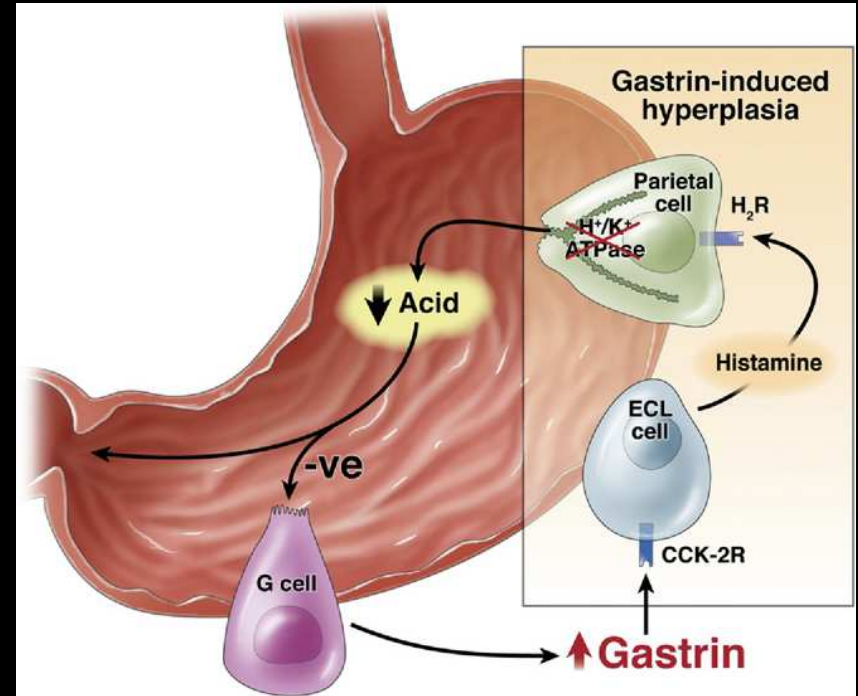
Dolore addominale

Alterazione profilo epatico



Rebound ipersecrezione gastrica

Presupposto fisiopatologico:
In corso di terapia con PPI si
realizza un aumento dei livelli
sierici di gastrina



Effetto trofico della gastrina sulla cellule ECL e
parietali

PPI a lungo termine:

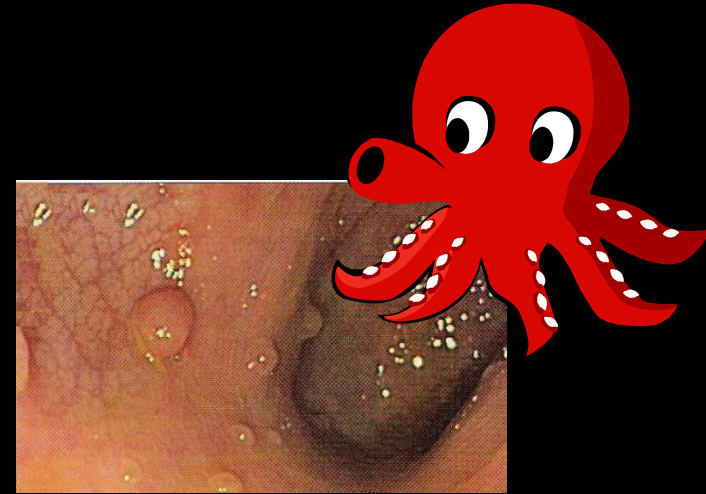
- iperplasia cellule ECL
- aumento massa cellule parietali

Stop PPI → aumento secrezione acida

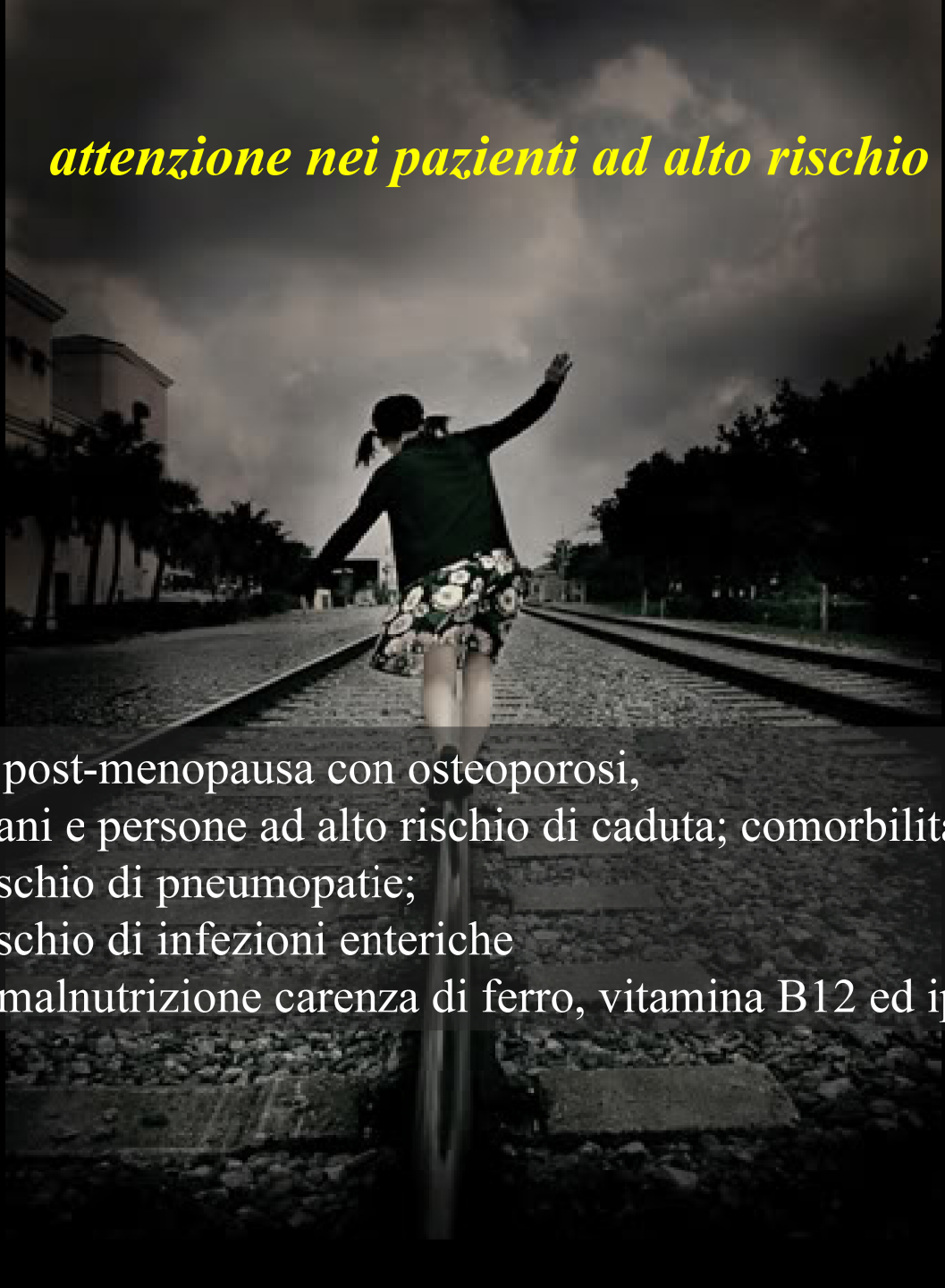


Eventi avversi della terapia con PPI long-term

- . Sviluppo di polipi gastrici (istologia benigna)
- . Ipomagnesemia
- . Riduzione assorbimento vit B12
 - Riduzione assorbimento del calcio
 - Osteoporosi-fratture
 - Infezioni respiratorie (Pneumonia : No long term)
 - Infezioni enteriche (Salmonella, Cl.difficile)
 - Colite microscopica
 - SIBO
 - PBS
 - Gastrite atrofica (corpo)
 - Disfunzione renale cronica
 - Demenza
 - Cardiopatia ischemica

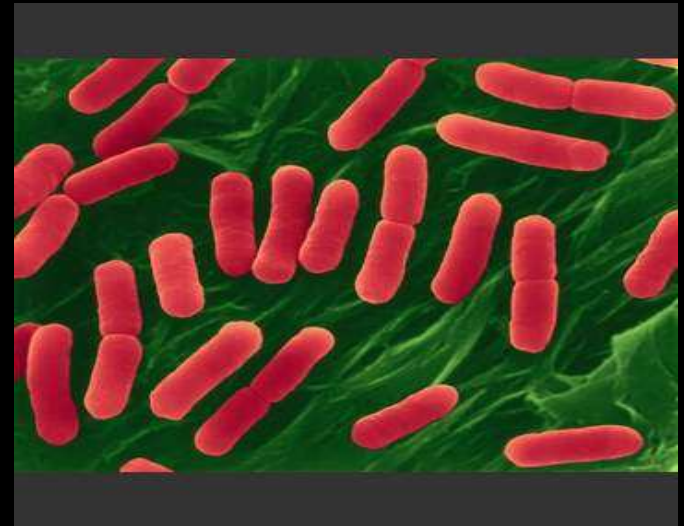


attenzione nei pazienti ad alto rischio

- 
- A person is walking on a tightrope that is stretched across a set of railroad tracks. The person is seen from behind, wearing a dark long-sleeved shirt and a floral skirt. Their arms are outstretched to the sides for balance. The background shows a cloudy sky, some trees, and a building on the left. The overall scene is dark and dramatic, symbolizing high risk or a precarious situation.
- donne in post-menopausa con osteoporosi,
 - paz anziani e persone ad alto rischio di caduta; comorbilità
 - ad alto rischio di pneumopatie;
 - ad alto rischio di infezioni enteriche
 - paz con malnutrizione carenza di ferro, vitamina B12 ed ipomagnesiemia

Non vi sono evidenze

- sull'utilizzo routinario di probiotici per prevenire le infezioni
- sull'introduzione di supplementi routinari di ca, mg, vit B12
- sull'esecuzione routinaria di dexametasona, creatinemia, mg, vit B12



**Note che definiscono la
rimborsabilita' dei PPI da
parte del SSN**



NOTA 1

Gastroprotettori

misoprostolo

esomeprazolo

lansoprazolo

omeprazolo

pantoprazolo

rabeprazolo

misoprostolo + diclofenac*

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata.

NOTA 48

NOTA 48

Farmaci antiulcera:

Anti H2:

- cimetidina
- famotidina
- nizatidina
- ranitidina
- roxatidina

Inibitori di pompa:

- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo

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

DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE):

- ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (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);

DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, 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).

Conclusioni



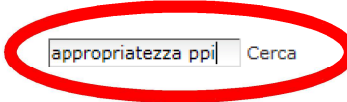
- MRGE: tra le più comuni patologie nel mondo occidentale
- Correlata a stile di vita ed abitudini alimentari
- La prima linea di trattamento e' la correzione dello stile di vita
- Opzioni terapeutiche farmacologiche: antiacidi da contatto, procinetici, ant-H₂ antagonisti ed PPI
- La scelta tra questi farmaci deve essere fatta in base al quadro clinico-strumentale
- La terapia con PPI ha dimostrato superiore efficacia rispetto alle altre opzioni mediche
- Può essere utilizzata transitoriamente (on demand) che cronicamente
- La tollerabilità e l'efficacia sono spesso su base individuale
- Evitare terapie long term con PPI se non strettamente necessarie, rischio di complicanze ed eventi avversi: importanza della corretta indicazione terapeutica

Importanza della corretta indicazione terapeutica dei PPI



Appropriatezza dell'impiego dei PPI in pazienti ospedalizzati

	Appropriato	Inappropriato	Causa inappropriata
Gullotta, 1997	49%	51%	Profilassi gastropatia da farmaci
Nardino, 2000	35%	65%	Profilassi ulcera in pz a basso rischio
Bajor, 2001	37%	63%	Profilassi gastropatia da farmaci
Parente, 2003	32%	68%	Profilassi ulcera pz a basso rischio



Verso il Nuovo Sant'Anna

NOTE SULL'IMPIEGO DEI FARMACI INIBITORI DI POMPA PROTONICA (PPI) IN GASTROPROTEZIONE ED IN TERAPIA

Gruppo di lavoro sulla appropriatezza prescrittiva dei PPI della AUSL e dell'Az. Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Diverse categorie di farmaci di comune impiego possono essere causa o concausa di danni gastrointestinali. La possibilità di ridurre questo rischio con provvedimenti diversi rappresenta un argomento importante nella pratica clinica.

Alcune situazioni cliniche spesso trattate come condizioni "a rischio" non sono di per se indicazioni ad un trattamento con antisecretori, se non in casi particolari.

Le indicazioni "ufficiali" alla gastroprotezione derivano dalla disponibilità di prove di efficacia; nel caso queste non fossero chiaramente disponibili dovrebbe valere il concetto di "buona pratica clinica".

Anche se il testo delle nuove note AIFA è esplicito, il gruppo tecnico ha redatto un documento esplicativo che condivide circa l'appropriatezza prescrittiva.

Il documento affronta anche il tema delle corrette indicazioni alla gastroscopia diagnostica, elencando condizioni per le quali ne è generalmente indicato il ricorso.

Il presente lavoro si basa su dati di letteratura e ha come modello quanto già pubblicato su Identi argomento dall'Az.USL di Reggio Emilia e deliberato dalla Regione Piemonte.

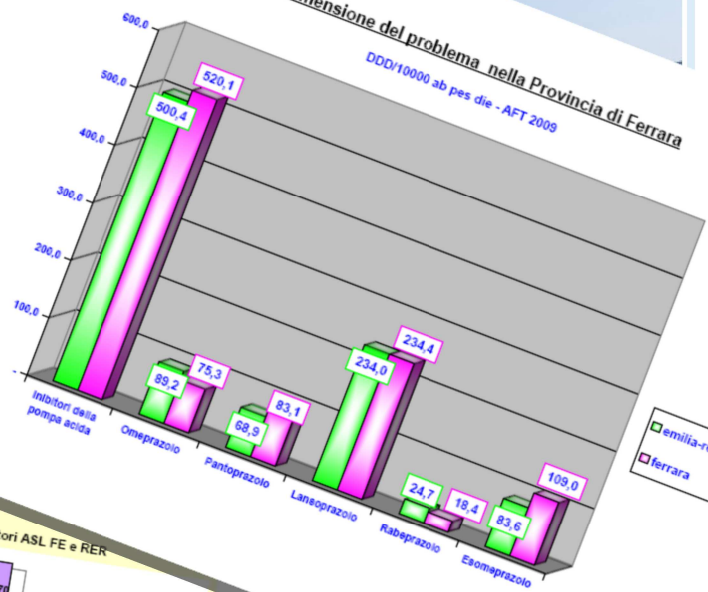
Capitoli del documento

1. Introduzione al problema dell'impiego dei PPI
2. Dimensioni del problema in Provincia di Ferrara
3. Note AIFA 1 e 48
4. Commenti alla nota 1, relativamente alla gastroprotezione
5. Commenti alla nota 48
6. Indirizzi alla esecuzione di gastroscopia
7. Bioequivalenza dei PPI terapeutici

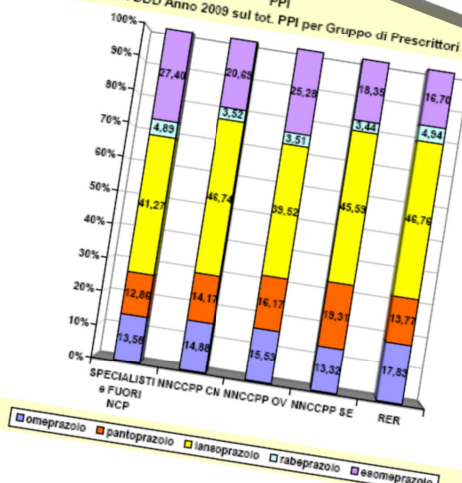
GRUPPO di LAVORO
Interaziendale

Documento per l'appropriatezza
prescrittiva FARMACI PPI

2. Dimensione del problema nella Provincia di Ferrara
DDD/10000 ab per die - AFT 2009




% di Prescrizione in DDD Anno 2009 sul tot. PPI per Gruppo di Prescrittori ASL FE e RER



Lunedì 18 Aprile

Le te...
visita al Nu...
Raccolta di materiale...
stato di avanzamento lavori...
Nuovo Sant'Anna



Grazie per l'attenzione