

Impiego degli Inibitori della Pompa protonica (IPP) in Piemonte: indagine sulle abitudini prescrittive dei Medici di Medicina Generale



Adriana Ceci¹, Paola Baiardi¹, Simona Ravera¹, Emilia Chiò², Pellegrini Cristiana², Cristina Negrini³, Giorgio Capitelli⁴, Renato Cela⁵, Giuliana Corda⁶, Ezio Gaia⁷, Sandro Gozzi⁸, Francesco Marochino⁹, Eleonora Marrazzo¹⁰, Andrea Pizzini⁹, Aldo Ravaglia¹¹, Franco Saullo¹², Marcello Tonini¹³

ABSTRACT

Proton Pump Inhibitors (PPIs) (Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabeprazole and Esomeprazole), one of the most commonly prescribed classes of medications in the primary care setting, are considered a major advance in the treatment of acid-peptic diseases. In Italy PPIs are reimbursed by National Health Service on the basis of CUF (Commissione Unica del Farmaco) 1 and 48 Notes.

In 2002 and 2003 a significant increase in PPIs consumption and expenditure have been documented, showing differences between regions.

The aim of this study is to investigate and monitor, at regional level, type and entity of PPIs use through a drug utilization study, evaluating prescribing behaviour and compliance of PPIs treatments with CUF Notes indications.

The study has been carried out on a sample of 436 General Practitioners belonging to 22 Piemonte's ASL (Aziende Sanitarie Locali).

The data analysis shows that acid-related pathologies are significantly more common in patients with at least 50 years of age and the most frequent condition is represented by gastroesophageal reflux disease.

Despite the general conditions of PPIs use by General Practitioners in terms of duration and dosage of therapy result in most cases (from 49% to 80% for duration and from 54% to 97% for dosage) compliant with what proposed by CUF Notes, in some cases the same CUF Notes indications seem to be not observed.

Consequently the Piemonte Region has decided to plan a guideline on PPIs rational use.

Such guideline, expected to be introduced in the regional area, may also be considered as an instrument able to lead to a more appropriate expenditure for this drug class.

Moreover, in order to control PPIs expenditure, pharmaco-economic methodologies can be applied allowing to identify the most cost-effective active substance and therapeutic scheme, overcoming CUF Notes which consider all PPIs use under the same reimbursement conditions.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (2): 103-115

INTRODUZIONE

Gli Inibitori della Pompa Protonica (IPP) costituiscono una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti degli ultimi anni nel campo delle patologie acido correlate e ne hanno profondamente influenzato la gestione e il trattamento [1-5]. Gli IPP rappresentano una specifica categoria di farmaci il cui effetto si esplica attraverso il blocco del sistema enzimatico responsabile del trasporto attivo dei protoni nel lume gastrico attraverso la parete dello stomaco e vengono correntemente utilizzati in numerose condizioni quali l'ulcera peptica, gastrica e duodenale, la Malattia da

¹ Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche (Università degli Studi di Pavia - Fondazione Salvatore Maugeri)

² Regione Piemonte - Direzione Controllo delle Attività Sanitarie, Settore Assistenza Farmaceutica

³ Pbe Consulting

⁴ Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

⁵ Federazione Medici

⁶ Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani (SNAMI)

⁷ Azienda Ospedaliera S. Luigi di Orbassano

⁸ Federfarma Piemonte

⁹ Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)

¹⁰ Centro regionale di documentazione sul farmaco

¹¹ Pediatra di libera scelta

¹² Sindacato Italiano Medici del Territorio (SIMET)

¹³ Dipartimento di Scienze Fisiologiche Farmacologiche Cellulari Molecolari Università degli Studi di Pavia

Reflusso Gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, varie forme di dispepsia non ulcerosa, la sindrome di Zollinger-Ellison e per la prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore in soggetti a rischio di gastrolesioni emorragiche associate all'uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

La letteratura internazionale e la pratica clinica diffusa hanno consentito negli ultimi anni di raggiungere un buon livello di 'consenso' sulla maggior parte delle indicazioni sopra menzionate, mentre in altri casi non è stata ancora raggiunta un'evidenza di livello sufficiente (sia positiva che negativa). Ciò significa che nell'ambito di utilizzo degli IPP è tuttora possibile il verificarsi di usi inappropriati con conseguen-

te rischio di comparsa di eventi avversi, compromissione della qualità del trattamento e aumento dei costi, sia a carico del servizio pubblico che dei cittadini.

Ad oggi i principi attivi appartenenti alla classe degli IPP disponibili in Italia sono: omeprazolo (dal 1989), lansoprazolo (dal 1995), pantoprazolo (dal 1997), rabeprazolo (dal 1999) ed esomeprazolo (dal maggio 2002). Detti principi attivi sono autorizzati a diversi dosaggi e costi per confezione e per indicazioni e dosaggi non esattamente sovrapponibili. La tabella 1 riassume le indicazioni autorizzate in Italia per i diversi principi attivi e la tabella 2 i dosaggi previsti per le principali indicazioni autorizzate.

In Italia gli IPP sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in base alle Note

Principio attivo	Ulcera peptica		Eradicazione H. Pylori in ulcera peptica	Prevenzione ulcera da FANS	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)		Sindrome di Zollinger-Ellison	Dispepsia funzionale non ulcerosa
	breve termine	lungo termine			breve termine	lungo termine		
Esomeprazolo	-	-	X	-	X	X	-	-
Lansoprazolo	X	X	X	X	X	X	X	X
Omeprazolo	X	-	X	X	X	X	X	-
Pantoprazolo	X°	X°	X	-	X	X	-	-
Rabeprazolo	X°	X°	X	-	X	X	-	-

Tabella 1

Indicazioni riportate in scheda tecnica per i diversi IPP

° In scheda tecnica non è specificato se si tratta di terapia a breve o a lungo termine

Principio attivo	Ulcera peptica		Eradicaz. H. Pylori in ulcera peptica	Prevenzione ulcera da FANS	MRGE con esofagite		MRGE senza esofagite		Sindrome Zollinger-Ellison	Dispepsia funz. non ulcerosa
	breve termine	lungo termine			breve termine	lungo termine	breve termine	lungo termine		
Esomeprazolo	-	-	20 mg/2v. die	-	40 mg/die	20 mg/die	20 mg/die	20 mg/die	-	-
Lansoprazolo*	15 o 30 mg/die	15 mg/die	30 mg/2v. die	15-30 mg/die	30 mg/die	15-30 mg/die	15-30 mg/die	15-30 mg/die	60 mg/die	15-30 mg/die
Omeprazolo	20 o 40 mg/die	-	20 mg/2v. die	20 mg/die	20-40 mg/die	10-20 mg/die	20 mg/die	10-20 mg/die	60 mg/die	-
Pantoprazolo	40 mg/die	40 mg/die°	40 mg/2v. die	-	40 mg/die	20-40 mg/die	20 mg/die	20-40 mg/die	-	-
Rabeprazolo	20 mg/die	20 mg/die°	20 mg/2v. die	-	20 mg/die	10-20 mg/die	20 mg/die	10-20 mg/die	-	-

Tabella 2

Dosaggi autorizzati in scheda tecnica per i diversi IPP

* Autorizzato anche il trattamento della dispepsia non ulcerosa

° In scheda tecnica non è specificato se si tratta di terapia a breve o a lungo termine

CUF n. 48 [6] e 01 [7] che individuano e regolamentano le indicazioni per cui i Servizi Sanitari Regionali (SSR) sono obbligati a sostenere i costi degli IPP (tabella 3).

Nonostante l'esistenza di tali Note, i dati presentati nel Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia del Ministero della Salute relativi al 2002 [8] e ai primi 9 mesi del 2003 [9] indicano che la spesa nazionale per IPP è aumentata passando dal 5° posto nel 2000 al primo posto nel 2003.

In particolare in Piemonte i dati di spesa [10] hanno documentato che i consumi per questa categoria farmaceutica sono stati in costante aumento per quasi tutto il 2002 e che la spesa totale degli IPP ha inciso in questa regione in misura maggiore che nel resto d'Italia (7,02% contro il 6,53%). Nel mese di ottobre 2002, con la delibera DGR 89-7545 28.10.02 [11], la Regione Piemonte ha pertanto introdotto un nuovo sistema di dispensazione delle specialità medicinali contenenti IPP, limitando ad un solo pezzo per ricetta la prescrizione a carico del SSN e ha individuato l'esigenza di ulteriori interventi di contenimento della spesa per IPP basati su un adeguato controllo della prescrizione. Allo scopo di confermare o meno l'esigenza di tali interventi e definirne più accuratamente la tipologia, è stata effettuata la presente indagine che rappresenta la prima indagine su base regionale di farmacoutilizzazione

degli IPP condotta con il coinvolgimento diretto dei Medici di Medicina Generale (MMG).

Obiettivo dello studio

Lo scopo dell'indagine condotta in Piemonte è stato quello di monitorare a livello regionale il tipo e l'entità dell'utilizzo degli IPP attraverso uno studio di farmacoutilizzazione accompagnato dalla valutazione del comportamento prescrittivo e della compliance dei trattamenti con IPP alle indicazioni previste dalle Note CUF. Per i dosaggi, così come richiesto dalle Note CUF, si è fatto diretto riferimento alle schede tecniche.

Nei casi di difformità dalle Note CUF l'appropriatezza prescrittiva è stata discussa anche tenendo in considerazione le evidenze scientifiche consolidate secondo l'approccio dell'EBM (Evidence Based Medicine).

Lo studio è finalizzato ad evidenziare possibili aree di intervento per migliorare la pratica prescrittiva per questa classe di farmaci realizzando, di conseguenza, anche un adeguato contenimento della spesa.

MATERIALI E METODI

L'intera Metodologia è stata definita attraverso la costituzione di un gruppo tecnico che ha coinvolto epidemiologi ed esperti della va-

NOTA CUF	Condizioni per la rimborsabilità	Principi attivi	Durata del trattamento
01	Prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore in soggetti a rischio in trattamento cronico con FANS	Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	-
48	Ulcera duodenale o gastrica H. pylori positiva, per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione	Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo	4 - 6 settimane
	Ulcera duodenale o gastrica H. pylori negativa (primo episodio)		4 - 6 settimane
	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) con o senza esofagite (primo episodio)		4 - 6 settimane
	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) con o senza esofagite (primo episodio)		4 - 6 settimane
	Sindrome di Zollinger - Ellison		Fino a 1 anno
	Ulcera duodenale o gastrica recidivante		Fino a 1 anno
	Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) recidivante		Fino a 1 anno

Tabella 3

Sintesi delle condizioni per la rimborsabilità indicate nelle Note CUF

lutazione farmacologica e farmacoeconomica insieme a Medici di Medicina Generale, Medici Ospedalieri e tecnici della Regione Piemonte. Attraverso più riunioni è stato messo a punto lo strumento dell'indagine consistente in un'apposita Scheda di Raccolta Dati.

L'indagine è stata effettuata a campione e si è svolta nel mese di maggio 2003. Il campione, costituito da 436 medici, è stato selezionato in modo casuale dalla popolazione dei 3481 medici di medicina generale afferenti alle 22 Aziende Sanitarie Locali (ASL) della Regione Piemonte.

Campionamento

Il campione è stato estratto con metodo di stratificazione implicita utilizzando come variabili di stratificazione l'ASL di appartenenza, il sesso e il numero di assistiti. La lista dei medici è stata ordinata in base alle variabili di stratificazione con un ordinamento implicito (a serpentina) e la selezione dei soggetti è avvenuta attraverso una procedura di selezione sistematica con passo costante (1 soggetto ogni 9). Si è quindi scelto di basare il calcolo della numerosità campionaria sulla rappresentatività del campione (12% dell'intera popolazione di medici prescrittori) e sulla fattibilità dello studio piuttosto che su considerazioni di tipo statistico.

Scheda Raccolta Dati

Al medico prescrittore è stato richiesto di compilare una Scheda Raccolta Dati per ciascun paziente a cui è stato prescritto un farmaco appartenente alla classe degli IPP nel periodo 1-31 maggio 2003, registrando solo le prescrizioni a carico del SSR.

La Scheda Raccolta Dati è stata predisposta identificando quattro spazi riservati ad altrettanti contatti del paziente con il medico. La suddivisione è stata motivata dalla nuova modalità di dispensazione degli IPP introdotta dalla delibera regionale [11] (un solo pezzo per ricetta) stimando un numero massimo di 4 accessi al mese del paziente presso lo studio del medico prescrittore.

Per il primo contatto, oltre ai dati di prescrizione (farmaco, confezione, numero di confezioni prescritte), è stata prevista la registrazione di alcune informazioni generali relative all'utilizzo di IPP (diagnosi, dosaggio giornaliero, durata della terapia, utilizzo di altri farmaci). Per i contatti successivi, per non inficiare la rispondenza allo studio, sono stati richiesti solo i dati relativi alla prescrizione del farmaco.

Nel dettaglio la Scheda Raccolta Dati comprende i seguenti campi:

- a. dati del paziente (nome o iniziali, età, sesso);
- b. data della prima visita;
- c. diagnosi (possibilità di risposta multipla: 11 campi corrispondenti a differenti patologie acido-correlate e un campo vuoto, identificato come "altro", in cui è stato richiesto di specificare);
- d. presenza di fattori di rischio per sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore in soggetti in trattamento cronico con FANS;
- e. tipo di diagnosi (clinica o strumentale);
- f. dati relativi al tipo di terapia seguita (nome commerciale del farmaco prescritto, tipo e numero di confezioni, dosaggio giornaliero, durata della terapia);
- g. tipo di prescrizione (specialistica, prima prescrizione del farmaco);
- h. tipo di somministrazione (continuativa o a cicli durante l'anno);
- i. descrizione di altri farmaci prescritti per la stessa indicazione (nome commerciale o principio attivo, dosaggio, periodo di assunzione);
- j. terapie concomitanti;
- k. dati relativi alla 2°, 3° e 4° visita (data, nome commerciale del farmaco prescritto, tipo e numero di confezioni, dosaggio giornaliero);
- l. dati relativi al miglioramento, stabilità o peggioramento dello stato di salute del paziente rispetto alla/e visita/e precedente/i.

Le Schede, da compilarsi in forma anonima, sono state distribuite in formato cartaceo comprensivo di busta pre-affrancata per il ritorno. La scadenza per la raccolta delle Schede è stata fissata al 15 giugno 2003.

Raccolta dei dati

I dati sono stati analizzati suddividendo il campione di pazienti a cui sono state effettuate prescrizioni di IPP nel periodo dell'indagine in:

- A. soggetti affetti da una sola patologia acido-correlata (1451 casi);
- B. soggetti affetti da più di una patologia acido-correlata (241 casi).

Per ciascun gruppo sono stati indagati i seguenti parametri:

1. caratteristiche del campione (età, sesso, tipo di patologia e relativa diagnosi - clinica o strumentale);
2. principi attivi utilizzati;
3. tipo di principio attivo prescritto, dosaggio e durata del trattamento.

Al fine di uniformità di trattamento dei dati sono stati fatti alcuni assunti sulla durata del

trattamento interrompendo la finestra temporale di analisi dei dati a 1 anno. Così la durata delle terapie indicata sulle schede come “continuativa” è stata considerata pari a 52 settimane e quella indicata come “ciclica” pari a 24 settimane di trattamento.

Analogamente la differenziazione tra trattamento acuto o cronico della MRGE è stata ottenuta indirettamente dalla durata del trattamento, non essendo tale dato indicato espressamente dal medico compilatore. Sono quindi stati considerati primo episodio di MRGE (terapia iniziale) tutte le prescrizioni la cui durata prevista di trattamento fosse inferiore o uguale a 12 settimane e MRGE recidivante (terapia di mantenimento) tutte le prescrizioni con durata della terapia superiore a 12 settimane.

Analisi dei dati

Dopo verifica di qualità e ripulitura dei dati, le categorie diagnostiche per le quali è stato possibile effettuare considerazioni di tipo analitico sono state:

1. MRGE: il gruppo di soggetti è stato suddiviso in pazienti con e senza esofagite e differenziato per durata del trattamento (terapia iniziale: fino a 12 settimane; terapia di mantenimento: oltre 12 settimane e fino ad un massimo di 52);
2. Ulcera: sono stati esaminati i dati relativi ai soggetti affetti da ulcera peptica indipendentemente dalla sede della lesione (gastrica o duodenale) mantenendo la distinzione in H. pylori positiva, H. pylori negativa e recidivante;
3. Prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore associate all'uso di FANS in soggetti a rischio.

Inoltre, dalla voce ‘altro’ del campo atto a descrivere la diagnosi nella Scheda Raccolta Dati sono state estrapolate le categorie a maggiore frequenza.

I dati sono stati inseriti in un foglio di calcolo elettronico e successivamente analizzati mediante il programma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

RISULTATI

La rispondenza all'indagine è stata del 21%, vale a dire hanno risposto 92 dei 436 medici campionati. Nel complesso sono state compilate 1720 schede di pazienti a cui sono stati prescritti IPP nel mese di maggio 2003, mentre in media ogni medico ha fornito 15 schede (minimo: 1 – massimo: 79). Dei 1720 pazienti 1451 (84%) sono risultati affetti da patologia singo-

la, mentre per 241 (14%) è stata riferita più di una patologia. Ventotto pazienti (1,6%) sono stati esclusi dall'analisi in quanto non in trattamento con IPP.

Di seguito vengono presentati i risultati separatamente per le due tipologie di pazienti identificate: soggetti affetti da patologia singola e soggetti affetti da più di una patologia.

A. Soggetti affetti da una sola patologia acido-correlata (n=1451)

Caratteristiche del campione

L'età media dei soggetti affetti da una sola patologia acido-correlata è risultata pari a 57 ± 24,4 anni (minimo: 5 – massimo: 101) e il 52% dei pazienti era rappresentato da soggetti di sesso femminile. Nella figura 1 è riportata la distribuzione per decenni di età, da cui emerge che le patologie acido-correlate in Piemonte cominciano ad evidenziarsi in maniera significativa a partire dai 50 anni. Dalla figura si evidenzia anche una piccola proporzione di soggetti al di sotto dei 18 anni: questo risultato non può considerarsi rappresentativo della

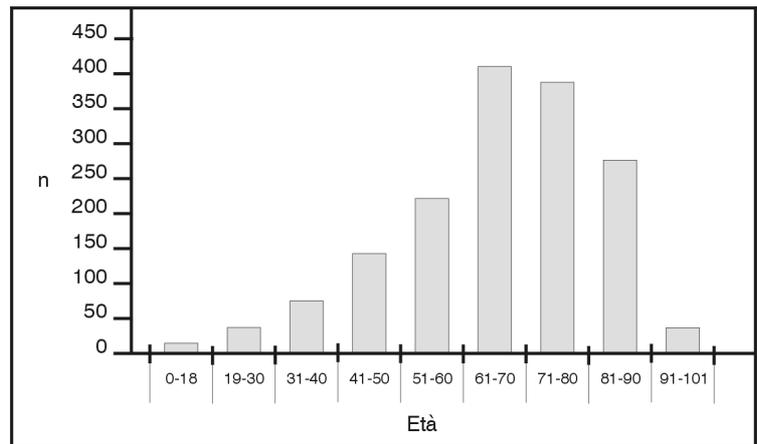


Figura 1
Distribuzione delle età nel campione di soggetti affetti da patologia singola

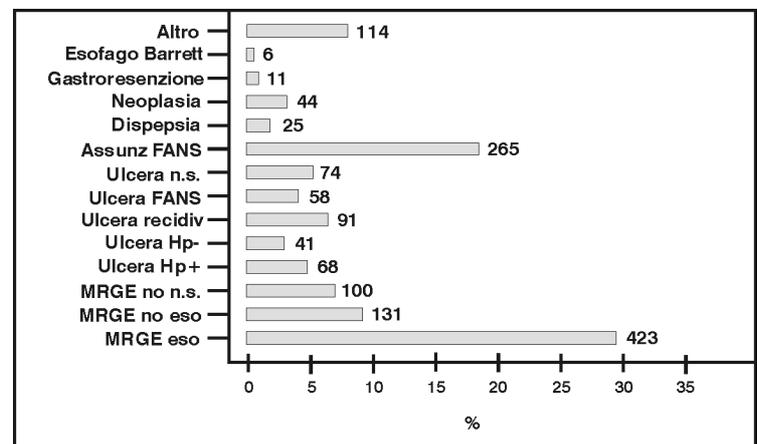


Figura 2
Distribuzione delle diagnosi nel campione di pazienti affetti da patologia singola

Principio Attivo	Frequenza di utilizzo	% di utilizzo
Esomeprazolo	263	18%
Lansoprazolo	238	16%
Omeprazolo	602	42%
Pantoprazolo	181	12%
Rabeprazolo	167	12%

Tabella 4
Distribuzione dei principi attivi prescritti

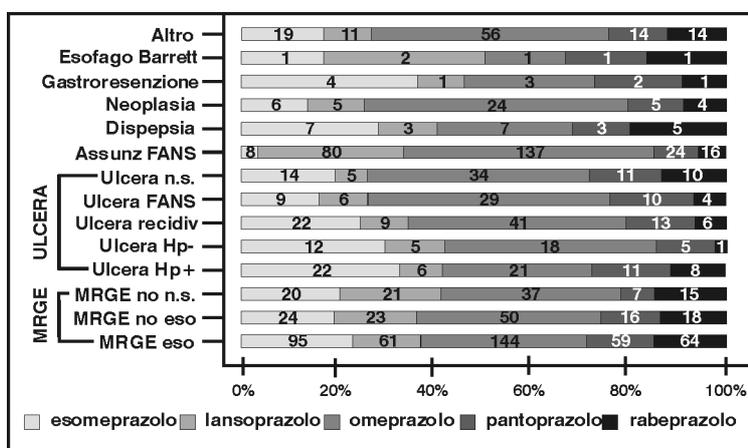


Figura 3
Distribuzione dei principi attivi prescritti in relazione alla patologia

popolazione pediatrica che utilizza IPP in quanto l'indagine era rivolta solo ai medici di medicina generale tra i cui assistiti compare solo una parte di soggetti in età pediatrica.

La distribuzione delle diagnosi per i 1451 pazienti affetti da un'unica patologia è riportata nella figura 2. Si nota che l'utilizzo maggiore di IPP avviene per i soggetti affetti da MRGE (45% delle prescrizioni pari a 654 casi), di cui il 65% associato ad esofagite; il 23% delle prescrizioni avviene per le ulcere peptiche (H. pylori positive e negative, recidivanti, da FANS e non specificate, pari in tutto a 332 casi), mentre il trattamento preventivo associato all'uso di FANS in soggetti a rischio copre il 18% dell'utilizzo di IPP, pari a 265 prescrizioni. La restante parte di prescrizioni è costituita per l'8% dalla categoria 'altro' che comprende patologie quali gastrite, cirrosi epatica, duodenite erosiva, ernia iatale con esofagite, e per il 6% da dispepsie di vario genere e patologie meno frequenti tra cui neoplasie, esofago di Barrett e gastroresezioni.

Globalmente le diagnosi precedentemente descritte derivano da un'indagine strumentale nel 70% dei casi (961 diagnosi strumentali rispetto a 409 cliniche), svolte in particolare per la determinazione della positività o meno all'Helicobacter pylori.

La maggior parte delle prescrizioni (65% corrispondenti a 895 pazienti su 1372, 79 dati mancanti) è avvenuta a seguito di visita specialistica ed è rivolta a soggetti già in trattamento con IPP. Infatti soltanto per il 18% dei pazienti (255 su 1414, 37 dati mancanti) si è trattato della prima prescrizione di IPP.

PATOLOGIA	< 4 settimane	4-6 settimane	7-9 settimane	10-12 settimane	13-23 settimane	24-51 settimane	52 settimane	Totale Compliance a Nota CUF (%)
Ulc pept H pylori +	10 pz	19 pz	11 pz	3 pz	-	11 pz	5 pz	49%
Ulc pept H pylori -	4 pz	10 pz	6 pz	4 pz	1 pz	2 pz	8 pz	40%
Ulc pept recidiv	2 pz	23 pz	3 pz	6 pz	-	10 pz	27 pz	NV
MRGE con eso ter iniz	9 pz	42 pz	32 pz	16 pz	-	-	-	51%
MRGE senza eso ter iniz	5 pz	37 pz	5 pz	5 pz	-	-	-	80%
MRGE con eso ter manten	-	-	-	-	1 pz	38 pz	204 pz	NV
MRGE senza eso ter manten	-	-	-	-	1 pz	18 pz	43 pz	NV
Prev ulc FANS	20 pz	22 pz	9 pz	2 pz	-	28 pz	118 pz	NV

Tabella 5
Distribuzione dei pazienti per la durata della terapia differenziata per le diverse patologie acido-correlate

PATOLOGIA	Eso 20 mg	Eso 40 mg	Lanso 15 mg	Lanso 30 mg	Ome 10 mg	Ome 20 mg	Ome 40 mg	Panto 20 mg	Panto 40 mg	Rabe 10 mg	Rabe 20 mg	Totale Compliance a Scheda Tecnica (%)
Ulcera pept H pylori + (trattam eradicante)	-	5 pz	-	-	-	1 pz	2 pz	-	-	-	-	87%
Ulcera pept H pylori + (trattam post- eradicante)	NV	NV	3 pz	1 pz	1 pz	11 pz	1 pz	5 pz	5 pz	1 pz	3 pz	71%
Ulc pept H pylori -	NV	NV	2 pz	1 pz	6 pz	11 pz	1 pz	2 pz	3 pz	1 pz	-	67%
Ulc pept recidiv	NV	NV	4 pz	4 pz	NV	NV	-	5 pz	6 pz	2 pz	3 pz	54%
MRGE con esofagite (ter iniz)	11 pz	15 pz	6 pz	1 pz	2 pz	24 pz	2 pz	7 pz	6 pz	5 pz	12 pz	66%
MRGE senza esofagite (ter iniz)	8 pz	5 pz	3 pz	2 pz	3 pz	12 pz	1 pz	2 pz	3 pz	3 pz	7 pz	69%
MRGE con eso ter manten	31 pz	16 pz	24 pz	13 pz	23 pz	62 pz	3 pz	19 pz	13 pz	11 pz	18 pz	92%
MRGE senza eso ter manten	4 pz	2 pz	7 pz	6 pz	10 pz	18 pz	-	2 pz	5 pz	2 pz	4 pz	97%
Prev ulc FANS	NV	NV	60 pz	14 pz	49 pz	77 pz	1 pz	NV	NV	NV	NV	75%

Tabella 6

Distribuzione dei pazienti per dosaggio giornaliero di principio attivo utilizzato per le diverse patologie

Principi attivi utilizzati

La distribuzione dei principi attivi prescritti è illustrata nella tabella 4 per la totalità del campione e nella figura 3 in relazione alle diverse patologie esaminate.

Il principio attivo maggiormente prescritto (42% di tutte le prescrizioni) è stato l'omeprazolo seguito dall'esomeprazolo e dal lansoprazolo. Non si osservano differenze nell'utilizzo dei prodotti a base di IPP in relazione alla patologia.

Durata del trattamento e dosaggio

La tabella 5 riporta la distribuzione delle durate della terapia (espressa in numero di settimane). Sono riportate in rosso le durate non conformi con quelle previste dalle Note CUF¹.

Nella tabella 6 sono riportati i dosaggi utilizzati e vengono segnalati (in grassetto) i casi in cui tali dosaggi non corrispondono a quelli riportati in scheda tecnica. Si fa presente che per alcuni principi attivi e per alcune indicazioni non autorizzate le schede tecniche non forniscono alcun dosaggio. Queste indicazioni vengono pertanto segnalate come 'non compliant' con i contenuti delle schede tecniche ma non valutate (NV) ai fini dell'appropriatezza del dosaggio.

La tabella 7 riporta la distribuzione dei fattori di rischio corrispondenti a quelli presenti in Nota CUF n. 01, segnalati nei pazienti in

trattamento preventivo con IPP per ulcera peptica associata all'uso di FANS.

Infine nella tabella 8 vengono descritti 17 casi/762 valutabili (pari al 2%) in cui gli IPP sono stati somministrati con dosaggi e schemi terapeutici che non hanno alcun riscontro con quanto previsto in scheda tecnica e/o in Note CUF.

B. Soggetti affetti da più di una patologia acido-correlata (n=241)

Caratteristiche del campione

L'età media dei soggetti affetti da più di una patologia acido-correlata è risultata pari a $64,7 \pm 17,8$ anni (minimo: 27 – massimo: 97) e il

Fattori di rischio	Percentuale
Età > 65 anni	41%
Uso concomitante di cortisonici	22%
Pregressa emorragia del tratto gastrointestinale superiore	18%
Uso di ASA (acido acetilsalicilico) a basse dosi	10%
Nessuna delle categorie riportate in Nota CUF	9%

Tabella 7

Distribuzione dei fattori di rischio (come da Nota CUF n.01) in soggetti in trattamento preventivo con IPP per emorragie del tratto GI superiore associate all'uso cronico di FANS

Nota i

Confronto effettuato solo per i trattamenti a breve termine

53% dei pazienti era rappresentato da soggetti di sesso femminile.

La distribuzione delle associazioni più frequenti di patologie, limitatamente alle patologie con associazioni più ricorrenti, è descritta nella figura 4.

Come già verificato nel campione di pazienti affetti da una sola patologia la maggior parte delle prescrizioni (68% corrispondenti a 155 pazienti su 228, 13 dati mancanti) è avvenuta a seguito di visita specialistica ed è stata rivolta a soggetti già in trattamento con IPP. L'11% dei pazienti di questo gruppo contro il 18% dell'altro gruppo ha ricevuto la prescrizione di IPP per la prima volta nel periodo dell'indagine.

Principi attivi utilizzati

La distribuzione dei principi attivi prescritti non si differenzia da quanto già osservato per i portatori di patologie singole. L'utilizzo di omeprazolo ed esomeprazolo rendono conto rispettivamente del 41% e del 17% della totalità delle prescrizioni. Si evidenzia un maggior ricorso al lansoprazolo (24% *versus* 16% del

campione con una sola patologia) a scapito di rabeprazolo e pantoprazolo.

Durata del trattamento e dosaggio

Nelle tabelle 9 e 10 è riportata la distribuzione dei pazienti rispettivamente in base alla durata della terapia (espressa in numero di settimane) e in base al dosaggio totale giornaliero (espresso in mg totali/die), differenziato per principio attivo prescritto.

Dall'esame delle tabelle si può osservare che la durata della terapia è prevalentemente compresa tra le 24 e le 52 settimane e che sono privilegiati i dosaggi bassi.

DISCUSSIONE

Aspetti generali

Dai dati relativi alla distribuzione per decenni di età emerge che le patologie acido-correlate cominciano ad evidenziarsi in maniera significativa in Piemonte a partire dai 50 anni (risultato questo che è in accordo con quanto riporta-

Patologia	Principio attivo	Dosaggio e durata	N. pazienti trattati
MRGE con eso ter iniz	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 8 settimane	1
	Pantoprazolo	80 mg/die per 28 giorni e 40 mg/die per altri 28 giorni	1
MRGE senza eso ter iniz	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 12 settimane	1
MRGE con eso ter manten	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 52 settimane	1
	Pantoprazolo	40 mg 2 volte al giorno per 52 settimane	1
MRGE senza eso ter manten	Esomeprazolo	10 mg/die per 52 settimane	1
Ulcera pept H pylori positiva	Rabeprazolo	20 mg 2 volte al giorno per una settimana e 20 mg/die per tre settimane	1
	Rabeprazolo	20 mg 2 volte al giorno per 3 settimane	1
	Lansoprazolo	60 mg/die per due settimane e di 30 mg/die per altre due settimane	1
Ulcera pept H pylori negativa	Lansoprazolo	20 mg/die per 24 settimane	1
Ulcera pept recidiv	Rabeprazolo	40 mg/die per una settimana e 20 mg/die per tre settimane	1
Prev ulc FANS	Omeprazolo	10 mg/die a giorni alterni per 52 settimane	2
	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 8 settimane	1
	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 24 settimane	1
	Lansoprazolo	15 mg/die a giorni alterni per 52 settimane	2

Tabella 8
Modalità particolari di utilizzo degli IPP

to in letteratura [12-14]), e che con l'avanzare dell'età si assiste ad una maggiore complessità delle patologie. Infatti nel gruppo di pazienti con più patologie la decade più rappresentata corrisponde a quella degli ultrasessantenni.

Come per l'intero territorio nazionale, è da attendersi che tale distribuzione possa variare a seguito della prassi ormai comune di attuazione della terapia eradicante che ha portato a far osservare un aumento delle ulcere negative per *H. pylori* [14]. Per la stessa ragione, a causa della drastica riduzione delle recidive ulcerose a seguito di eradicazione dell'infezione batterica, è da attendersi una diminuzione delle ulcere recidivanti, che attualmente risultano influire sul territorio piemontese per il 27% delle forme ulcerose che richiedono prescrizioni di IPP.

Anche nel campione da noi esaminato la patologia più rappresentata è costituita dalla MRGE, nel 65% dei casi associata ad esofagite. Mentre la frequenza di MRGE coincide con quanto rilevato in una esperienza condotta nella ASL piemontese di Omega [15], la particolare frequenza della positività endoscopica rappresenta un dato in contrasto con quanto riscontrato in letteratura, dove si evidenzia una maggiore frequenza di MRGE endoscopicamente negativa [16-19]. Il dato da noi riscontrato può essere spiegato con un maggior ricorso all'impiego di IPP da parte del MMG solo per i pazienti affetti dalle forme più gravi di MRGE endoscopicamente confermate. Le differenze con la casistica presentata nel lavoro di Poggi e colleghi [15] può quindi deri-

vare dal fatto che la citata indagine è stata rivolta a tutti i trattamenti prescritti per patologie acido-correlate e non solo agli IPP, come nel caso della presente indagine.

Appare interessante osservare che in una percentuale elevata dei casi (35%) la decisione di iniziare il trattamento con IPP è assunta dal MMG in maniera autonoma e non a seguito di una prescrizione specialistica. Ciò sta ad evidenziare che gli IPP sono entrati stabilmente a far parte del bagaglio prescrittivo del MMG, da cui pertanto dipendono in maniera sostanziale le scelte terapeutiche e l'appropriata prescrizione.

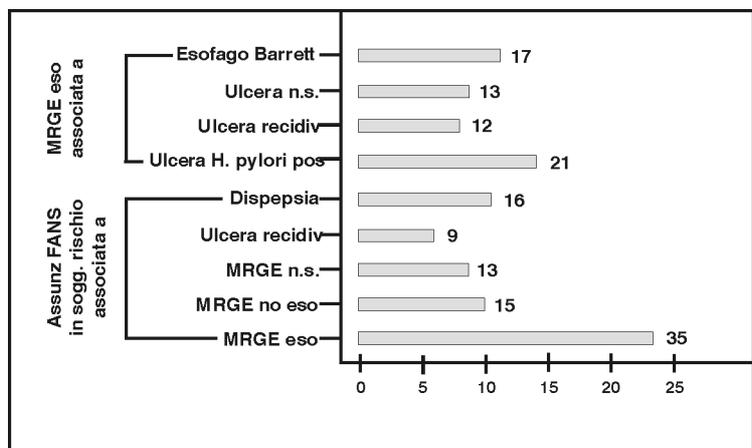


Figura 4
Distribuzione delle associazioni di patologie più frequenti nel campione di soggetti affetti da più di una patologia

PATOLOGIA	< 4 settimane	4-6 settimane	7-9 settimane	10-23 settimane	24-51 settimane	52 settimane
MRGE con eso associata a esofago di Barrett, ulcera	3 pz	9 pz	3 pz	-	9 pz	29 pz
Prev ulc FANS associata a dispepsia, ulcera, MRGE con o senza esofagite	5 pz	4 pz	7 pz	2pz	8 pz	38 pz

Tabella 9
Distribuzione dei pazienti con patologie associate per durata della terapia

PATOLOGIA	Eso 20 mg	Eso 40 mg	Lanso 15 mg	Lanso 30 mg	Ome 10 mg	Ome 20 mg	Ome 40 mg	Panto 20 mg	Panto 40 mg	Rabe 10 mg	Rabe 20 mg
MRGE con eso associata a esofago di Barrett, ulcera	11 pz	4 pz	8 pz	4 pz	4 pz	21 pz	-	3 pz	2 pz	2 pz	2 pz
Prev ulc FANS associata a dispepsia, ulcera, MRGE con o senza esofagite	7 pz	2 pz	23 pz	2 pz	14 pz	21 pz	1 pz	5 pz	-	2 pz	6 pz

Tabella 10
Distribuzione dei pazienti per dosaggio giornaliero di principio attivo utilizzato

Principi attivi utilizzati

Il principio attivo maggiormente prescritto (42% di tutte le prescrizioni) è stato l'omeprazolo. Tale risultato conferma quanto riscontrato a livello nazionale e regionale in quanto l'omeprazolo rappresenta il farmaco che comporta ad oggi la maggior spesa nazionale (258 milioni di euro, come risulta dai dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, gennaio-settembre 2003 [9]) e rende ragione circa dei 2/3 dei consumi di IPP. Significativa è la crescita della spesa per esomeprazolo (18% dei consumi) anch'essa riferibile ad un trend nazionale secondo cui, nonostante il recente ingresso sul mercato, l'esomeprazolo trova una percentuale di utilizzo maggiore rispetto a lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo.

Non abbiamo osservato differenze nell'utilizzo dei prodotti a base di IPP in relazione alla patologia. Questo comportamento prescrittivo è da considerare improprio in quanto evidenzia una insufficiente valutazione critica da parte del medico prescrittore, che sembra non essere del tutto consapevole del fatto che non tutti gli IPP presentano le stesse indicazioni in scheda tecnica: si osserva ad esempio un utilizzo importante (29%) di esomeprazolo nelle ulcere H. pylori negative, comprese quelle da FANS, indicazioni non autorizzate per questo principio attivo; analogamente omeprazolo ed esomeprazolo vengono impiegati nelle forme di recidiva ulcerosa (69% delle prescrizioni) senza che tale indicazione sia inserita nelle schede tecniche e ancora esomeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo vengono prescritti nella prevenzione dell'ulcera associata all'uso di FANS (18%) quando non indicati per tale uso.

Purtroppo queste prescrizioni non appropriate perché riferite a indicazioni non autorizzate sono favorite dalla mancanza di studi clinici comparativi tra diversi IPP, mentre prevale una generica convinzione (in parte confermata da studi della letteratura) secondo cui i diversi IPP presentano una simile potenza ed efficacia quando utilizzati a dosaggi equivalenti [20,21].

Durata dei trattamenti

La durata del trattamento è stata valutata ai fini della compliance solo negli episodi iniziali della MRGE (con o senza esofagite) e dell'ulcera peptica. Si può osservare che molti pazienti hanno ricevuto IPP per tempi superiori a quelli richiesti. Le durate più prolungate (12 settimane) si riferiscono comunque a soggetti affetti da MRGE con esofagite trattati a dosaggi standard.

In circa il 50% dei soggetti con ulcera peptica H. pylori positiva il trattamento viene proseguito oltre le 6 settimane, anche se a dosaggi più bassi (71% dei soggetti riceve dosaggi fino a 20 mg/die). Talora il trattamento ha superato le 8 settimane.

Per quanto riguarda l'ulcera H. pylori negativa si osserva che circa il 60% dei soggetti affetti da questa patologia riceve un trattamento con IPP prolungato anche fino ad un anno, pur con un utilizzo dei dosaggi minimi come consigliato in letteratura per i trattamenti a lungo termine [13,14,22] (71% dei soggetti riceve dosaggi fino a 20 mg/die).

Le prescrizioni di IPP per le terapie croniche (ulcera recidivante, prevenzione di emorragie in corso di trattamento con FANS, ecc.) raggiungono e superano le 52 settimane.

Per il mantenimento della MRGE sono utilizzati di norma trattamenti di tipo continuativo (52% nel caso di MRGE con esofagite e 39% per MRGE senza esofagite), in pochi casi è stato riferito un approccio di tipo intermittente (3%) oppure on-demand (3%).

La durata del trattamento tende ad essere maggiore nel gruppo di pazienti con patologie multiple.

Dosaggi

Per quanto riguarda i dosaggi giornalieri di IPP impiegati, si osserva un'elevata compliance a quanto indicato in scheda tecnica per l'MRGE con o senza esofagite e per l'ulcera peptica H. pylori positiva (trattamento eradicante), ed una buona compliance nelle altre indicazioni.

Nelle forme che richiedono un trattamento prolungato i dosaggi prevalenti sono quelli bassi o medi.

Restano però da discutere alcuni casi in cui la compliance non viene osservata e risultano utilizzati dosaggi diversi da quelli indicati in scheda tecnica. Gli esempi più significativi sono di seguito illustrati:

1. nell'MRGE (terapia iniziale) il 13% dei pazienti è stato trattato per 12 settimane a dosaggi bassi, mentre 9 pazienti affetti dalla forma senza esofagite hanno assunto dosaggi elevati di IPP;
2. dosaggi elevati sono stati impiegati, in modo continuativo, nel 17% dei pazienti con MRGE in terapia di mantenimento;
3. si sono riscontrati dosaggi giornalieri più elevati rispetto a quelli standard anche nel trattamento dell'ulcera H. pylori positiva (fase post-eradicazione) e nella prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore associate all'uso cronico di FANS in soggetti a rischio;
4. in 17 casi i dosaggi utilizzati non hanno

alcun riscontro nelle schede tecniche e neppure nei dati della letteratura.

Uso di IPP associato a FANS

In merito alla prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore associate all'uso cronico di FANS in soggetti a rischio, l'indagine ha fatto emergere che la maggioranza dei pazienti era in trattamento cronico con IPP (60% per più di 52 settimane e 73% per più di 6 mesi) e rientrava nelle categorie di rischio definite dalla Nota CUF n. 01. Si è peraltro rilevato che il restante 9% dei pazienti non rientrava in nessuna delle categorie di rischio della Nota CUF. Trattasi di soggetti affetti da patologie diverse quali diabete, epatopatia, gastrite cronica, sclerodermia, ecc. Inoltre una parte significativa di soggetti (10%) riceve trattamenti a dosaggi più elevati di quelli richiesti (≥ 30 mg/die). Si sottolinea infine che il 60% dei pazienti viene trattato, per questa indicazione, per un periodo di 52 settimane (e oltre), periodo che appare troppo prolungato, specie se si considera che l'uso continuativo di FANS dovrebbe essere evitato.

Uso di IPP per altre condizioni di utilizzo

Oltre che per le condizioni previste dalla Nota CUF, si è evidenziato un numero relativamente elevato di prescrizioni di IPP in soggetti in trattamento con antitumorali (3% sulla totalità delle patologie per cui sono stati prescritti IPP) e per altre condizioni quali soggetti gastresecati (0,8%) pazienti con esofago di Barrett (0,4%) soggetti con dispepsia organica o funzionale (1,7%). Questo dato può considerarsi un risultato atteso, dal momento che le condizioni cliniche sopra riportate hanno assunto rilevanza clinica ed epidemiologica importante nella popolazione generale. In particolare studi epidemiologici hanno evidenziato una prevalenza della sintomatologia dispeptica compresa tra il 20 e il 40% [23,24] e ciò rende conto del costante aumento dell'utilizzo di IPP in questa condizione.

CONCLUSIONE

L'indagine delle abitudini prescrittive dei medici di medicina generale, relativamente all'impiego degli Inibitori della Pompa Protonica in diverse patologie acido-correlate nella Regione Piemonte, ha permesso di raggiungere alcune interessanti conclusioni, tra cui:

1. l'indagine ha fatto registrare una sufficiente adesione da parte dei MMG ed è pertanto valida per lo svolgimento di analisi e ri-

scontri statistici. Ciò è avvenuto nonostante il fatto che al momento dell'indagine fosse già stata adottata una decisione della Regione Piemonte relativa alla limitazione prescrittiva degli IPP (vedi delibera DGR 89-7545 [11]) rispetto alla quale gli stessi medici avevano espresso un notevole dissenso. L'adesione da noi riscontrata allo studio è segno dell'interesse che la tematica riveste tra i MMG ed è anche certamente il risultato del metodo collaborativo da noi seguito.

2. L'indagine ha permesso di definire le condizioni generali di utilizzo degli IPP da parte dei MMG, che appaiono in larga maggioranza aderenti a quanto previsto dalle Note CUF e dalla letteratura di riferimento sull'argomento delle patologie acido-correlate. In particolare risulta ben codificato e ben condotto il trattamento dell'ulcera peptica *H. pylori* positiva, a cui i MMG pervengono dopo un appropriato percorso diagnostico clinico e strumentale e sia su prescrizione di specialisti gastroenterologi sia per autonoma prescrizione.
3. Appare anche rilevante ai fini della compliance l'adozione di dosaggi bassi o medio-bassi per i trattamenti prolungati (ulcere recidivanti o resistenti, MRGE in terapia di mantenimento), fatto che si verifica nel 90% dei casi, anche se l'impiego di schemi terapeutici tipo 'on demand' o 'step-down' non sono privilegiati nella pratica corrente, nonostante esista, a favore di tali approcci, una buona evidenza scientifica [25-31].
4. Per il trattamento dell'MRGE si è osservata un'alta compliance alle indicazioni della letteratura scientifica e delle Note CUF soprattutto in riferimento alle fasi iniziali del trattamento. Di più difficile definizione appare la durata della terapia anche perché non ben definita nelle schede tecniche o nella Nota CUF.

Nel corso dell'indagine si sono peraltro evidenziati anche alcuni comportamenti prescrittivi non aderenti agli orientamenti della letteratura internazionale né alle Note CUF.

In particolare si fa riferimento alle seguenti condizioni:

1. la durata del trattamento dell'ulcera peptica non recidivante ha superato le 4-6 settimane in 51/94 pazienti;
2. la durata della terapia iniziale per MRGE ha superato le 4-6 settimane in 48/51 pazienti;
3. in 37/724 casi valutabili sono stati utilizzati dosaggi più elevati di quelli richiesti;
4. in 109/724 casi valutabili sono stati utilizzati dosaggi più bassi di quelli richiesti e

- pertanto possibilmente inefficaci;
5. l'utilizzo di IPP per indicazioni non autorizzate in scheda tecnica di singoli principi attivi è stato dichiarato in 134 casi;
 6. l'utilizzo di IPP in indicazioni non autorizzate e/o non rimborsate in base alle Note CUF n. 48 e n. 01 è stato dichiarato in 200 casi;
 7. l'utilizzo di IPP con dosaggi e schemi terapeutici non rispondenti a nessuna indicazione della scheda tecnica o delle Note CUF e senza riscontro con dati della letteratura si è verificato in 17 casi.

Le citate inapproprietezze prescrittive dovrebbero essere correttamente interpretate e utilmente corrette.

Infatti mentre in alcuni casi, a causa della complessità della patologia e della soggettività dei sintomi che spesso guidano la terapia, risulta difficile stabilire se i casi riscontrati siano effettivamente da attribuirsi a inapproprietezze prescrittive, a peculiarità dei casi esaminati o ancora a erronea attribuzione diagnostica da parte del medico prescrittore, in altri ci troviamo di fronte a modalità prescrittive che sono sicuramente improprie e pertanto possono essere sensibili ad interventi di razionalizzazione e miglioramento qualitativo.

Il riscontro di queste inapproprietezze prescrittive rende quindi particolarmente condivisibile la decisione già assunta dalla Regione Piemonte (delibera DGR 89-7545 del 28.10.02 [11]), e volta alla predisposizione di

una 'Lineaguida per l'uso razionale degli Inibitori della Pompa Protonica Gastrica' [32] da utilizzare sull'intero territorio regionale.

L'adozione di una lineaguida ad hoc, in aggiunta al risultato di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e il bilancio complessivo di salute dei pazienti, potrebbe portare anche a migliorare l'appropriatezza della spesa per IPP. In particolare una riduzione della spesa per questa categoria di farmaci potrebbe derivare dalla ottimizzazione delle prescrizioni in termini di durata della terapia e di dosaggi adottati nelle situazioni sopra descritte.

Un'ulteriore contenimento della spesa per IPP a carico del SSR può essere previsto attraverso l'esclusione del costo delle prescrizioni per indicazioni non riconosciute dalle Note CUF. Come abbiamo già sottolineato, trattasi del 9% delle prescrizioni di IPP in corso di trattamento con FANS e del 14% delle prescrizioni per indicazioni non comprese nelle Note, quali la dispepsia, per le quali si può calcolare un importo complessivo pari al 16% del totale.

Un terzo meccanismo di controllo e contenimento della spesa potrebbe infine derivare dall'applicazione di appropriate metodologie farmacoeconomiche volte alla individuazione dei principi attivi e degli schemi terapeutici più costo-efficaci, superando in tal modo la filosofia delle attuali Note CUF che prevedono l'utilizzazione di tutti i principi attivi in commercio (anche se a costo maggiore e non autorizzati per specifiche indicazioni) alle stesse condizioni di rimborsabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Ubaldi E., Tosetti C. *Gli inibitori di pompa protonica*. SIMG 2002; 4/5: 23-29.
2. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. *Proton pump inhibitors: pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders*. Drugs. 1998;56:307-35.
3. Welage LS, Berardi RR. *Evaluation of Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole in the Treatment of Acid-Related Diseases*. J Am Pharm Assoc 40 (1): 52, 2000.
4. Fitton A, Wiseman L. *Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders*. Drugs. 1996;51:460-82.
5. Feret B, Quercia RA, Cappa J. *Rabeprazole: a proton pump inhibitor for the treatment of acid-related disorders*. Formulary. 1999;34:313-23.
6. Ministero della Salute Nota CUF n. 01.
7. Ministero della Salute Nota CUF n. 48.
8. Ministero della Salute - Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza. *L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale 2002*.
9. Ministero della Salute - Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici. *L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Gennaio - Settembre 2003*.
10. Database S.F.E.R.A. 2002-2003 Regione Piemonte.

11. Delibera della Regione Piemonte (DGR 89-7545). Interventi urgenti per il contenimento e la razionalizzazione della spesa farmaceutica, 2002.
12. Passaretti S. *Epidemiologia e farmacoepidemiologia delle malattie acido-correlate: una prospettiva italiana*. Dis. Manage Health Outcomes 2000; 7 Spec. Issue 1:1-8.
13. Guidance on the use of Proton Pump Inhibitors in the treatment of Dyspepsia. National Institute of Clinical Excellence, 2000.
14. Ontario Guidelines for Peptic Ulcer Disease and Gastroesophageal Reflux. 2000.
15. Poggi L, Dossi G, et al. *La gestione delle patologie acido correlate in medicina generale: studio osservazionale nella ASL 14 di Omega*. Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 17, 4, 2003.
16. Dent J. *Gastro-oesophageal reflux disease*. Digestion 1998; 59 (5): 433 – 445.
17. Shaheen, Provenzale D. *The epidemiology of Gastroesophageal reflux disease*. Am J Med Sci 2003; 326 (5):264 – 273.
18. Quigley E.M.M. *Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2003; 98 (Suppl. 3): S24-S30.
19. Rosaida MS, Goh KL. *Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 May;16(5):495-501.
20. Hellstrom PM, Vitols S. *The choice of proton pump inhibitor: does it matter?* Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004 Mar;94(3):106-11.
21. Vakil N, Fennerty MB. *Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Sep 15;18(6):559-68.
22. Dyspepsia Management Guidelines. British Society of Gastroenterology, 2002.
23. Pellicano R. *La dyspepsia*. Gastroenterology Insight 2001; 3: 52-60.
24. El-Serag HB, Talley NJ. *Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia*. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Mar 15;19(6):643-54.
25. Bytzer P. *Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients*. Am. J. Gastroenterol 2003; 98 (Suppl. 3): S31-S39.
26. Kroes RM, Numans ME, Jones RH, de Wit NJ, Verheij TJM. *GERD in primary care – Comparison and evaluation of existing national guidelines and development of uniform European guidelines on gastroesophageal reflux disease*, The European Journal of General Practice 1999;5;3:88-97.
27. Tytgat G.N.J. *Review article: treatment of mild and severe cases of GERD*. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 4): 73-78.
28. Ofman JJ. *The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (Suppl. 3):S8-S14.
29. Inadomi J.M., Jamal R., Murata G.H., Hoffman R.M., Lavezo L.A., Vigil J.M., Swanson K.M., Sonnenberg A. *Step-Down management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Gastroenterology 2001;121(5):1095-100.
30. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. *Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs*. Am J Gastroenterol. 2003;98(9):1940-4.
31. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. *An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report*. Gut 1999;44 (Suppl 2):S1–S16.
32. Ceci A, Baiardi P, Chiò E, Tonini M et al. *Proposta di una lineaguida per l'uso razionale degli Inibitori della Pompa Protonica Gastrica nella Regione Piemonte*. 2003/2004.