

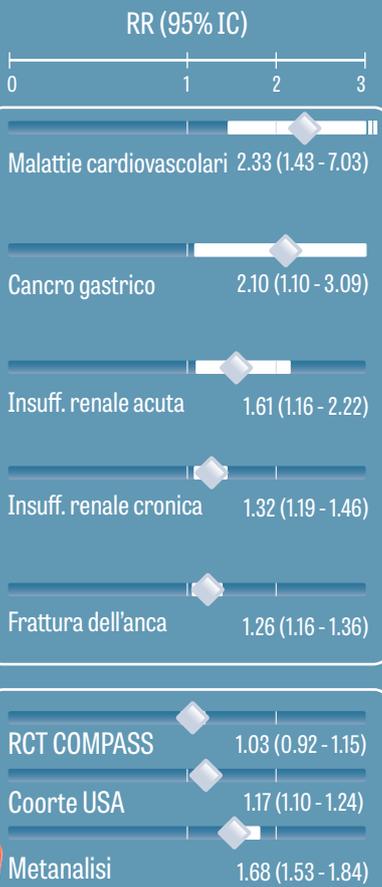
Danni a lungo termine degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP)

1

Negli over 65, gli IPP si associano ad aumento del rischio di:



Inoltre, l'uso oltre i 3 mesi aumenta la **mortalità** per tutte le cause:



4

Editoriale

La necessità della rianalisi indipendente degli studi

I farmaci trombolitici possono sciogliere i coaguli di sangue che causano alcuni ictus.

Tuttavia, possono anche causare emorragie cerebrali, un effetto collaterale grave e talvolta fatale.

Il confine tra beneficio e danno è sottile. In Italia è attualmente in vigore una linea guida che estende l'uso del farmaco a 4,5 ore. Questa si basa sulle conclusioni di un unico studio, pubblicato nel 2008, molto fragile: 1 solo paziente in più nel gruppo di controllo con esito favorevole avrebbe annullato la significatività statistica.

Quest'anno, una rianalisi dei dati, pubblicata su una prestigiosa rivista medica, ha mostrato che le conclusioni dello studio non erano corrette, e la questione del potenziale pericolo di utilizzare il farmaco tra le 3 e le 4,5 ore non ha ricevuto l'attenzione dovuta. Con l'obiettivo di suscitare l'interesse che merita, ne parliamo nel Supplemento N. 3.

2

Deprescrivere gli IPP

Video



Algoritmo



3

Supplementi

N.5 Pillola informativa per pazienti

N.6 IPP e strategie di marketing

N.3 Trombolisi per ischemia cerebrale



In breve

Un'altra buona ragione per deprescrivere gli IPP?

Vedi pag 2-3 di Infarma! E a pagina 17 i 20 studi più importanti del 2019 per le cure primarie: con risultati che contano per i pazienti!



PRESCRIRE INTERNATIONAL

Un'edizione ad accesso libero, per introdurti a questa rivista mensile completamente indipendente, scritta da e per gli operatori sanitari.



Uso razionale del tampone nasofaringeo antigenico rapido Covid-19

La proposta operativa dell'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) per la gestione del test antigenico e l'infografica di Farmacologico!

N.4 Tampone rapido e COVID-19



Vai agli articoli originali cliccando sui contenuti o scansando i codici QR con il tuo smartphone

Trombolisi per ischemia cerebrale. Nuove prove mettono in discussione questo trattamento oltre le 3 ore dall'esordio dei sintomi.

Publicato nel 2008, il trial randomizzato e controllato ECASS III, è l'unico studio che supporta il trattamento trombolitico oltre le 3 ore dall'esordio dei sintomi. Una debolezza di questo studio, fondamentale nel modificare i protocolli del trattamento dell'ictus ischemico, era lo sbilanciamento nei due gruppi randomizzati di due variabili con un valore prognostico negli esiti di efficacia: il punteggio NIHSS e l'anamnesi di pregresso stroke.

In particolare, il punteggio NIHSS, che quantifica la gravità dell'ictus, era inferiore (quindi l'ictus meno grave) nel gruppo trattato con alteplase (media 10.7, mediana 9) rispetto al gruppo trattato con placebo (media 11.6, mediana 10) ($p=0.03$).

Inoltre, un precedente stroke veniva riportato nel 7,7% dei pazienti trattati con alteplase e nel 14,1% dei pazienti nel braccio placebo.

A distanza di 12 anni, a maggio di quest'anno, è stata pubblicata sulla rivista BMJ Evidence-Based Medicine una rianalisi dei dati originali di ECASS III.

Gli autori, dopo aver aggiustato lo sbilanciamento di base, non sono riusciti a riscontrare benefici statisticamente significativi con la trombolisi somministrata 3-4,5 ore dopo l'inizio dell'ictus e hanno confermato un aumento significativo del danno.

Perché questo studio è importante? C'è chi potrebbe obiettare che la trombectomia meccanica intra-arteriosa sta sostituendo la fibrinolisi endovenosa. Ma questo vale quando il trombo è prossimale e non per i trombi più distali, difficilmente raggiungibili. Inoltre, i servizi di neuroradiologia interventistica sono pochi in rapporto al numero di Stroke Unit e c'è ancora una quota di pazienti che viene trattata nella finestra 3-4,5 ore.

Quali sono le implicazioni di questo studio? Secondo gli autori, qualsiasi decisione o interpretazione precedente basata sui risultati di ECASS III merita un riesame e la stima dell'efficacia per alteplase 3-4,5 ore dopo l'ictus deve essere rivalutata con accesso indipendente ai dati di sperimentazione originali da tutti gli studi che contribuiscono alla valutazione. Sino a quando non sarà effettuata una rivalutazione approfondita, i medici dovrebbero considerare che la probabilità dell'efficacia di alteplase oltre le 3 ore è molto bassa.

Come si potrebbero tradurre i nuovi dati nella comunicazione medico-paziente?

Forse in questo modo:

"L'ictus che ti ha colpito è causato da un coagulo nel cervello. C'è un farmaco usato per cercare di sciogliere i coaguli e i dati fino a ieri mostravano che il 7% delle persone a cui viene somministrato potrebbe migliorare entro 3 mesi. Tuttavia, esiste il rischio di un aumento del 9% di sanguinamento nel cervello e il 2% dei pazienti avrà sintomi di emorragia cerebrale. Non è un farmaco salvavita e circa l'8% delle persone muore per questo tipo di ictus indipendentemente dal trattamento.

Le linee guida esistenti dicono che questo farmaco può essere offerto a pazienti come te, nell'intervallo tra 3 e 4,5 ore dall'esordio dei sintomi. Tuttavia, una nuova analisi dei dati originali ha sollevato alcune preoccupazioni: il potenziale danno del farmaco (sanguinamento nel cervello) è stato confermato, mentre purtroppo non lo sono stati i potenziali benefici. Ciò significa che non siamo sicuri che questo farmaco darà benefici, mentre siamo ragionevolmente certi che ti metta a maggior rischio di sanguinamento".

Vi invitiamo a leggere il loro lavoro di rianalisi dello studio ECASS III.

La Redazione di Farmaco-logico!

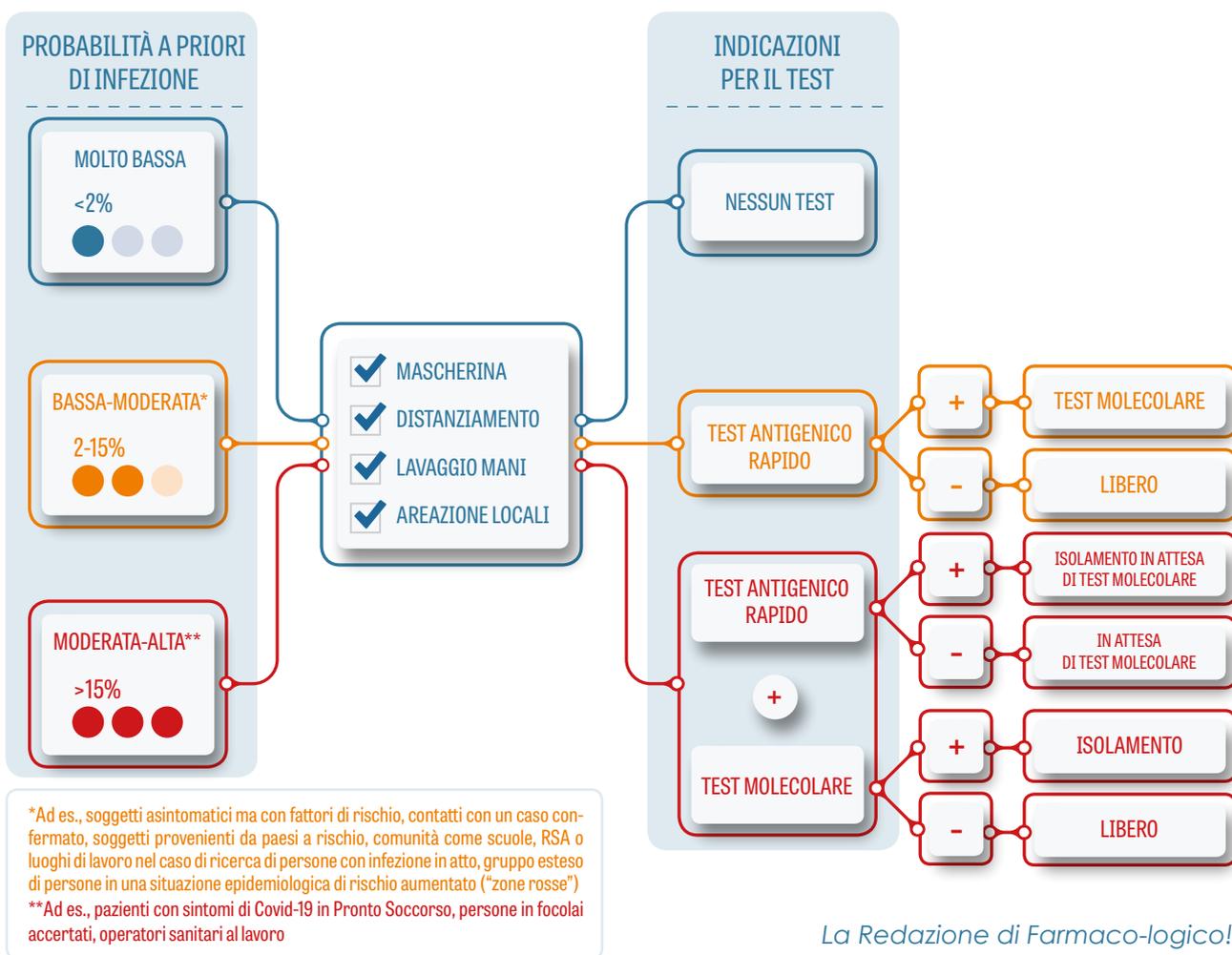
Alper BS, Foster G, Thabane L, Rae-Grant A, Malone-Moses M, Manheimer E. **Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischaemic stroke: trial reanalysis adjusted for baseline imbalances.** BMJ Evid Based Med 2020. <https://ebm.bmj.com/lookup/lookup?view=long&pmid=32430395>



Uso razionale del tampone nasofaringeo antigenico rapido Covid-19

Mentre si diffonde l'uso del test antigenico rapido, vale la pena ricordare che nessun test è perfetto. Una quota di soggetti malati può risultare negativa al test (falso negativo) oppure una quota di soggetti sani può risultare positiva (falso positivo), con le implicazioni che ne derivano. Un risultato falso positivo può etichettare erroneamente una persona come infetta, attivando una quarantena e un'attività di *contact tracing* non necessarie. Un risultato falso negativo ha la conseguenza di far sì che una persona infetta possa non essere isolata e infettare gli altri.

Ben venga a chiarire la materia, la proposta operativa recentemente pubblicata dall'Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) per la gestione del test antigenico, che enfatizza, oltre alle caratteristiche di accuratezza del test, il contesto in cui il test viene impiegato, ovvero la probabilità a priori di malattia. Invitiamo alla lettura del lavoro dell'AIE^[1] e di un articolo del BMJ^[2] che nell'infografica consente di calcolare come funziona il test nel vostro paziente.



[1] Test nasofaringeo "antigenico" rapido per il controllo della epidemia: considerazioni, possibili ambiti di applicazione e proposta operativa di gestione. Associazione Italiana di Epidemiologia, 28/10/2020.



[2] Interpreting a Covid-19 test result. BMJ 2020;369:m1808.



Le medicine per il mal di stomaco fanno sempre bene?

Se lo stomaco produce 2-3 litri di acido al giorno una ragione ci deve pur essere. In natura tutto ha un senso. L'ambiente acido serve infatti per assorbire vitamine e nutrienti da ciò che mangiamo e per evitare che i batteri presenti negli alimenti possano contaminare l'intestino scalzando i microrganismi buoni che lì vivono. Oggi sappiamo che annullare questa acidità troppo a lungo non va bene ed è quindi opportuno fare alcune riflessioni sui farmaci più utilizzati allo scopo: gli inibitori di pompa protonica, chiamati semplicemente PPI.

I PPI sono tanto efficaci nel migliorare i sintomi legati all'iperacidità gastrica, oltretutto ben tollerati, dall'essere diventati dei "salvastomaco" a tutto tondo, con un consumo enorme che va ben oltre le loro effettive indicazioni. Ma non è tutto oro ciò che luccica. Come per tutti i farmaci, accanto agli effetti positivi, nel tempo sono emersi anche i risvolti negativi dei trattamenti a lungo termine (mesi o anni). I PPI non sono quindi innocui come si pensava e i motivi di maggiore preoccupazione riguardano gli anziani. La loro assunzione protratta nel tempo riduce l'assorbimento di vitamina B12 e ferro, porta ad uno sconvolgimento dell'equilibrio batterico intestinale che espone al rischio di infezioni, alcune delle quali molto pericolose. Gli anziani, inoltre, spesso soffrono di più malattie e assumono numerosi farmaci che possono interagire negativamente con i PPI.

La comunità scientifica è concorde sul fatto che i medicinali contenenti omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, devono essere utilizzati solo quando necessario, alla dose più bassa possibile e per la durata più breve possibile. Se si sta assumendo qualcuno di questi farmaci da molto tempo, è venuto il momento di valutare, insieme al medico, di ridurre i dosaggi o di smettere del tutto di prenderli. Per smettere, le scelte possibili sono le seguenti:

1. Diminuire la dose del farmaco ogni settimana, fino a sospenderlo
2. Ogni due tre giorni, tra un'assunzione e l'altra del medicinale, distanziare i tempi, fino a smettere completamente
3. Sospendere il trattamento e prendere questi farmaci "al bisogno" (quando si ha mal di stomaco)

Consigli per far fronte al bruciore di stomaco

- Limita o evita gli alimenti che lo possono provocare: fritti, agrumi, pomodori, ciolla cruda, condimenti molto grassi o speziati, cioccolato, caffè, bevande gasate, alcolici
- Fai 4-5 piccoli pranzi giornalieri
- Pratica attività fisica in modo regolare e cerca di recuperare un peso accettabile se sei in sovrappeso
- Se occasionalmente hai bruciore può essere utile prendere un antiacido
- Fumare peggiora la situazione: prendi in considerazione di smettere
- Evita cinture o capi di abbigliamento troppo stretti
- Non sdraiarti, non piegare il busto e non fare sforzi eccessivi subito dopo aver mangiato
- Tieni alto lo schienale del letto

La Redazione di Farmaco-logico!

Vedi anche la Scheda di Altroconsumo/Slow Medicine
"Inibitori di Pompa per bruciori di stomaco"



IPP e strategie di marketing: dietro le quinte di farmaci divenuti blockbuster

I principi attivi in commercio sono esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, sostanzialmente sovrapponibili per efficacia e sicurezza.

Eppure, negli anni i medici hanno prescritto più spesso l'ultima novità, venduta a un prezzo maggiore rispetto alle versioni che man mano diventavano genericate. Gli Inibitori di Pompa Protonica offrono un interessante spunto "storico" per comprendere meglio l'influenza e la distorsione operata dalle aziende farmaceutiche.

Tra le strategie attuate c'è l'uso degli stereoisomeri (1). Ogni molecola è costituita da due metà speculari, ma solo una delle due è farmacologicamente attiva. Quando il brevetto sta per scadere all'azienda produttrice è permesso di brevettare come nuovo farmaco solo la metà attiva. Così è stato per l'omeprazolo che alle fine degli anni '90 è stato un campione di incassi. Quando nel 2001 il brevetto stava per scadere, e la versione generica era pronta a entrare nel mercato a un prezzo sensibilmente inferiore, l'azienda produttrice mise in commercio la metà farmacologicamente attiva, l'esomeprazolo. È difficile dimostrare che una cosa è migliore di se stessa, eppure così è stato fatto, confrontando anziché dosi analoghe dei due farmaci, 40 mg di esomeprazolo con 20 mg di omeprazolo (corrispondenti a 10 mg di sostanza farmacologicamente attiva). È come dire che l'effetto di 4 birre è maggiore di quello di una sola!

Un secondo espediente usato dalle aziende è stato quello di far sparire dal mercato le capsule di omeprazolo sostituendole con le compresse e ritirando dal mercato l'autorizzazione per le capsule, rendendo così impossibile la commercializzazione da parte delle aziende concorrenti, dei generici in capsule (2).

Un terzo espediente è stato quello di promuovere studi di "semina", noti per spingere i medici a prescrivere i nuovi farmaci molto più costosi, rispetto ai farmaci disponibili solitamente altrettanto efficaci. Ad uno studio simile in Germania hanno partecipato oltre un quarto dei medici di medicina generale che venivano compensati per ogni paziente che passava dall'omeprazolo all'esomeprazolo. La semina funziona e nel 2008 i profitti dell'azienda in Germania sono arrivati ad un miliardo di euro.

Un altro espediente usato in Danimarca è stato quello di offrire agli ospedali il farmaco al 2% del prezzo reale, così che alla dimissione questo diventa il farmaco di scelta.

Questa e altre strategie creative hanno sempre permesso al "nuovo" farmaco, che contiene lo stesso principio attivo ma molto più costoso, di avere la meglio sul vecchio. Uno spreco incredibile e un insulto al buonsenso.

La Redazione di Farmaco-logico!

Bibliografia

1. Gotzsche P. *Medicine letali e crimine organizzato. Come le grandi aziende farmaceutiche hanno corrotto il sistema sanitario.* Fioriti Editore 2015, capitolo 15.

2. Hawkes N. AstraZeneca must pay €52.5 m fine for anticompetitive tactics, rules European court. *BMJ* 2012;345:e8396

