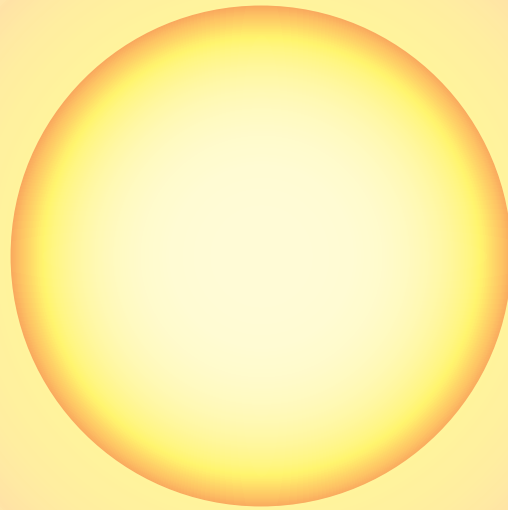


Pantoprazolo: il valore della sicurezza

A cura del Prof. Marcello Anti

Direttore dell'UOC di Gastroenterologia, Ospedale Belcolle, Viterbo



INDICE

Introduzione	3
Interazioni farmacocinetiche e implicazioni nella sicurezza dei diversi PPI <i>Da: Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf 2006; 29: 769-84</i>	5
Il trattamento a lungo termine con PPI: quali pazienti, quali rischi di interazione <i>Da: Holtmann G, Maldonado-Lopez E, Haag S. Heartburn in primary care: problems below the surface. J Gastroenterol 2004; 39: 1027-34</i>	8
Conclusioni	11
Bibliografia	12

THERAPY PERSPECTIVES

**Pantoprazolo:
il valore della sicurezza**

Anno XII, N. 11, agosto 2009

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 7556 480 3

Comitato Editoriale

Laura Brogelli

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

Tiziana Satta

Siobhan Ward

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Rita Sgreccia



Wolters Kluwer
Health

Adis

Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2009 Wolters Kluwer Health

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di agosto 2009 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Nycomed S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

GEXCZZ6724

Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una patologia acido-correlata a elevata prevalenza nel mondo occidentale. Tale prevalenza è stimata tra il 10% e il 20% della popolazione generale negli Stati Uniti e in Europa, mentre appare inferiore al 5% in Asia^[1,2]. L'incidenza viene invece approssimativamente valutata intorno a 5 nuovi casi per 1000 persone/anno e di questi circa il 3% si presenta in forma severa (sintomi a frequenza settimanale in assenza di trattamento)^[3,4]. Tali stime riguardano la cosiddetta forma "tipica" di MRGE, ossia i quadri clinici caratterizzati dai sintomi digestivi classici rappresentati dalla pirosi (o dolore) retrosternale e dal rigurgito. Chiaramente i numeri crescono (ma sono difficilmente quantificabili) se si aggiungono i soggetti che presentano forme "atipiche" di malattia, quali i sintomi extradigestivi (dolore toracico di origine non cardiaca, laringite cronica, asma ecc.).

Da questi dati si evince, quindi, quale sia l'impatto in termini "socio-sanitari" di una tale condizione morbosa. Se, peraltro, l'attuale definizione di MRGE (definizione cosiddetta di "Montreal")^[5] appare genericamente e prevalentemente basata sui sintomi, in realtà l'ottica con cui si guarda oggi a questa condizione morbosa, in termini di fattori di rischio e potenziale evolutivo, è saldamente basata su evidenze epidemiologiche, morfologiche e biologiche.

La MRGE deve essere considerata come una condizione clinica dinamica che, partendo da una situazione di normalità (assenza di sintomi/assenza di danno mucosale), può portare, attraverso una serie di step intermedi in progressione, all'instaurarsi di un adenocarcinoma^[6]. L'adenocarcinoma esofageo è la neoplasia che nell'ultimo decennio ha subito il maggiore incremento nel mondo occidentale e nei Paesi sviluppati^[7], così come, parallelamente, è stato registrato un progressivo aumento di incidenza dell'esofago di Barrett, che costituisce, come è noto, una condizio-

ne a elevato rischio di sviluppo di adenocarcinoma dell'esofago^[8] (**Tabella 1**).

La sequenza di fenotipi clinico-morfologici che costituiscono il *pathway* MRGE → adenocarcinoma è fortemente sostenuta da dati epidemiologici che appaiono solidi e convincenti^[7,9]: il reflusso gastroesofageo è un fattore di rischio per lo sviluppo di danni mucosali (esofagite di varia severità), che a loro volta costituiscono la condizione predisponente all'instaurarsi dell'esofago di Barrett e quindi dell'adenocarcinoma. Inoltre, la possibilità di una transizione, nel senso sia di peggioramento sia di regressione, tra la forma di MRGE erosiva e la forma non erosiva (*non erosive reflux disease*, NERD) è oggi evidente, così come è evidente il peggioramento oppure il miglioramento tra uno stadio e l'altro di malattia^[10]. E anche se non c'è una chiara correlazione fra stadio di malattia e sintomi, le forme morfologicamente più severe tendono a essere più sintomatiche e più persistenti^[11].

Fattori di rischio etnici e razziali sembrano avere un ruolo importante nello sviluppo della MRGE^[8], così come, accanto ai classici fattori di rischio cosiddetti "ambientali" (fumo, alcool e obesità), stanno emergendo nuove condizioni predisponenti, come la sindrome metabolica^[12].

Alla luce di queste acquisizioni, il comportamento terapeutico e i percorsi di sorveglianza della MRGE assumono un significato che, anche se ancora non ben chiaro, sembra travalicare il semplice obiettivo di eliminare i sintomi o cicatrizzare le lesioni: è ipotizzabile, infatti, che mantenendo più a lungo possibile la remissione morfologica, oltre che quella clinica, la MRGE rallenti o riduca il rischio di progressione.

Il trattamento con inibitori della pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) rappresenta la strategia terapeutica d'elezione nella MRGE, sia nella forma erosiva sia nella NERD, sia nel trattamento a breve termine sia in quello di man-

Tabella 1. Incremento di incidenza dell'esofago di Barrett (modificata graficamente da Corley D et al., 2009^[8])

Anno	N. individui/anno sottoposti a EGDS	N. individui sottoposti a EGDS per 100.000/anno	N. nuove diagnosi di esofago di Barrett/anno (totale)	Incidenza di esofago di Barrett per 100.000/anno	Incidenza di esofago di Barrett per 100.000/anno	Diagnosi di esofago di Barrett ogni 1000 pazienti sottoposti a EGDS n/1000 esami (IC 95%)
1998	13.080	635	298	14,5	14,5	22,8 (20,27-25,55)
1999	14.392	676	291	13,7	12,9	20,2 (17,96-22,58)
2000	15.377	704	297	13,6	12,3	19,3 (17,18-21,64)
2001	16.585	730	310	13,6	11,8	18,7 (16,67-20,89)
2002	17.015	730	363	15,6	13,6	21,3 (19,20-23,65)
2003	18.688	795	396	16,8	13,4	21,2 (19,15-23,38)
2004	18.906	808	370	15,8	12,4	19,6 (17,63-21,67)
2005	17.508	736	478	20,1	17,4	27,3 (24,91-29,86)
2006	15.936	660	574	23,8	22,9	36,0 (33,13-39,09)

EGDS, esofagogastroduodenoscopia; IC, intervallo di confidenza.

tenimento^[13,14]. Più del 30% dei pazienti con MRGE è costretto a seguire trattamenti continuativi o a cicli ravvicinati per lunghissimo tempo, a causa della severità dei sintomi e dell'inesorabile ricorrenza degli stessi alla sospensione della terapia^[1].

Un trattamento profilattico con PPI è indicato nella maggior parte dei pazienti che assumono cronicamente FANS o antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (ASA), per prevenire le complicanze gastrointestinali di questi farmaci, laddove coesistano specifici fattori di rischio (età, patologie acido-correlate concomitanti o pregresse, precedenti emorragie gastrointestinali, cotrattamenti e comorbilità a rischio)^[15]. Recenti linee guida raccomandano una terapia combinata con PPI per la maggioranza dei pazienti trattati con ASA dopo infarto del miocardio, ampliandola alla totalità per i pazienti di età pari o superiore a 60 anni^[16].

L'utilizzo dei PPI è inoltre raccomandato nella dispepsia funzionale, altra patologia a elevata prevalenza^[17,18].

L'ampia diffusione di patologie acido-correlate e il ruolo predominante dei PPI nella terapia di queste affezioni aprono una serie di questioni legate ai costi, alla sicurezza e, non ultimo, alla scelta del farmaco.

Il problema delle differenze tra i vari PPI, oltre che in termini di efficacia, deve essere oggi considerato principalmente alla luce dell'interazione con altri farmaci. Emergenti evidenze indicano che vi sono differenze fra i vari PPI su basi farmacodinamiche, farmacocinetiche e biofarmacologiche e il potenziale di interferenza farmacologica con altri farmaci appare reale e di notevole rilevanza clinica^[19]. Pertanto, data la frequenza di politrattamenti, specialmente nei pazienti anziani, ottenere accurate informazioni sulle varie interazioni farmacologiche diventa fon-

damentale per il successo terapeutico e per la sicurezza, laddove inefficacia di trattamenti ed eventi indesiderati possono essere ascrivibili a interferenze tra farmaci^[20].

In questa pubblicazione vengono riassunti due articoli che, se pur da ottiche diverse, focalizzano entrambi l'attenzione su questo aspetto fondamentale dell'impiego dei PPI.

Il primo articolo^[21] riassume i dati di un'ampia revisione della letteratura sul tema dell'interazione farmacologica dei diversi PPI, dalla quale si evince come pantoprazolo sia caratterizzato da un basso rischio di interazione e rappresenti

attualmente la scelta più favorevole e potenzialmente più sicura nei pazienti a rischio di interferenza tra farmaci.

Il secondo articolo^[22] è invece una review sull'impiego dei PPI nell'ambito della medicina generale e puntualizza i rischi delle interazioni dei farmaci di questa classe quando vengono impiegati a lungo termine nei pazienti con MRGE con modalità intermittente oppure *on demand*. Anche da questa valutazione emerge come l'impiego di pantoprazolo riduca i rischi di eventi avversi dovuti a variazioni imprevedibili dei livelli ematici dei farmaci determinate dalle suddette interazioni.

Interazioni farmacocinetiche e implicazioni nella sicurezza dei diversi PPI

Tratto da: Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. *Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf* 2006; 29: 769-84

Quali sono i pazienti a rischio maggiore di interazione farmacologica?

I dati della letteratura indicano concordemente che i PPI sono i farmaci più efficaci attualmente disponibili per trattare le patologie acido-correlate. Queste molecole inibiscono in modo irreversibile e prolungato la secrezione gastrica basale e stimolata, inibendo a loro volta l'enzima H⁺/K⁺-adenosin-trifosfatasi (o pompa protonica), situato nei canalicoli delle cellule parietali gastriche.

I PPI sono quindi considerati i farmaci di scelta:

- nel trattamento e nella profilassi delle ulcere gastriche e duodenali e della gastropatia erosiva associata all'assunzione continuativa di FANS;

- nel trattamento dell'ulcera peptica quando associata a infezione da *Helicobacter pylori*;
- nel trattamento e nella prevenzione delle recidive della MRGE;
- nel trattamento della dispepsia funzionale non ulcerosa;
- nella sindrome di Zollinger-Ellison.

Per queste patologie multifattoriali, è spesso necessario un trattamento a lungo termine e ciò aumenta inevitabilmente la probabilità che il paziente assuma altri farmaci in concomitanza. Il problema delle possibili interazioni farmacologiche è particolarmente importante nel paziente anziano, che spesso è in politerapia per patologie cronico-degenerative e non raramente assume farmaci con una ristretta finestra terapeutica.

I PPI presentano un elevato potenziale di interazioni farmacologiche, tuttavia sono state do-

cumentate soltanto poche interazioni clinicamente significative. Il rischio d'insorgenza di interazioni farmacologiche è caratterizzato da un'elevata variabilità interindividuale, essendo influenzato dall'età, dal numero di terapie concomitanti (che a sua volta aumenta con l'età), dalla predisposizione genetica individuale e, infine, dal regime terapeutico e dal profilo metabolico del PPI prescelto. Nell'ambito di questa classe di composti è possibile rilevare diversità e analogie in termini di probabilità, rilevanza e meccanismi dell'interazione farmaco-farmaco.

Meccanismi coinvolti nelle interazioni farmacologiche con PPI

In generale, le interazioni farmacologiche possono essere correlate a meccanismi farmacodinamici (per effetti sinergici o antagonisti) o farmacocinetici (per processi che coinvolgono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'eliminazione del farmaco). Inoltre, le interazioni possono essere dovute a modificazioni biofarmaceutiche, come l'alterata solubilità del principio attivo o il suo rilascio da una particolare formulazione. Alcune interazioni possono essere previste proprio in considerazione dei meccanismi farmacologici o biofarmaceutici conosciuti, mentre altri processi si verificano (o non si verificano) in maniera del tutto inattesa.

Le interazioni farmacocinetiche devono essere considerate nei due sensi: l'influenza di un farmaco sulla cinetica della terapia concomitante e l'influenza della terapia concomitante sulla cinetica del farmaco. Il primo tipo di interazione è particolarmente importante nei pazienti sottoposti a terapie di base con un indice terapeutico ristretto, quali per esempio fenitoina o warfarin, per i quali modificazioni anche minime nel profilo cinetico, causate da una terapia concomitante, possono dare luogo a variazioni dell'effetto clinico e allo sviluppo di eventi avversi anche gravi.

I PPI possono interagire con altri farmaci aumentando il pH intragastrico (quindi alterando l'assorbimento del farmaco), interferendo con le funzioni di trasporto transmembrana della glicoproteina P e, soprattutto, inducendo o inibendo gli isoenzimi del citocromo P450 presenti principalmente negli epatociti e negli enterociti dell'intestino tenue.

Diversità tra PPI nel profilo di interazione farmacologica

Le interazioni farmacologiche dovute all'aumento del pH gastrico sono specifiche della classe dei PPI e riguardano un numero limitato di molecole (ketoconazolo, itraconazolo e inibitori della proteasi HIV). L'interazione con i sistemi di trasporto mediati dalla glicoproteina P e l'affinità per le numerose isoforme del citocromo P450, invece, variano notevolmente tra le diverse molecole; pertanto, il profilo di sicurezza nei pazienti a rischio di interazione, in particolare gli anziani e/o i soggetti che assumono altre terapie per patologie croniche, è differente per i diversi composti. Le differenze tra molecole sono state ampiamente supportate dai risultati di studi di farmacocinetica; tuttavia, il profilo di interazione non è stato studiato in dettaglio per tutti i PPI. Composti quali omeprazolo e pantoprazolo, impiegati clinicamente da più tempo, sono meglio conosciuti, mentre altri farmaci di sviluppo più recente, quali esomeprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo, hanno un profilo di interazione meno chiaramente definito (*Tabella 2*).

Omeprazolo è coinvolto in numerose interazioni farmacologiche, la maggioranza delle quali è il risultato dell'elevata affinità della molecola per gli isoenzimi 2C19 e 3A4 del citocromo P450. Le prime evidenze suggerivano che l'effetto di omeprazolo sul CYP2C19 epatico avesse un'importanza primaria, ma gli studi più recenti indicano che anche l'inibizione competitiva del CYP3A4

Tabella 2. Interazioni farmacocinetiche con i diversi inibitori della pompa protonica (modificata graficamente da Blume H et al., 2006⁽²¹⁾)

Farmaco concomitante	Effetto del PPI sul farmaco concomitante				
	Pantoprazolo	Omeprazolo	Lansoprazolo	Esomeprazolo	Rabeprazolo
Antiacido	Nessuno	Nessuno	Risultati contrastanti	Sconosciuto	Nessuno
Fenazone (antipirina)	Nessuno	↓ Clearance	↑ Clearance	Sconosciuto	Sconosciuto
Caffeina	Nessuno	Risultati contrastanti	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto
Carbamazepina	Nessuno	↓ Clearance	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Contraccettivi orali	Nessuno	Sconosciuto	Risultati contrastanti	Sconosciuto	Sconosciuto
Ciclosporina	Nessuno	Risultati contrastanti	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Cinacalcet	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Diazepam	Nessuno	↓ Clearance	Nessuno	↓ Clearance	Nessuno ^a
Diclofenac	Nessuno	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Digossina	Nessuno ^b	↑ Assorbimento	Sconosciuto	Sconosciuto	↑ Assorbimento
Etanolo	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto
Glibenclamide	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Levotiroxina	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Metoprololo	Nessuno	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Naprossene	Nessuno	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Nifedipina	Nessuno ^c	↑ Assorbimento, ↓ Clearance	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Fenprocumone	Nessuno	↓ Clearance	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Fenitoina	Nessuno	↓ Clearance	Nessuno	↓ Clearance	Nessuno
Piroxicam	Nessuno	Nessuno	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto
Tacrolimus	Nessuno	Sconosciuto	↓ Clearance	Sconosciuto	Nessuno
Teofillina	Nessuno	Nessuno	Risultati contrastanti	Sconosciuto	Nessuno
Warfarin	Nessuno	↓ Clearance ^d	Nessuno	↓ Clearance ^d	Nessuno

^a Gli effetti sono stati osservati con il metabolita demetildiazepam, ma sono risultati significativi soltanto nei pazienti con deficienza per l'isoforma CYP2C19 del citocromo P450.

^b Beta-acetildigossina.

^c Soltanto per nifedipina a rilascio controllato.

^d Soltanto per R-warfarin.

↑, aumento; ↓, riduzione.

intestinale può modificare il metabolismo di primo passaggio di numerosi farmaci, tra cui ciclosporina, midazolam e nifedipina.

Esomeprazolo è l'isomero levogiro di omeprazolo (forma racemica); l'isoenzima CYP2C19 sembra svolgere un ruolo marginale nel metabolismo di esomeprazolo, ma i dati attualmente disponibili indicano che questo composto presenta la stessa propensione alle interazioni farmacologiche descritte per omeprazolo.

Al contrario, pantoprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo sembrano essere associati meno frequentemente a interazioni farmacologiche, per due ragioni: un'affinità minore di queste molecole per specifici isoenzimi; il coinvolgimento di vie di eliminazione diverse rispetto a quelle che coinvolgono la biotrasformazione a livello del citocromo P450. Tuttavia, soltanto il profilo di interazione di pantoprazolo è stato ben caratterizzato.

Il trattamento a lungo termine con PPI: quali pazienti, quali rischi di interazione

Tratto da: *Holtmann G, Maldonado-Lopez E, Haag S. Heartburn in primary care: problems below the surface. J Gastroenterol 2004; 39: 1027-34*

MRGE, fattori di rischio, sintomi e complicanze

La pirosi è il sintomo chiave del reflusso gastroesofageo, cioè del passaggio retrogrado del contenuto gastrico nell'esofago – un evento transitorio che, nei soggetti sani, si verifica fisiologicamente senza causare sintomi significativi. Il reflusso diventa una patologia (MRGE) quando è associato a pirosi ricorrente che determina un deterioramento della qualità della vita.

La prevalenza della MRGE è piuttosto elevata e la maggior parte dei pazienti che lamentano disturbi correlati si rivolge in prima istanza al medico di medicina generale.

I sintomi di MRGE non possono essere sottovalutati, a causa della notevole influenza che hanno sulla qualità della vita; la preoccupazione maggiore del medico resta però lo sviluppo di complicanze dovute all'azione protratta del reflusso, complicanze che vanno dall'esofagite allo sviluppo di adenocarcinoma esofageo.

Uno studio sugli indicatori prognostici di MRGE ha indicato come l'età e l'indice di mas-

sa corporea, ma non la pressione a livello dello sfintere esofageo inferiore, siano predittori significativi per un prolungato trattamento antisecretivo. La necessità di un trattamento a lungo termine è quindi maggiore nei pazienti anziani e in quelli sovrappeso.

È ormai unanimemente accettato come la severità dei sintomi da reflusso non sia necessariamente predittiva di lesioni evidenziabili mediante endoscopia né di complicanze più gravi.

Strategie di trattamento nella risoluzione dei sintomi

Le modificazioni dietetiche e comportamentali rappresentano il primo intervento nei pazienti con MRGE, da iniziare prima o insieme alla farmacoterapia. Spesso, però, i nuovi stili di vita sono difficili da accettare; tali interventi possono quindi avere scarso successo ed essere insufficienti.

Il trattamento farmacologico può partire da una dose bassa del farmaco prescelto, con aumenti

in caso di risposta scarsa (strategia *step-up*) o con una dose iniziale alta, da ridurre dopo il raggiungimento di un adeguato miglioramento (strategia *step-down*); un'altra strategia consiste nell'iniziare con la dose efficace raccomandata per l'inibizione della secrezione acida (strategia *step-in*); in caso di mancata risposta il medico dovrebbe approfondire la causa dei sintomi.

Poiché l'obiettivo primario del trattamento è il rapido miglioramento dei sintomi, al paziente dovrebbe essere garantito l'impiego del farmaco più efficace per raggiungerlo. È noto ormai da tempo che i PPI hanno un'efficacia superiore rispetto agli antagonisti per il recettore H₂ (anti-H₂) dell'istamina nella guarigione delle lesioni esofagee di grado moderato-severo e permettono di raggiungere un sollievo dai sintomi più rapido e affidabile.

La scelta della dose più appropriata è un altro punto fondamentale per il medico. Studi recenti hanno indicato che, in pazienti con lesioni esofagee, pantoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo impiegati alla dose di 40 mg uid sono equivalenti nella loro capacità di ridurre l'esposizione acida intraesofagea e di raggiungere elevati tassi di guarigione delle lesioni mucose.

I potenziali benefici della chirurgia nei pazienti con lesioni esofagee devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili effetti collaterali, tenendo comunque conto del fatto che, dopo l'intervento, 6 pazienti su 10 continuano ad assumere farmaci antisecretori.

La terapia a lungo termine con PPI

La MRGE è una condizione ad andamento cronico con un'elevata probabilità di recidiva e la terapia di mantenimento a lungo termine, soprattutto nelle sindromi con danno esofageo, è un aspetto che riveste un'importanza fondamentale.

I medici devono spesso affrontare il problema della scarsa compliance dei pazienti, specialmente per quanto concerne la permanenza in terapia.

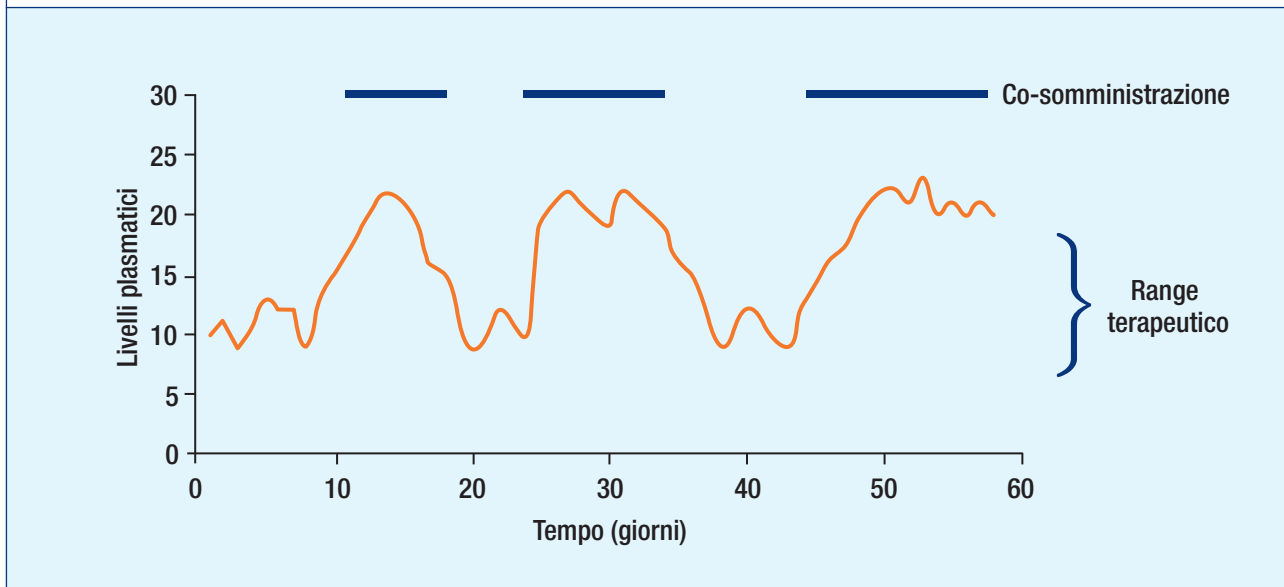
Alcune indagini indicano che oltre il 50% dei pazienti in terapia di mantenimento con un PPI non assume il farmaco regolarmente. Tali pazienti, di fatto, assumono una terapia intermittente, in molti casi secondo una modalità *on demand*. Questo tipo di regime può risultare una scelta costo-efficace in caso di forme sintomatiche o forme con danno esofageo di grado lieve, ma può far emergere problemi di sicurezza.

Trattamenti concomitanti e interazioni farmaco-farmaco

Circa la metà dei pazienti in trattamento per MRGE, in particolare gli anziani, assume terapie concomitanti con un'elevata probabilità di interazioni farmacologiche. I PPI si differenziano notevolmente tra loro per il potenziale di interazione con farmaci di altre classi comunemente impiegati dai pazienti anziani; i vari PPI non sono stati però studiati con lo stesso livello di approfondimento per questo importante aspetto. Come è stato descritto in maggiore dettaglio nell'articolo precedente, interazioni con diversi farmaci clinicamente importanti sono state dimostrate per omeprazolo e testate per il suo enantiomero esomeprazolo (data l'affinità di struttura) e per lansoprazolo, ma il potenziale di interazione farmacologica di queste due ultime molecole non è stato ancora pienamente valutato. Numerosi studi hanno invece indicato un basso rischio di interferenza farmacologica tra pantoprazolo e farmaci comunemente impiegati nella terapia di diverse patologie croniche.

In generale i PPI sono caratterizzati da un eccellente profilo di tollerabilità e le interazioni farmacologiche sono probabilmente l'unico aspetto negativo di questi farmaci. L'incidenza stimata è influenzata da vari fattori ed è molto probabilmente correlata in maniera inversa con il numero di anni di commercializzazione del farmaco e con l'esperienza del medico. Il rischio di interazioni rappresenta un aspetto particolar-

Figura 1. L'interazione farmacologica può causare fluttuazioni significative nei livelli plasmatici dei farmaci assunti insieme a un PPI on demand. La figura mostra come le interazioni farmacologiche possano influenzare i livelli plasmatici (unità arbitrarie) di un farmaco assunto regolarmente durante periodi di impiego intermittente di un altro farmaco [co-somministrazione (segmenti)] (modificata graficamente da Holtmann G et al., 2004^[22])



mente critico nei pazienti politrattati che assumono PPI in modo intermittente. Le interazioni farmacologiche possono indurre variazioni imprevedibili nei livelli ematici di un farmaco assunto come terapia di base. Di conseguenza, può essere molto difficile, se non impossibile, mantenere i livelli di tale farmaco nei range terapeutici desiderabili, specialmente nei pazienti che assumono, in maniera intermittente o soltanto *on demand*, una molecola che interagisce con la terapia di base (**Figura 1**). Per questo motivo la vera incidenza di eventi dovuti a interazioni farmacologiche con PPI diventa di difficile valutazione.

Il fatto che le interazioni farmacologiche possano provocare gravi conseguenze cliniche è stato dimostrato in uno studio condotto in Ameri-

ca settentrionale; in pazienti che assumevano una terapia di base, il trattamento concomitante con omeprazolo, PPI noto per l'elevato potenziale di interazione, è risultato associato con un aumento di due-tre volte della probabilità di sviluppare bradicardia, aritmia cardiaca, neuropatia e insufficienza renale.

Poiché la popolazione anziana è in costante aumento nei Paesi occidentali, ci si può attendere che il tema delle interazioni farmacologiche diventi sempre più importante. L'impiego di un PPI con un potenziale per interazioni farmacologiche minime o assenti potrebbe evitare l'insorgere di tali eventi avversi. Un'attenta selezione del PPI con il minor potenziale di interazioni è infatti di vitale importanza per un impiego sicuro in questa popolazione di pazienti.

Conclusioni

La MRGE è caratterizzata da un considerevole impatto sulla qualità della vita ed è associata, nel caso in cui il controllo della secrezione acida non venga mantenuto, a complicanze anche molto gravi. Attualmente, i PPI sono i farmaci disponibili più efficaci per i pazienti con MRGE, con differenze marginali in termini di efficacia clinica a dosi equivalenti e in generale con una buona sicurezza. Tuttavia, le diverse molecole presentano un potenziale di interazioni farmacologiche molto diverso tra loro. Data l'elevata percentuale di pazienti affetti da MRGE trattati con PPI a cicli intermittenti oppure *on demand* e che, nel contempo, assumono farmaci per altre patologie, il rischio di interazioni farmacologiche inattese e potenzialmente gravi non può essere sottovalutato.

Il significato clinico delle interazioni farmacologiche risulta di particolare rilevanza nei pazienti anziani, a rischio elevato di interazioni, in quanto spesso in trattamento politerapico per patologie croniche-degenerative, e nei pazienti che assumono farmaci con una finestra terapeutica ristretta, come i soggetti con patologie cardiovascolari. Per questa ragione la specifica propensione di ogni molecola di interagire con altri farmaci diventa un fattore determinante da considerare nelle decisioni prescrittive.

La maggior parte delle interazioni tra farmaci e degli eventi avversi associati all'impiego dei PPI è prevedibile e può essere evitata con controlli periodici dei regimi di trattamento e/o con la selezione di farmaci con un basso potenziale di interazioni farmacologiche. Tra le diverse molecole della classe, pantoprazolo ha dimostrato un profilo di interazioni farmacologiche favorevole e ben caratterizzato, come confermato dagli articoli^[21,22] presentati in questa pubblicazione. L'impiego di questo farmaco può pertanto rappresentare una scelta opportuna per minimizzare il rischio delle interazioni tra PPI e altri farmaci.

Bibliografia

1. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 609-31
2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-17
3. Ruigmez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751-60
4. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastro-oesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001; 18: 1367-72
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20
6. Fullard M, Kang JY, Neild P, et al. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 33-45
7. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 237-49
8. Corley D, Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut* 2009; 58: 182-8
9. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New Engl J Med* 1999; 340: 825-31
10. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 174-81
11. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 841-53
12. Chung SJ, Kim D, Park MJ, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factor for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57: 1360-5
13. Van Pinxteren B, Numans MME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: 3: CD 002095. Review
14. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-100
15. Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging* 2007; 24: 121-31
16. Bhatt DL, Scheiman G, Abraham NS et al.; American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909
17. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-37
18. Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen CAJ, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 17: 215-25
19. Ramirez FC. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 755-65
20. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 611-6
21. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-84
22. Holtmann G, Maldonado-Lopez E, Haag S. Heartburn in primary care: problems below the surface. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1027-34

