SSN: Un riesame della prescrivibilita' dei farmaci antiulcera in terapia prolungata

Data 30 ottobre 2000
Categoria professione

Forse e' solo un' impressione, pero' la patologia del tratto gastroenterico superiore sembra diventare sempre piu' frequente. A questo incremento si accompagna anche l' affinamento delle armi farmacologiche messe a disposizione del medico. E il consumo di questi farmaci aumenta, aumenta, e crea non pochi problemi.
Non e' un caso, evidentemente, che tale gruppo di farmaci sia ai primi posti nei consumi farmaceutici, e non stupisce, quindi, che cio' abbia comportato una particolare attenzione e l' istituzione di particolari normative regolatrici, come le famose (o famigerate) note CUF.
Succede pero' che, mentre le conoscenze scientifiche del problema evolvono, le normative non sembrano sollecite nel seguire tali evoluzioni. Si creano percio' una serie di problemi che, a volte, mettono in difficolta' il Medico di Famiglia.
Esaminiamo i problemi a cui si trova di fronte il medico che debba prescrivere un farmaco cosiddetto "antiulcera":

NORMATIVA GENERICA SULLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI

Innanzitutto il medico (qualsiasi medico, sia esso generico, specialista, ospedaliero, universitario, dipendente o convenzionato) deve attenersi alle normative generali che regolano la prescrivibilita' dei farmaci ai pazienti. Egli deve cioe' rispettare rigidamente le indicazioni, vie e modalita' di somministrazione previste dall' autorizzazione all' immissione in commercio (D.L. 17/2/98 n. 23 convertito con L. 8/4/98 n. 94).

Molti colleghi, soprattutto quelli di una certa eta', non avvertono le novita' apportate da questa normativa e nutrono la falsa impressione che sia tutto invariato rispetto al periodo precedente, ma cosi' non e': nel periodo precedente vigeva il principio della "responsabilita' professionale": il medico poteva prescrivere i farmaci che ritenesse utili al paziente indipendentemente da quanto riportato in scheda tecnica ed essere chiamato a rispondere solo in caso di eventi avversi. Le Autorita' sconsigliavano tale procedura sconsigliata in quanto poteva comportare, in caso di effetti dannosi, un procedimento civile o addirittura penale per responsabilita' professionale. I guai per il medico si verificavano pero' soltanto nel caso di "danno colposo" derivato dall' incongrua terapia; in assenza di danno, la procedura era considerata legittima.

La normativa attuale stabilisce invece come illecita la semplice prescrizione di un farmaco fuori dalle indicazioni consentite dalla scheda tecnica, indipendentemente se dal trattamento sia derivato o no un danno al paziente. Paradossalmente il comportamento del medico puo' essere riconosciuto illecito (e sanzionato) anche se al paziente fosse derivato un beneficio.
Esistono delle eccezioni: e' possibile in singoli casi prescrivere farmaci per indicazioni non autorizzate, previa informazione e consenso scritto del paziente… "qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere trattato con farmaci registrati per quell' indicazione e purche' tale impiego sia noto e conforme a lavori internazionali.".
I farmaci pero', in tali casi, non possono essere prescritti a carico del SSN ma solo su ricettario libero-professionale.

La Corte Costituzionale (n. 185/98) ha sentenziato che le libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico non possono ricadere sul SSN (e quindi il medico che prescriva erroneamente a carico del SSN dei farmaci fuori indicazione potrebbe essere chiamato a rimborsare la spesa).

Esiste poi un' altro caso: possono essere prescritti "fuori scheda tecnica" i famaci innovativi e non registrati qualora non esista valida alternativa terapeutica con farmaci gia' registrati, nonche' farmaci registrati per indicazione diversa, purche' inseriti in apposito elenco tenuto dalla CUF (l. 23/12/96 n. 648). L' inserimento avviene su richiesta della ditta produttrice; la prescrizione, in questo caso, avviene a carico del SSN. Personalmente non sono riuscito a rintracciare talelista.

NORMATIVASPECIFICA

Esaurito l' esame della normativa generica occorre entrare maggiormente nello specifico.
Quali patologie del tratto g.e. superiore possono essere sottoposte a trattamento prolungato con inibitori della secrezione acida?
La normativa specifica sulla prescrivibilita' di tali farmaci nella terapia prolungata e' costituita, essenzialmente, dalla nota CUF n. 48.

NOTA48:

"Durata di trattamento prolungata:

sindrome di Zolliger Ellison;

ulcera duodenale o gastrica recidivante
malattia da reflusso gastro-esofageo recidivante, con esofagite endoscopicamente documentata alla prima indicazione o alla prima recidiva.

Ne deriva ovviamente che la terapia prolungata a carico del SSN puo' essere effettuata solo e per tutte queste patologie.

Ma e' importante valutare anche cio' che viene aggiunto nel commento della nota:

"- L'ulcera duodenale è associata a infezione da Helicobacter pylori nel 90-95% e l'ulcera gastrica nel 75-85% del casi. L'eradicazione dell'infezione riduce al 5-10% la probabilità di recidive dell'ulcera a un anno e rende non necessaria né utile una terapia di mantenimento. ….

- Le rare ulcere duodenali e gastriche Helicobacter pylori negative hanno una elevata incidenza di recidive e, se recídivanti, possono necessitare di trattamento antisecretorio prolungato.

La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, che accentuano il danno esofageo e possono esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). ….
il ruolo dell'infezione da HP come concausa delle ulcere da FANS non è definito, ed è equivoca l'evidenza a favore dell'eradicazione dell'infezione per la prevenzione o la terapia delle ulcere da FANS. Di moderata efficacia è per la prevenzione di queste ulcere il misoprostolo; gli H2antagonisti sembrano in grado di prevenire le ulcere duodenali ma non quelle gastriche, che sono peraltro le più frequenti nei soggetti che assumono FANS, Ancora molto scarsi sono i dati su un eventuale effetto protettivo su queste ulcere degli inibitori della pompa protonica (IPP) (4)".

Esaminiamo i diversi casi:

Sindrome di Zolliger Ellison.
L' effettuazione della diagnosi NON E' vincolata da criteri particolari. La nota non richiede espressamente indagini o consulenze particolari; la diagnosi puo' quindi essere effettuata da qualunque medico, purche' si usino i criteri della "buona medicina".

Criteri principali:

Ulcere peptiche multiple o recidivanti
Ipersecrezione e iperacidita' gastrica
Ipergastrinemia ecc.
Ulcera duodenale o gastrica recidivante.
La norma non vincola il trattamento a particolari forme etiopatogenetiche ne' a particolari criteri diagnostici. Vale quindi per tutte le forme ulcerose comprese

ulcere da stress (interventi chirurgici, traumatismi, ricoveri in reparti di medicina intensiva)
ulcere da agenti chimici o farmacologici (tossici, FANS o altri farmaci gastrolesivi).
La diagnosi di recidiva ulcerosa non e' vincolata da precisi criteri e non richiede endoscopie preventive. Puo' quindi essere clinica (ematemesi, melena, sangue occulto persistente, sintomatologia tipica ecc.)

Malattia da reflusso gastro-esofageo recidivante, con esofagite endoscopicamente documentata alla prima indicazione o alla prima recidiva.
Vengono richiesti dei precisi criteri diagnostici:

Recidiva dell' episodio
Documentazione endoscopica dell' esofagite.
Il fatto che venga richiesta un' unica endoscopia (magari solo all' inizio della sintomatologia) nonche' l' accenno (nel commento della nota) sulla alta frequenza di recidive lasciano intendere che la diagnosi di forma "recidivante" puo' essere anche solo clinica e basata sul manifestarsi della sintomatologia tipica. Qualora si riscontrino segni endoscopici di cronicita' dell' esofagite (es.: metaplasia epiteliale), questi sono gia' indicativi di una patologia recidivante.

IPROBLEMI

Sembrerebbe percio' tutto semplice: allorche' si diagnostichi correttamente una di queste patologie e' possibile prescrivere tranquillamente un Anti H2 o un Inibitore di Pompa Protonica, notoriamente indicati allo scopo…
Ma nulla di cio' che e' burocratico risulta poi semplice, in Italia.
Aprendo le scatole di alcuni prodotti di queste classi si puo' infatti scoprire con una certa sorpresa che… gli antiulcera non sono tutti uguali. (N.B.: i dati della tabella seguente sono tratti da fogli illustrativi di confezioni regolarmente in circolazione; spesso lo stesso prodotto (AntiH2 o Inibitore di Pompa Protonica) era in circolazione con foglietti diversi. I prodotti non vengono nominati ma rappresentati da numeri. Non e' difficile, comunque, verificare):

AntiH2 (n.1)

(Scheda tecnica del '94): INDICAZIONI: Ulcera duodenale , ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al

trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei, ulcera recidivante, ulcera post-operatoria, esofagite da reflusso, sindrome di Zollinger-Ellison… Posologia e durata della somministrazione devono essere sempre stabilite dal medico tenendo presente che di solito i sintomi scompaiono prima che si sia avuta cicatrizzazione dell'ulcera

---

I.P.P. (n. 1)

(Scheda tecnica del 1999) Indicazioni: -ulcera duodenale attiva-ulcera gastrica benigna attiva - malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica erosiva o ulcerativa

---

I.P.P. (n. 2)

(Scheda tecnica del 1998) INDICAZIONI: Trattamento a breve termine di ulcere duodenali, ulcere gastriche ed esofagiti da reflusso. S. di Zollinger-Ellison. ….. Nella terapia dell'ulcera gastrica e duodenale e dell'esofagite da reflusso la durata del trattamento dovra' essere contenuta nei limiti sopra descritti, in particolare il prodotto non dovra' essere utilizzato per terapie di mantenimento.

(Scheda tecnica 2000)

: INDICAZIONI: Trattamento a breve termine di ulcere duodenali, ulcere gastriche ed esofagiti da reflusso.- Trattamento dell'ulcera peptica quando associata ad infezione da H.P. - Trattamento nonche' prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso e della malattia da reflusso gastroesofageo. -Sindrome di Zollinger-Ellison

---

I.P.P. (n. 3)

(Scheda tecnica del 1996): INDICAZIONI: Ulcera duodenale, ulcera gastrica, esofagite da reflusso di grado moderato o severo. DURATA DEL TRATTAMENTO: La durata della terapia con XXX non dovrebbe superare le 8 settimane, poiche' non si ha sufficiente esperienza con trattamenti a lungo termine nell'uomo

(Scheda tecnica del 1997): INDICAZIONI: Ulcera duodenale, ulcera gastrica, esofagite da reflusso di grado moderato e severo. DURATA DEL TRATTAMENTO: La durata della terapia con XXX non dovrebbe superare le 8 settimane, poiche' non si ha una sufficiente esperienza con trattamenti a lungo termine nell'uomo.

I.P.P. (n. 4)

(Scheda tecnica del 1997): INDICAZIONI: Trattamento a breve termine di ulcere duodenali, ulcere gastriche ed esofagite da reflusso. Sindrome di Zollinger-Ellison POS. E MODALITA' D'IMPIEGO: Nella terapia dell'ulcera gastrica e duodenale e dell'esofagite da reflusso, la durata del trattamento dovra' essere contenuta nei limiti sopra descritti, in particolare il prodotto non dovra' essere utilizzato per terapie di mantenimento.

(Scheda tecnica del 1999): DOSE, TEMPO E MODO DI SOMMINISTRAZIONE: Nelle ulcere con tendenza alla recidiva XXX puo' essere impiegato al dosaggio di 15 mg/die per trattamento antisecretorio prolungato secondo il giudizio del medico curante. Esofagite da reflusso: I pazienti affetti da malattia da reflusso gastro-esofageo recidivante possono continuare una terapia di mantenimento con una capsula di XXX 15 mg/die: in casi individuali puo' essere necessaria una terapia di mantenimento con una capsula di XXX 30 mg/die.

Le incongruenze sono numerose, e possono creare non poche difficolta' al povero medico di famiglia: l' I.P.P. n. 2, ad esempio, e' indicato per il trattamento a breve termine delle ulcere, ma poi viene indicato per la S,. di Zolliger-Ellison, che notoriamente necessita invece di trattamento prolungato…

E' importantissimo, quindi, che una volta effettuata la diagnosi ci si documenti attentamente sulle schede tecniche dei singoli farmaci. A farmaci apparentemente simili possono corrispondere schede tecniche del tutto diverse. A cio' si aggiunge il frequentissimo cambiamento di indicazioni e controindicazioni nonche' il fatto che in commercio vengono a coesistere confezioni col vecchio foglietto e confezioni col nuovo. Per il povero medico diventa un vero rebus.

IL PROBLEMA DELLE ULCERE DA FANS

Le note CUF, alla loro prima stesura (G.U. n. 94 del 23/4/1994) prescrivevano espressamente: "Da non utilizzare nella prevenzione del danno gastrointestinale da aspirina. Altri FANS e corticosteroidi".
Questa dizione, con tutte le sequele conflittuali insorte con i pazienti, ha segnato indelebilmente tutta l' impostazione della terapia e della profilassi di tali affezioni.
Eppure…
Le successive modificazioni, ancora attuali, hanno abolito la drastica affermazione precedente riportando invece: " Di moderata efficacia è per la prevenzione di queste ulcere il misoprostolo; gli H2 antagonisti sembrano in grado di prevenire le ulcere duodenali ma non quelle gastriche, che sono peraltro le più frequenti nei soggetti che assumono FANS, Ancora molto scarsi sono i dati su un eventuale effetto protettivo su queste ulcere degli inibitori della pompa protonica (IPP) (4)".
I dati riportati si riferiscono, come gia' detto, ad una Consensus del 1996. Le Note Cuf sono poi rimaste ancorate a questa dizione, senza tener conto degli studi pubblicati in epoca successiva al 1996:

Tanto per fare un esempio: il NEJM (12.3.98) riportava due importanti lavori sulla prevenzione/terapia delle lesioni mucose gastro-duodenali da FANS.

1) Confronto in 541 pazienti tra omeprazolo e ranitidina.
Il trattamento è risultato efficace nell'80% circa dei pazienti trattati con omeprazolo e nel 63% di quelli trattati con ranitidina. La percentuale di cicatrizzazione di tutte le lesioni è risultata più alta nel trattamento con omeprazolo

2) Confronto in 935 soggetti trattati omeprazolo o misoprostolo. Percentuale complessiva di successo terapeutico è risultata simile tra i due prodotti. Il mantenimento con omeprazolo è stato collegato ad una percentuale inferiore di recidive, ed e' stato meglio tollerato.

Di studi come questo hanno preso doverosamente atto alcune nostre autorita' sanitarie che hanno opportunamente autorizzato l' uso dei farmaci antiulcera per questa patologia, senza che tale indirizzo fosse pero' recepito dalla Cuf, come se il braccio destro ignori totalmente le azioni del sinistro..
Infatti la scheda tecnica della ranitidina (ad es.) prevede espressamente:

-ulcera gastrica benigna, incluse quelle associate al trattamento con farmaci antiinfiammatori non steroidei… In caso di ulcere conseguenti a trattamento con (FANS) e/o nel caso fosse necessaria la prosecuzione della terapia con tali farmaci… puo' essere necessario protrarre il trattamento fino a 12 settimane. Nei pazienti in cui, dopo la risposta positiva alla terapia a breve termine, e' desiderabile mantenere l'effetto sulla secrezione gastrica, particolarmente in quelli con tendenza a recidive degli episodi ulcerosi, puo' essere adottata una terapia di mantenimento…

In conclusione di questo capitolo, quindi:

In base alla normativa generale il trattamento delle patologie gastroduodenali da FANS puo' essere correttamente effettuato, in regime privato, con misoprostolo, anti-H2, I.P.P.
Tale trattamento e' corretto dal punto di vista normativo e scientifico nella prevenzione, nella terapia a breve termine delle forme acute, nella terapia e profilassi prolungata delle forme recidivanti. Le prescrizioni effettuate in regime libero-professionale da ortopedici, oncologi ecc. (che tanto fanno disperare i MdF) sono quindi, in tali casi, assolutamente corrette.
Tali farmaci sono invece correttamente prescrivibili tramite S.S.N. solo in caso di patologia ulcerosa da FANS che rientri nella normativa CUF secondo i criteri esposti prima (gastrite cronica, forme attuali o prevenzione di recidive di ulcera, erosione, esofagite da FANS).
Non sono invece prescrivibili tramite S.S.N. per la prevenzione nei soggetti sani in trattamento con FANS.

RIEPILOGO SCHEMATICO DELLE REGOLE PRESCRITTIVE

NORMATIVE GENERICHE VALIDE PER TUTTI
(D.L. 17/2/98 n. 23 convertito con L. 8/4/98 n. 94) Il medico deve attenersi, nella prescrizione, alle indicazioni, vie e modalita' di somministrazione previste dall' autorizzazione all' immissione in commercio
Si possono prescrivere farmaci per indicazioni non autorizzate in singoli casi, previa informazione e consenso del paziente… qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere trattato con farmaci registrati per quell' indicazione e purche' tale impiego sia noto e conforme a lavori internazionali.".
Tali farmaci non possono essere prescritti a carico del SSN.

(L. 23/12/96 n. 648) Possono essere prescritti i famaci innovativi (se non esiste valida alternativa terapeutica) o farmaci con indicazione diversa da quella registrata, anche a carico del SSN, purche' inseriti (su richiesta) in apposito elenco tenuto dalla CUF
Corte Costituzionale (sentenza n. 185/98): Le libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico non possono ricadere sul SSN (e quindi il medico dovrebbe rimborsare la spesa).

NORMATIVE SPECIFICHE PRESCRIZIONI SSN

PRONTUARIO TERAPEUTICO NAZIONALE (Farmaci Classa A, B, C, H)
NOTE CUF
Nota48

Durata di trattamento prolungata:
sindrome di Zolliger Ellison;
ulcera duodenale o gastrica recidivante
malattia da reflusso gastro-esofageo recidivante, con esofagite endoscopicamente documentata alla prima indicazione o alla prima recidiva.
Aggiunte alla nota:

L'eradicazione dell'infezione riduce al 5-10% la probabilità di recidive dell'ulcera a un anno e rende non necessaria né utile una terapia di mantenimento. ….
Le rare ulcere duodenali e gastriche Helicobacter pylori negative hanno una elevata incidenza di recidive e, se recidivanti, possono necessitare di trattamento antisecretorio prolungato
La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, che accentuano il danno esofageo e possono esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett).

Dott. Daniele Zamperini,
"Doctor", Settembre 2000