

L'USO DEI FARMACI NELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "P. GIACCONE" DI PALERMO: INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Maria Meli, Luigi Aprea, Renato Malta, Andrea Pasquale, Concetta La Seta, Natale D'Alessandro
U.O. di Farmacologia Clinica e Dipartimento dei Servizi Generali d'Ospedale, A.O.U.P. P. Giaccone, Palermo

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono i farmaci più efficaci e utilizzati per ridurre la secrezione acida dello stomaco e si calcola che nel mondo la spesa annuale per il loro utilizzo abbia superato i 25 miliardi di dollari. In Italia, relativamente ai consumi territoriali, nel 2010 sono stati spesi 981 milioni di Euro per gli IPP, che hanno rappresentato così la voce di spesa più alta nell'ambito dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e la seconda più alta globalmente dopo le statine. In particolare, le osservazioni dei dati di consumo degli IPP nel tempo, dal 2002 ad oggi, hanno mostrato un loro incremento progressivo; essi si sono attestati nel 2010 intorno alle 58 Defined Daily Doses (DDD)/1000 abitanti/die con una prevalenza d'uso del 19% (1). Inoltre, considerando l'insieme dei farmaci del sottogruppo ATC A02 (antiacidi, antimeteorici ed antiulcera peptica), di cui gli IPP rappresentano la voce maggiore, il rapporto OSMED 2010 ha messo in luce come tra le varie regioni italiane sia la Sicilia ad avere il primato del maggiore consumo, che è stato di circa 104 DDD/1000 abitanti/die a fronte di un valore medio nazionale di circa 64 (1). E' così senz'altro utile avviare un'indagine approfondita che chiarisca le motivazioni di questa difformità di consumi, in modo da accertare se questa possa essere attribuita a differenze inerenti alla popolazione trattata o a diverso costume della classe medica, anche in relazione a una inappropriata prescrizione teoricamente correggibile. Inoltre, è da notare che poche informazioni sono disponibili riguardo ai consumi ospedalieri di queste molecole, sia a livello nazionale che internazionale, mentre in ambito nosocomiale questa categoria di farmaci va incontro ad un uso sempre più ampio, considerata la necessità di gestire pazienti più gravi o con più frequente alto rischio di ulcera peptica rispetto alla popolazione generale (2). D'altra parte, un recente studio condotto presso l'ospedale Sacco di Milano ha trovato che fino al 68% dei pazienti ricoverati assumeva IPP in modo inappropriato (3).

Bisogna considerare che gli impieghi degli IPP attualmente approvati e riconosciuti dall'AIFA con due apposite note (1 e 48) riguardano la terapia dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastro-esofageo, l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* e la prevenzione dell'ulcera da stress o indotta da trattamento cronico con FANS o basse dosi di aspirina in pazienti a rischio (anziani o con ulcera pregressa), mentre altre loro possibili indicazioni, quali la semplice dispepsia, l'esofago di Barrett e le varici esofagee, rimangono controverse. Di fatto, la prescrizione di IPP in assenza di una chiara indicazione è stata riportata in molti Paesi, sia a livello ospedaliero che nell'uso territoriale, con percentuali che variano dal 40 all'81% (4). Ciò può comportare un incremento ingiustificato dei costi sanitari oltre che di effetti avversi prevenibili. In particolare, il trattamento cronico con questi farmaci è stato associato a una maggiore frequenza di fratture osteoporotiche dell'anca, colite pseudomembranosa e infezioni respiratorie tra cui la polmonite (4-5). Inoltre, è nota la capacità di queste molecole di interagire con gli enzimi coinvolti nella biotrasformazione di farmaci e xenobiotici e quindi di dar luogo a possibili interazioni con inconvenienti non sempre prevedibili (6-7).

Sulla base di queste premesse, abbiamo condotto un'indagine di farmacoutilizzazione relativa all'uso degli IPP nel Policlinico Universitario di Palermo (A.O.U.P. "P. Giaccone") nell'anno 2010; i dati ottenuti potranno, inoltre, essere messi a confronto con quelli che saranno raccolti in tempi successivi, anche in modo di riscontrare gli effetti di possibili interventi messi in atto. L'indagine è stata condotta utilizzando la banca dati della Farmacia Ospedaliera dove vengono registrati tutti i farmaci dispensati dall'A.O.U.P. "P. Giaccone" ai pazienti in regime di ricovero ordinario o in day hospital ed anche i farmaci che vengono consegnati ai pazienti per la prosecuzione della terapia a domicilio. Il consumo dei farmaci è stato calcolato utilizzando il numero di DDD per 100 giorni di degenza e anche per numero di ricoveri, che sono i parametri internazionalmente adottati per questo

tipo di analisi; sono stati impiegati i valori di DDD per le varie molecole aggiornati al 2009 dal WHO Collaborating Centre di Oslo. La classificazione in macroreparti ospedalieri è stata effettuata secondo lo schema elaborato dall'IMS Health, modificata dalla SIFO.

RISULTATI

Nel 2010, sono stati ricoverati presso l'A.O.U.P. "P. Giaccone" 20.420 pazienti, per un numero complessivo di 139.446 giorni di degenza. Nello stesso periodo, sono state dispensate 155.797 DDD di IPP per una spesa complessiva di 42.780 euro e per una media di circa 120 DDD per 100 giorni di degenza. Questo dato appare relativamente alto se confrontato con quello di un ospedale di grandezza simile come quello di Trento (763 posti letto), dove, per esempio, per l'anno 2009 è stato riportato un consumo di circa 96 DDD/100 giorni di degenza; consumi più alti sono stati riportati anche in Trentino relativamente ad ospedali più piccoli, essendo il range osservato per tutta quella regione compreso tra 95 e 136 DDD/100 giorni di degenza (8).

Abbiamo quindi disaggregato i dati dell'A.O.U. P. P. Giaccone sulla base di alcune variabili, come per esempio il tipo di molecola prescritta. L'esame della distribuzione del consumo per molecola ha evidenziato che tutte le cinque molecole disponibili sono state prescritte, con una prevalenza dell'omeprazolo che è stato l'IPP più impiegato (38%) seguito dall'esomeprazolo (33%) (Fig. 1). Questo dato appare abbastanza ingiustificato alla luce della sostanziale equivalenza delle cinque molecole in quanto a profilo farmacologico e alla possibilità di scegliere quei farmaci che sono forniti al nostro ospedale a prezzo più vantaggioso (omeprazolo e lansoprazolo). Infatti, per quanto sia stato suggerito che esistano sottili differenze tra i vari IPP riguardo la biodisponibilità, la velocità di comparsa e la durata dell'effetto, come anche la capacità di causare determinate interazioni farmacologiche, mancano confronti diretti in letteratura (9).

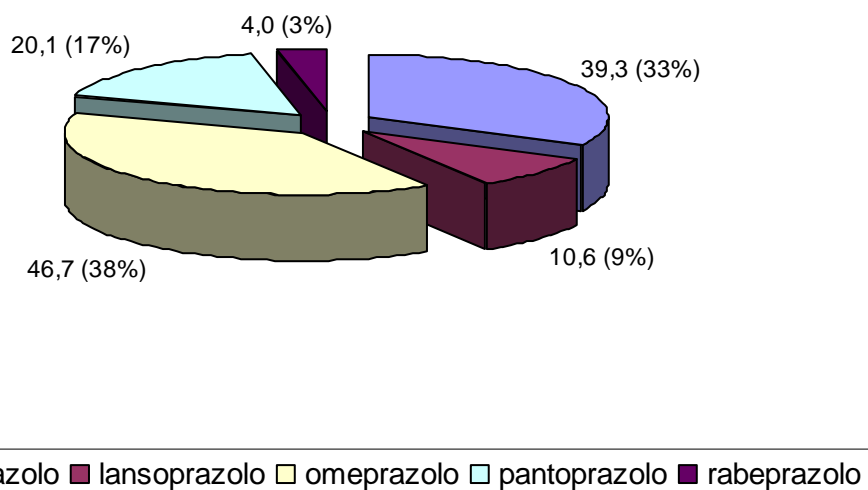


Figura 1. Consumo delle diverse molecole di IPP nel 2010 (DDD/100 giorni di degenza, %)

Nella maggior parte dei casi gli IPP erano somministrati per via orale, mentre un 26% circa dei pazienti erano trattati per via endovenosa. Per quanto riguarda la somministrazione endovenosa, bisogna ricordare che essa comporta maggiori costi e rischi per il paziente. Attualmente tale somministrazione è consigliabile nei pazienti con o a rischio di sanguinamento gastrointestinale, nei pazienti con stati ipersecretori patologici (Sindrome di Zollinger-Ellison), nei pazienti con

impossibilità ad assumere farmaci per via orale e nella profilassi dell'ulcera da stress in pazienti critici (10-11).

Per quanto riguarda l'analisi dei consumi di IPP per reparto, questa è riportata nella Figura 2. Tali dati dovrebbero essere parzialmente corretti per quei reparti che somministrano frequentemente le terapie in regime di D.H. (come l'Oncologia medica), ma non è stato possibile ottenere i dati disaggregati tra R.O. e D.H.

Fatta questa precisazione, un alto uso è stato riscontrato nei reparti di chirurgia dell'obesità, di geriatria e di oncologia (che si sono attestati intorno alle 250 DDD/100 giorni di degenza), ma anche in alcuni reparti di medicina interna o di chirurgia e nel reparto di anestesia e rianimazione. I dati sono stati anche analizzati in aggregato per macroreparto, unificando i reparti che trattano patologie analoghe, in modo da avere un'idea del tipo di uso che viene fatto nel nostro Policlinico e anche in modo da potere confrontare i nostri dati con quelli presenti in letteratura (Tab. 1).

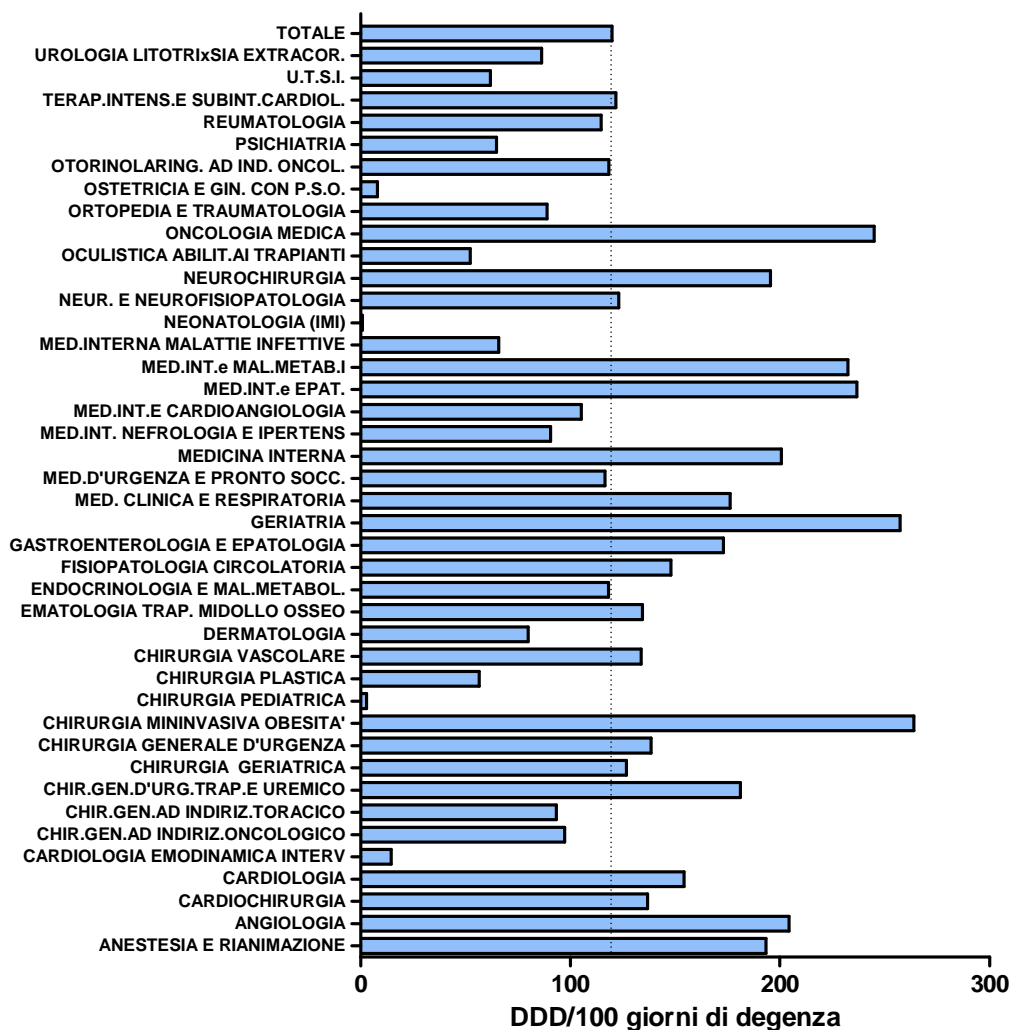


Figura 2. Consumi di IPP (DDD/100 giorni di degenza) nei diversi reparti dell'A.O.U.P. P. Giaccone nel 2010. La linea tratteggiata indica il consumo dell'A.O.U.P. P. Giaccone nella sua globalità.

	N°ricoveri 2010	DDD 2010	DDD/100 gg deg	Rank	DDD/ricovero	Rank	% su totale DDD 2010	Rank
ONCOLOGIA	88	811	245.0	1	9.21	8	0.5	15
PNEUMOLOGIA	369	6181	176.2	2	16.75	1	3.5	8
MEDICINA	3467	43896	151.7	3	12.66	3	25.1	1
TERAPIA INTENSIVA	582	8457	150.1	4	14.53	2	4.8	6
CARDIOLOGIA	1285	11858	147.9	5	9.22	7	6.8	5
EMATOLOGIA	551	6799	134.3	6	12.33	4	3.9	7
P.S.	2773	16862	133.4	7	6.08	11	9.6	4
NEUROLOGIA	548	5772	123.2	8	10.53	5	3.3	9
ENDOCRINOLOGIA	398	4380	118.3	9	11.00	6	2.5	11
CHIRURGIA	4913	36085	110.9	10	7.34	9	20.6	2
ORTOPEDIA	752	4542	88.9	11	6.03	12	2.6	10
DERMATOLOGIA	544	1656	80.0	12	3.04	15	0.9	13
MALATTIE INFETTIVE	427	2633	65.9	13	6.16	10	1.5	12
PSICHIATRIA	302	1480	64.8	14	4.90	13	0.8	14
OCULISTICA	239	175	52.2	15	0.73	14	0.1	17
OSTETRICIA	1709	492	8.0	16	0.28	16	0.3	16
PEDIATRIA	62	14	0.8	17	0.22	17	0.1	18
PAZIENTI NON OSPEDALIZZAT*		22686					13.0	3
TOTALE	19009	174779	120.0		9.19		100.0	

Tabella 1. Consumo di IPP all'A.O.U.P. P. Giaccone per macroreparto (sec. IMS health, modificato dalla SIFO 2009). * la voce si riferisce per la maggior parte (87%) a farmaci dispensati ai pazienti per il primo ciclo di terapia al domicilio.

Dall'osservazione della Tabella 1, in accordo ai dati nazionali riportati dalla SIFO (12), si rileva un maggiore consumo da parte dei reparti di medicina, oncoematologia, cardiologia e terapia intensiva: tuttavia, rispetto ai dati della SIFO, anche altri macroreparti come quelli di neurologia e pneumologia hanno mostrato un consumo più elevato. Inoltre, è stato valutato il tipo di molecole impiegate nei vari reparti (Fig. 3).

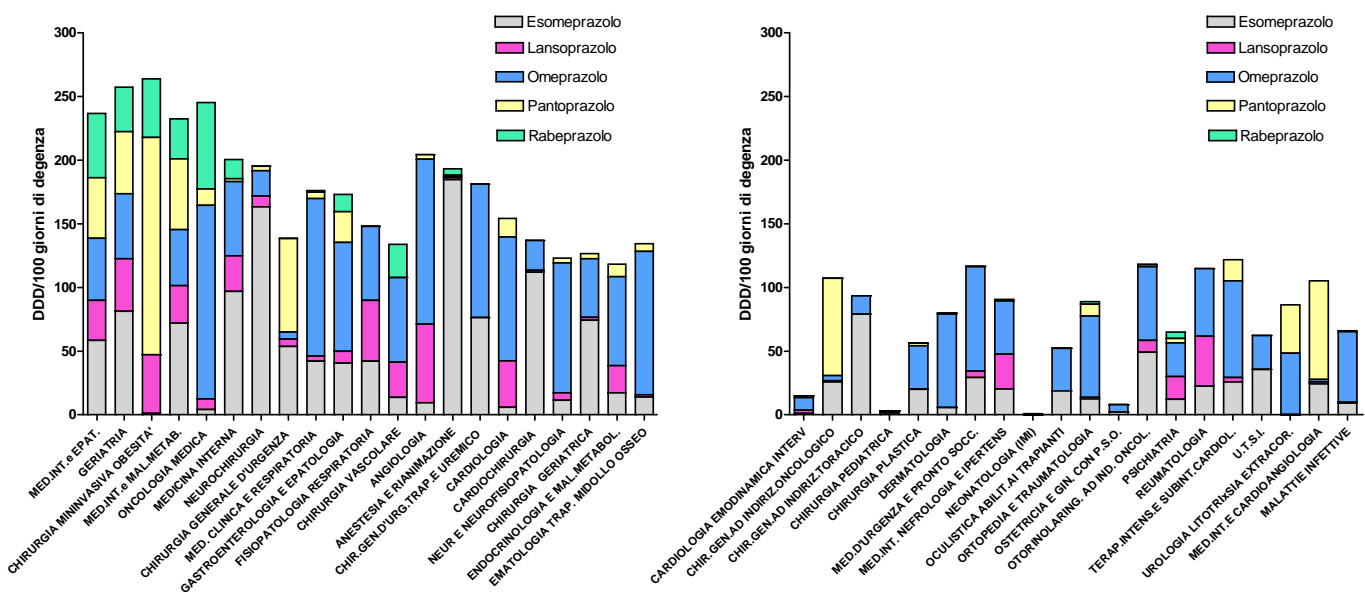


Figura 3. Consumo delle diverse molecole di IPP nei reparti dell'A.O.U.P. P. Giaccone (DDD/100 giorni di degenza) nell'anno 2010.

E' da notare che era presente una notevole eterogeneità prescrittiva tra i 40 reparti esaminati: infatti solo il 15% circa dei reparti ha mostrato una preferenza specifica per una singola molecola, mentre circa il 30% ha utilizzato almeno 3 diverse molecole.

Infine, dalla nostra analisi, è emerso che praticamente tutti i reparti hanno fatto uso di IPP per via endovenosa, sebbene con una prevalenza dei reparti di anestesia e rianimazione e di chirurgia (Fig. 4).

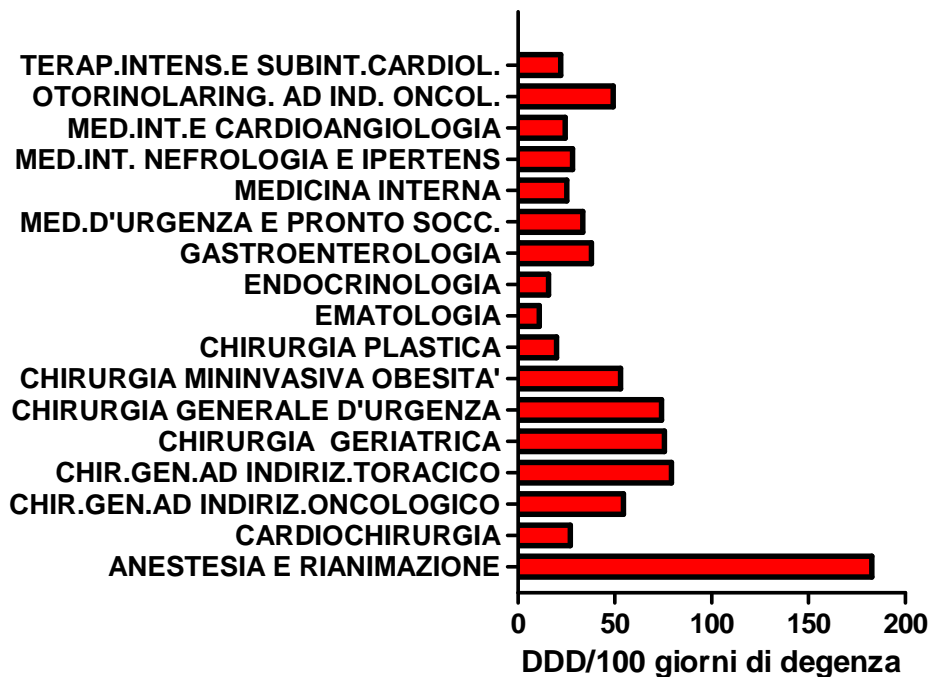


Figura 4. Reparti dell'A.O.U.P. P. Giaccone che hanno dispensato più di 500 DDD totali di IPP per via endovenosa nel 2010.

In conclusione, il consumo di IPP nell'A.O.U.P. "P. Giaccone" per l'anno 2010 è risultato relativamente alto rispetto ad altri dati nazionali. Ciò appare in accordo con i dati regionali di alti consumi a livello territoriale. Bisogna oltre tutto considerare che la somministrazione ospedaliera è spesso seguita da una prescrizione ai pazienti alla dimissione e alla prosecuzione della terapia da parte dei medici di famiglia. Dai risultati riportati risulta difficile identificare le cause di questo aumentato consumo anche se è possibile ipotizzare che vi possa essere un eccesso di prescrizioni in quei reparti dove è stato osservato un maggior uso. D'altra parte, in alcuni casi, per esempio in ambito onco-ematologico, l'elevato consumo può essere attribuito alla terapia di condizioni cliniche per le quali, anche se non esistono indicazioni specifiche in scheda tecnica, vi sono significativi dati nella letteratura internazionale che ne possono giustificare l'uso nell'ambito di una sostanziale "good clinical practice".

Sarebbe quindi consigliabile continuare l'indagine studiando in dettaglio l'appropriatezza prescrittiva al fine di poter suggerire eventuali interventi correttivi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma:Il Pensiero Scientifico Editore, 2011
- 2) AR Gingold, G Narasimhan, S Augello, DJ Clain. The prevalence of proton pump inhibitor use in hospitalized patients. *Practical Gastroenterology*. XXIX:24-34, 2006.
- 3) F Parente, C Cucino, S Gallus, S Bargiggia, S Greco, L Pastore, G Bianchi Porro. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 1503–1506, 2003.

- 4) D Ahrens & JF Chenot & G Behrens, T Grimmsmann, M Kochen. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters *Eur J Clin Pharmacol* 66:1265–1271, 2010.
- 5) VG Loo, AM Bourgault, L Poirier, F Lamothe, S Michaud, N Turgeon, B Toye, A Beaudoin, EH Frost, R Gilca, P Brassard, N Dendukuri, C Béliveau, M Oughton, I Brukner, A Dascal. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med* 365:1693-1703, 2011.
- 6) O Ryuichi, E Hirotoshi. Drug-Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors *Clinical Pharmacokinetics* 49:509-533, 2010.
- 7) YX Yang, DC Metz. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology* 139:1115–1127, 2010.
- 8) L'utilizzo dei farmaci in ospedale. L'uso dei farmaci in Trentino – Rapporto 2009.
- 9) G Sachs, JM Shin, CW Howden. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 2-8, 2006.
- 10) SC Nasser, JG Nassif, HI Dimassi. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients. *World J Gastroenterol*, 16: 982-986, 2010.
- 11) DGN Craig, R Thimappa, V Anand, S Sebastian. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice – a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *Q J Med* 103: 327-335, 2010.
- 12) Report SIFO-IMS sulle prescrizioni ospedaliere 2008-2009.