

Profilo clinico e farmacoeconomico di esomeprazolo nelle patologie acido-correlate

Orietta Zaniolo ⁽¹⁾



ABSTRACT

Protonic pump inhibitors (PPIs) are the most prescribed drugs for acute and maintenance therapy of gastroesophageal reflux disease, H. pylori-eradication (in association with antibacterial therapy), for ulcers prevention and cure and, recently, for prevention of NSAIDs-induced gastropathy.

The high prevalence of these acid-related disorders induces a large consumption of PPIs; actually, they are the first drug class in terms of National Health Service pharmaceutical expenditure. This widespread and gradually increasing use enforces the need of a rational assessment of their impact on health care resources.

This paper provides an updated profile of esomeprazole, the first PPI developed as a pure isomer, which property involves an advantageous metabolism, resulting in enhanced delivery to the proton pump compared with racemic omeprazole.

Several studies showed that the success rate for healing reflux esophagitis is greater for esomeprazole than for omeprazole and some other PPIs. According to an Italian pharmacoeconomic model, esomeprazole therapy for erosive esophagitis is associated with higher benefits and lower costs as compared to omeprazole and pantoprazole.

For long-term management of non-erosive gastroesophageal reflux disease, on-demand approach with esomeprazole shows clinical outcomes similar to daily treatment regimens, with substantial cost-saving.

Furthermore, esomeprazole is the only PPI approved for 1-week triple therapy for both the eradication and the healing of H. pylori-associated duodenal ulcer, while the other PPIs registered the indication for H. pylori-eradication and, separately, a dosing scheme for ulcer healing (independently from etiology).

Keywords: proton pump inhibitors, esomeprazole, acid-related diseases, cost of therapy
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(3): 155-170

INTRODUZIONE

La gestione clinica delle patologie acido-correlate, che comprendono principalmente l'ulcera peptica, la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), la conseguente esofagite erosiva (sintomatica e/o con lesioni) e la gastropatia da FANS, data la loro elevata diffusione fra la popolazione adulta, comporta il consumo di rilevanti risorse sanitarie (visite mediche, procedure diagnostiche, ospedalizzazioni) e l'impiego di farmaci, le cui conseguenze devono perciò essere attentamente valutate non solo dal punto di vista clinico, ma anche da quello economico.

L'epidemiologia della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è notoriamente un tema di difficile valutazione a causa del fatto che solo una piccola percentuale di pazienti colpiti da questa patologia si rivolge al medico, mentre la porzione preponderante è costituita da coloro che non ricorrono a cure particolari, in quanto hanno disturbi di lieve entità con cui hanno imparato a convivere oppure ricorrono

all'autoprescrizione [1]. Nei paesi industrializzati comunque è attestata una percentuale piuttosto alta di popolazione adulta che soffre di pirosi o rigurgito: ad esempio secondo uno studio americano [2] il 20% della popolazione presenta almeno un episodio di pirosi e/o reflusso alla settimana e oltre il 40% una volta al mese; nel Regno Unito si stima che circa il 40% della popolazione adulta soffra di dispepsia, di cui più del 25% correlata a reflusso gastroesofageo [3]. In Italia, il progetto GERD, che ha coinvolto 2800 medici di medicina generale fino al 1998, ha stimato in circa 1,5-2 milioni i pazienti che ricorrono al medico lamentando pirosi, rigurgito o entrambi [4]. Pur essendo il decorso della MRGE sostanzialmente benigno, essa tende a cronicizzare o a recidivare in un alto numero di pazienti, compromettendone la qualità di vita ed eventualmente evolvendo in esofagite o altre complicanze gravi.

Per quanto riguarda la prevalenza e l'incidenza della malattia ulcerosa peptica, negli ultimi anni si sta assistendo ad una riduzione

⁽¹⁾Centro di ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl

della percentuale di popolazione colpita da ulcera gastrica o duodenale [5-7]. Questa tendenza si manifesta soprattutto nelle forme non complicate della malattia peptica, mentre per le forme complicate il decremento è meno rilevante e ciò può essere correlato con il consumo di farmaci gastrolesivi (ad esempio i farmaci antinfiammatori non steroidei - FANS), soprattutto nelle fasce di età più avanzata e a seguito di autoprescrizione.

L'agente patogeno maggiormente responsabile dei casi di ulcera duodenale (90-95%) e di ulcera gastrica (75-85%) è l'*Helicobacter pylori*; secondo numerosi trial e metanalisi, l'eradicazione dell'infezione contrasta l'insorgenza di recidive, contribuendo alla riduzione dei tassi di incidenza della malattia [8,9]. Solitamente la ricorrenza di recidive dopo l'eradicazione del batterio è da mettere in relazione con l'utilizzo di FANS [10].

Nei paesi industrializzati la prevalenza di ulcera peptica nel corso della vita è di circa il 5-10% e può arrivare fino al 20% in soggetti con infezione da *H. pylori* [11]. L'ulcera duodenale, da 4 a 10 volte più frequente dell'ulcera gastrica, colpisce maggiormente gli uomini rispetto alle donne, con un rapporto di 3:1.

Il limite maggiore dei FANS, ampiamente utilizzati con successo come antinfiammatori, analgesici e antipiretici, consiste nella loro tossicità gastrointestinale, che può assumere varie forme: secondo un recente studio americano, circa il 15-30% dei pazienti che assumevano regolarmente FANS ha fatto riscontrare ulcere gastrointestinali tramite endoscopia, mentre circa il 60% ha riportato sintomi di disturbi gastrointestinali quali la dispepsia; nello stesso studio, l'incidenza annuale di emorragie del tratto gastrointestinale superiore è risultata pari all'1-1,5% [12].

La probabilità di comparsa di danni gastrointestinali a seguito di assunzione di FANS aumenta nella popolazione più anziana: un'analisi epidemiologica riferita al Friuli Venezia Giulia ha dimostrato, ad esempio, che in pazienti trattati con FANS il rischio di emorragia gastrointestinale raddoppia nella fascia di età tra 75 e 89 anni, rispetto ai pazienti di età compresa tra i 60 e i 74 anni [13].

Sulla base delle analisi epidemiologiche, sono stati individuati alcuni fattori di rischio per la gastropatia da FANS: i principali si riportano in Tabella I.

I farmaci maggiormente prescritti per il trattamento delle patologie acido-correlate sono gli inibitori della pompa protonica (IPP). Omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo sono gli IPP disponibili sul mercato italiano; le prime quattro molecole sono di natura racemica mentre esomeprazolo è il primo inibitore di pompa sviluppato come isomero puro; si tratta dell'isomero levogiro di omeprazolo, dal quale differisce per una maggiore biodisponibilità. Obiettivo di questo lavoro è indagare i vantaggi che tale caratteristica farmacologica intrinseca può conferire a esomeprazolo e in che modo tali vantaggi influenzino gli esiti clinici e farmacoeconomici del farmaco rispetto ai competitors.

COSTO DI MALATTIA

Il costo di gestione delle malattie acido-correlate comprende principalmente i costi legati alla diagnosi, all'assistenza medica, al trattamento farmacologico e al ricovero ospedaliero. Queste voci di costo non sono indipendenti fra di loro ma esercitano una notevole influenza reciproca: ad esempio, alcuni studi [15] hanno dimostrato che l'impiego di una terapia farmacologica efficace può ridurre al minimo le spese sanitarie di origine diversa (es. ricorso a cure ospedaliere); allo stesso modo la tollerabilità di un farmaco può influenzare il numero di visite mediche richieste dal paziente e il consumo di risorse associate alla gestione degli effetti collaterali.

A seconda del percorso diagnostico-terapeutico intrapreso e del risultato di tali meccanismi può variare l'impatto economico globale della patologia e soprattutto quello di altri costi, ancora troppo spesso trascurati nelle analisi economiche, rappresentati dai costi indiretti e dai costi intangibili.

La perdita di ore di lavoro, così come l'impatto negativo della patologia sulla qualità di vita, possono infatti essere evitati, o almeno ridotti, grazie all'impiego di un appropriato trattamento.

Gli inibitori di pompa protonica sono dispensati in regime di rimborsabilità limitatamente ai pazienti identificati dalle note AIFA 1 e 48 [8,16]:

Principali fattori di rischio per gastropatia da FANS
1. Età avanzata
2. Elevato dosaggio del FANS utilizzato
3. Impiego di più FANS contemporaneamente
4. Concomitante terapia con cortisonici
5. Concomitante terapia con anticoagulanti
6. Anamnesi positiva per ulcera peptica, disturbi dispeptici, impiego di farmaci gastroenterologici
7. Anamnesi positiva per precedenti effetti collaterali da FANS
8. Concomitante presenza di altre malattie gravi
Fattori di rischio possibili
1. Fumo di sigaretta
2. Consumo di alcolici
3. Infezione da <i>Helicobacter pylori</i>

Tabella I

Fattori di rischio per il danno gastroduodenale da FANS (modificata da [14])

- in trattamento cronico con FANS non selettivi (non COXIB) o in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico in pazienti a rischio (pregresse emorragie digestive, ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, concomitante uso di anticoagulanti o cortisonici, soggetti anziani);
- con primo episodio di ulcera duodenale o gastrica, positiva o negativa per *Helicobacter pylori* o con primo episodio di malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) (durata del trattamento 4 settimane);
- affetti da sindrome di Zollinger-Ellison, ulcera duodenale o gastrica negativa per *Helicobacter pylori* recidivante o MRGE recidivante (durata di trattamento prolungata).

Gli IPP rappresentano i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento delle patologie acido-correlate e costituiscono più dell'80% delle prescrizioni per l'intera categoria dei gastroprotettori. Il trattamento delle conseguenze del reflusso gastroesofageo rappresenta la più frequente motivazione della prescrizione di questi farmaci, seguita dalla diagnosi di ulcera peptica, di emorragia gastrointestinale e di disturbi dispeptici non ulcerosi; tra le altre cause di prescrizione emerge la gastroprotezione in pazienti con patologie infiammatorie croniche, dell'apparato osteoarticolare o di altri apparati [17].

Nel 2005 la spesa farmaceutica nazionale a carico dell'SSN è stata di 13.409 milioni di euro. I farmaci per l'apparato gastrointestinale rappresentano in Italia il secondo gruppo (dopo quelli per il sistema cardiovascolare) come spesa farmaceutica pubblica (13,9% del totale) e come unità prescritte (11% dei farmaci SSN). Gli IPP sono responsabili di circa il 56% (1050 milioni di euro) di tale spesa (1.870 milioni) e rappresentano la prima categoria terapeutica come spesa pubblica (Tabella II) [18].

Nelle analisi di farmacoutilizzazione, la spesa è un indicatore del consumo farmaceutico molto importante qualora si desideri confrontarla con altre componenti del costo di malattia o con il consumo di risorse legato ad

Sottogruppo farmaceutico	Spesa (milioni di euro)
Inibitori di pompa	1.053
Statine	986
Calcio antagonisti (diidro)	586
ACE inibitori	584
Angio II antagonisti+diuretici	477
Angiotensina II antagonisti	475
ACE inibitori+diuretico	461
Antidepressivi-SSRI	377

Tabella II

Primi 8 sottogruppi clinici a maggior spesa nel 2005

altre patologie; tuttavia, essendo essa fortemente legata al prezzo di un farmaco, occorre affiancare a questo criterio una misura più diretta del consumo di un farmaco o, quantomeno, della sua vendita: tale parametro viene solitamente espresso in DDD (Defined Daily Dose)/1000 abitanti. Rispetto al 2004, il numero giornaliero di DDD di inibitori di pompa protonica consumato è aumentato dell'8,8%; i principi attivi di questo sottogruppo (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo) rappresentano le prime cinque molecole in ordine di consumo di farmaci gastrointestinali; le quote detenute dai vari farmaci per il 2005 e le variazioni rispetto al 2004 sono riportate in Tabella III.

Il costo medio di una giornata di terapia con questi farmaci ha subito una notevole diminuzione nel corso del 2002, per stabilizzarsi durante il biennio 2003-2004; nel 2005, rispetto al 2004, si è osservata una riduzione media del prezzo degli IPP del 5,3%.

Poiché gli inibitori di pompa sono fra i farmaci che maggiormente hanno contribuito allo sfondamento del tetto programmato di spesa farmaceutica evidenziato per i primi mesi del 2006 (+9,9% rispetto agli stessi mesi del 2005), il loro prezzo è stato ulteriormente ridotto a partire dal 15 luglio 2006 per l'entrata in vigore delle riduzioni di prezzo, temporanee e selettive, previste dall'AIFA per il ripiano di tale sconfinamento (sconto del 10% su esomeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, sconto dello 0,3% su omeprazolo) [19].

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 2005/2004	DDD/1.000 ab die	%*	Δ % 2005/2004
App. gastrointestinale	32,3			92,9		
Omeprazolo	6,6	20,5	-3,0	9,7	10,5	-1,9
Esomeprazolo	4,6	14,4	14,9	7,1	7,7	21,5
Pantoprazolo	2,6	8,2	10,8	4,1	4,5	18,9
Lansoprazolo	2,6	8,1	-5,5	4,3	4,6	5,2
Rabeprazolo	1,7	5,1	5,5	2,9	3,1	11,5
Totale	18,1	56,3		28,1	30,4	

Tabella III

Utilizzo degli IPP nel 2005: spesa, DDD consumate e variazioni rispetto al 2004 (modificata da [18])

* Percentuale relativa alla spesa farmaceutica (o al consumo) totale per farmaci per l'apparato gastrointestinale e del metabolismo

Diagnosi principale	Numero ricoveri 2003	Degenza media
Ulcera gastrica acuta con emorragia	5.675	9,4
Ulcera gastrica acuta con perforazione	902	12,16
Ulcera gastrica acuta con emorragia e perforazione	262	11,67
Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia	779	9,58
Ulcera gastrica cronica o non specificata con perforazione	203	12,75
Ulcera gastrica cronica o non specificata con emorragia e perforazione	48	13
Ulcera duodenale acuta con emorragia	7.938	8,89
Ulcera duodenale acuta con perforazione	1.170	12,43
Ulcera duodenale acuta con emorragia e perforazione	353	13,33
Ulcera duodenale cronica o non specificata con emorragia	1.062	9,09
Ulcera duodenale cronica o non specificata con perforazione	229	13,99
Ulcera duodenale cronica o non specificata con emorragia e perforazione	104	12,14
Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia	353	9,28
Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con perforazione	111	11,92
Ulcera peptica a localizzazione non specificata acuta con emorragia e perforazione	85	10
Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia	95	9,63
Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con perforazione	47	10,37
Ulcera peptica a localizzazione non specificata cronica o non specificata con emorragia e perforazione	17	11,12
Ulcera gastrodigiunale acuta con emorragia	939	9,47
Ulcera gastrodigiunale acuta con perforazione	146	13,17
Ulcera gastrodigiunale acuta con emorragia e perforazione	61	12,15
Ulcera gastrodigiunale cronica o non specificata con emorragia	127	9,94
Ulcera gastrodigiunale cronica o non specificata con perforazione	38	14,53
Ulcera gastrodigiunale cronica o non specificata con emorragia e perforazione	30	16
Totale ricoveri	20.774	-

Tabella IV

Ricoveri avvenuti nel 2003 in Italia per complicanze gastrointestinali suddivisi per diagnosi principale [20]

Fra gli altri farmaci impiegati nel trattamento delle patologie acido-correlate, gli H₂-antagonisti e il misoprostol rappresentano una parte esigua e decrescente nel tempo delle prescrizioni.

In patologie come l'ulcera duodenale o la malattia da reflusso gastroesofageo l'utilizzo di terapie efficaci è in grado di ridurre la probabilità di comparsa di recidive o di complicanze e di progressione della patologia; tuttavia le spese ospedaliere legate al trattamento di complicanze a carico del tratto gastrointestinale, soprattutto sanguinamento e perforazione, sono ancora molto elevate.

In Italia nel 2003 il tasso annuale di ricoveri dovuti a complicazioni del tratto gastrointestinale superiore associate a ulcera gastrica, ulcera duodenale, ulcera peptica non

localizzata e ulcera gastrodigiunale (diagnosi principale) era pari a circa 36 casi ogni 100.000 abitanti. La suddivisione dei ricoveri in base alla diagnosi principale è rappresentata in Tabella IV.

Come si evince dalla Tabella IV, l'ulcera duodenale costituisce la causa più comune di ricovero.

La spesa che il Sistema Sanitario Nazionale sostiene mediante il pagamento delle tariffe DRG a ospedali e istituti convenzionati è altamente variabile in funzione del tipo di complicazione, della durata della degenza (in caso essa superi il valore soglia) e del tariffario specifico approvato da ogni regione; mediamente il costo per il SSN varia fra i 1.800 (ulcera peptica non complicata) e i 5.000 euro (intervento per controllo di emorragia e sutura di ulcera), supe-

rando anche i 10.000 euro in caso di comparsa di complicanze [21].

Parte di questi costi è attribuibile all'uso assiduo di farmaci anti infiammatori non steroidei: circa il 12-30% delle ulcere gastriche e il 2-12% di quelle duodenali è associato a terapia con FANS.

La stima complessiva del costo delle patologie acido-correlate, così come dell'esatta percentuale di tale costo attribuibile all'uso di FANS, è però resa complicata da dati epidemiologici disomogenei che sottostimano la reale prevalenza delle patologie e dal fatto che oltre alle spese dirette esistono una serie di costi indiretti e intangibili, spesso trascurati dalle analisi economiche. Ad esempio, oltre alla perdita di giorni di lavoro, la sintomatologia legata alle patologie acido-correlate può indurre una riduzione della capacità produttiva e provocare disturbi del sonno di assai difficile monetizzazione, ma di notevole impatto sulle attività quotidiane del paziente. Numerosi trial hanno infatti riportato per pazienti affetti da ulcera duodenale, da MRGE e da gastropatia da FANS punteggi di qualità di vita inferiori a soggetti senza tali disturbi [22-24]. Il costo intangibile che ne deriva è particolarmente consistente per i pazienti affetti da patologie croniche, come ad esempio l'osteoartrite, per i quali la terapia a lungo termine con FANS è indispensabile per alleviare il dolore o l'infiammazione e per mantenere l'attività funzionale.

PROFILO FARMACOLOGICO CLINICO DI ESOMEPRAZOLO

Esomeprazolo per via orale è indicato nel trattamento acuto e di mantenimento della malattia da reflusso gastroesofageo, per la prevenzione e la guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* (in associazione ad antibatterici) e, da circa un anno, per il trattamento o la prevenzione di ulcere gastriche in pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori non steroidei.

Esomeprazolo, S-isomero di omeprazolo, viene rapidamente assorbito a livello intestinale con picchi plasmatici riscontrabili circa 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale del farmaco è pari al 64% e al 50% dopo singola somministrazione rispettivamente di 40 mg e di 20 mg e arriva all'89% e al 68% dopo somministrazioni ripetute.

Il metabolismo avviene a livello epatico attraverso il citocromo P450. Come per gli altri IPP, il metabolismo dell'omeprazolo è mediato dalle isoforme CYP-3A4 e CYP-2C19 che producono tre metaboliti inattivi: omeprazolo sulfone, 5-idrossi-omeprazolo e 5-O-demetil-omeprazolo. Alcuni studi hanno permesso di

evidenziare una stereoselettività significativa nel metabolismo dei due isomeri: l'R-isomero è quasi esclusivamente metabolizzato dal citocromo CYP-2C19 e si trasforma per il 94% nel metabolita 5-idrossi-omeprazolo e per il 4% nel metabolita 5-O-demetil-omeprazolo, mentre solo il 2% del metabolismo avviene attraverso il CYP-3A4; l'S-isomero (esomeprazolo) è invece metabolizzato principalmente (73%) attraverso l'isoforma CYP-2C19 (il 46% nel metabolita 5-O-demetil-omeprazolo e il 27% nel metabolita 5-idrossi-omeprazolo), e per il 27% via CYP-3A4 nel metabolita omeprazolo sulfone. Probabilmente a causa di un'azione inibente svolta da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato nei confronti dell'enzima CYP2C19 si verifica una diminuzione della clearance sistemica; questo fenomeno implica il mantenimento di livelli plasmatici superiori.

Circa l'80% del farmaco assunto viene escreto nelle urine in forma di metaboliti, il rimanente si ritrova nelle feci; meno dell'1% del farmaco viene escreto immutato con le urine [25, 26].

Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg il pH gastrico in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo è mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e di 17 ore su 24. L'effetto sul pH è considerato un buon proxy dell'efficacia clinica, in quanto esiste una chiara correlazione tra pH intragastrico, pH intraesofageo e guarigione delle lesioni gastroduodenali ed esofagee: la percentuale di pazienti che guariscono dall'esofagite è direttamente correlata al tempo durante il quale il pH intragastrico viene mantenuto > 4 nelle 24 ore [27].

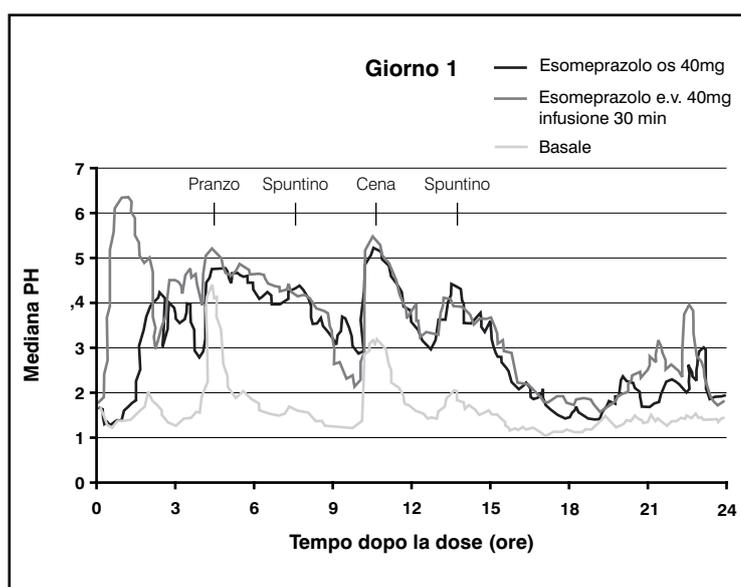


Figura 1
Confronto tra il profilo del pH nelle 24 ore determinato da esomeprazolo in infusione endovenosa vs. somministrazione orale
n=38

La somministrazione endovenosa determina un controllo della secrezione acida gastrica nelle 24 ore equivalente a quello indotto dalla somministrazione orale, ma con maggiore velocità di raggiungimento del picco plasmatico e conseguente innalzamento del pH in tempi più brevi (Figura 1) [28].

Le due modalità di somministrazione parenterale studiate, per infusione lenta o per bolo, determinano inoltre un analogo controllo della secrezione acida gastrica [28]. Dal punto di vista clinico, tollerabilità e tassi di cicatrizzazione delle lesioni esofagee sono risultati sovrapponibili a quelli determinati dalla somministrazione orale [28,29].

COLLOCAZIONE TERAPEUTICA DI ESOMEPRAZOLO

Malattia ulcerosa duodenale associata a Helicobacter pylori

L'infezione da *H. pylori* è connessa con più del 90% delle ulcere duodenali e con circa il 70% delle ulcere gastriche [30,31].

Un breve ciclo di terapia con inibitori di pompa protonica associati ad antibiotici è il trattamento di scelta per l'eradicazione di questo batterio (circa il 90% di successi); dopo la triplice terapia, nella pratica clinica si è consolidata la consuetudine a prescrivere una terapia con IPP (2-4 settimane) per la cicatrizzazione dell'erosione mucosa.

Tulassay e colleghi, in uno studio condotto su 446 pazienti con ulcera duodenale attiva associata a *H. pylori* randomizzati a ricevere esomeprazolo o omeprazolo alla dose di 20 mg bid per una settimana (entrambi associati con amoxicillina e claritromicina), e poi 20 mg od per le tre settimane successive nel solo gruppo omeprazolo, hanno mostrato una percentuale di guarigione dell'ulcera a 4 settimane del 91% con esomeprazolo vs. 92% nell'altro gruppo. I valori corrispondenti per l'eradicazione del batterio eziologico sono stati del 86% e 88%; nessuna di queste differenze è risultata statisticamente significativa [32]. Esomeprazolo, in associazione con antibatterici, è dunque utilizzabile per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* e per la guarigione dell'ulcera duodenale

ad esso associata con una posologia di 20 mg bid per 7 giorni.

Tali indicazioni, approvate in scheda tecnica, sono differenti da quelle degli altri IPP, che riportano uno schema posologico per l'eradicazione (triplice terapia bid per 7 giorni) e, separatamente, la posologia per la guarigione delle ulcere, gastriche o duodenali, indipendentemente dall'associazione o meno con il batterio (generalmente 2-4 settimane).

È da segnalare che attualmente il beneficio ottenibile dalla prosecuzione della terapia antisecretiva con IPP o H2-antagonisti dopo eradicazione di *H. pylori* è dubbio, in quanto, come dimostrato da recenti studi e sostenuto da alcune linee guida [33-38], il tasso di guarigione della lesione ulcerosa, soprattutto in caso di ulcere non complicate, non è influenzato da tale prolungamento.

Nello studio di Veldhuyzen van Zanten e colleghi [39], 448 pazienti con ulcera duodenale *H. pylori*-positiva non attiva hanno ricevuto esomeprazolo o omeprazolo alla dose di 20 mg bid (in associazione con amoxicillina e claritromicina) per una sola settimana; il tasso di eradicazione dell'*H. pylori* è risultato dell'89,7% per esomeprazolo e dell'87,8% per omeprazolo (p= non significativa).

Sulla base dell'equiefficacia dei due farmaci evidenziata da questi studi, Lucioni e colleghi hanno condotto un'analisi di minimizzazione dei costi al fine di valutare il risparmio ottenibile dal SSN grazie alla minore durata del trattamento indicata per esomeprazolo rispetto al racemo [40].

Questo genere di tecnica farmacoeconomica è utilizzata in casi, come il presente, in cui i trattamenti studiati hanno efficacia direttamente confrontabile e sovrapponibile e gli outcome clinici possono quindi essere trascurati, mentre viene direttamente messo a confronto il costo delle varie opzioni.

In Tabella V riportiamo il costo di terapia calcolato da Lucioni e colleghi sulla base dello schema terapeutico studiato da Tulassay et al., che prevede il passaggio a somministrazione unica di omeprazolo 20 mg per le tre settimane successive alla prima (in cui il farmaco è somministrato 20 mg bid come esomeprazolo) e la somministrazione di amoxicillina e claritromi-

Trattamento	Confezione (IPP)	Costo confezione (euro)	Costo IPP 1 ^a settimana (euro)	Costo IPP successive 3 settimane (euro)	Costo antibiotici (euro)	Totale costo farmaceutico/paziente (euro)	Risparmio SSN
Triplice terapia con omeprazolo	14 cps 20 mg	33,10	33,10	49,65	53,24	135,99	-
Triplice terapia con esomeprazolo	14 cpr 20 mg	24,38	24,38	-	53,24	77,62	42,9%

Tabella V

Analisi di minimizzazione dei costi: principali risultati (modificata da [40])

NS: non significativo; bid: 2 volte/die

	Schema posologico e costo/ciclo terapeutico				
	Omeprazolo	Lansoprazolo generico	Pantoprazolo	Rabeprazolo	Esomeprazolo
Eradicazione	20 mg bid per 7 gg 25,14	30 mg bid per 7 gg 11,23	40 mg bid per 7 gg 22,46	20 mg bid per 7 gg 19,39	20 mg bid per 7 gg 19,39
Eradicazione + guarigione ulcera duodenale associata <i>H. pylori</i>	*	*	*	*	20 mg bid per 7 gg 19,39
Guarigione ulcera duodenale	20 mg od per 2-4 settimane 25,14-50,28	30 mg od per 2-4 settimane 11,23-22,46	40 mg od per 2-4 settimane 22,46-44,92	20 mg od per 4-8 settimane 77,54-155,09	**
Guarigione ulcera gastrica	20 mg od per 4-8 settimane 50,28-100,56	30 mg od per 4-8 settimane 22,46-44,92	40 mg od per 4-8 settimane 44,92-89,84	20 mg od per 4-8 settimane 77,54-155,09	**

Tabella VI

Costo farmaceutico/ciclo di trattamento per eradicazione di *H.pylori* dell'ulcera associata a *H. pylori* e guarigione ulcera gastrica e duodenale

* Non possiede l'indicazione "eradicazione di *H.pylori* e guarigione dell'ulcera duodenale a esso associato"

**Non possiede le indicazioni per le ulcere duodenali *H.pylori*-negative e per le ulcere gastriche non indotte da FANS

cina, rispettivamente alla dose di 1 g e 500 mg 2 volte die, per 7 giorni.

Attualizzando il costo farmaceutico calcolato da Lucioni e colleghi in base al prontuario farmaceutico del 2006 e alle temporanee riduzioni di prezzo applicate dall'AIFA per il ripiano dello sfioramento del tetto di spesa programmato (0,6% su tutti i farmaci rimborsati dall'SSN salvo particolari eccezioni e sconti selettivi per i farmaci maggiormente responsabili di tale sfioramento [19]), il costo farmaceutico medio per paziente risulta di 107,30 euro con omeprazolo e di 63,84 euro con esomeprazolo.

Da questi dati emerge che l'adozione di una triplice terapia a base di esomeprazolo, a fronte di outcome di efficacia sovrapponibili, induce un risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale superiore al 40%, rispetto alla somministrazione di omeprazolo per 4 settimane. Tale risparmio si riduce qualora il trattamento sia limitato all'eradicazione di *H. pylori*; l'utilizzo per 7 giorni di questi farmaci in triplice terapia comporta una differenza di costo/paziente dell'8,26% a favore di esomeprazolo.

Naturalmente il risparmio sul costo farmaceutico rappresenta solo un aspetto del vantaggio economico legato alla riduzione della durata del trattamento; assumendo la prospettiva del paziente, infatti, un ciclo terapeutico di breve durata produce un minor impatto sulla qualità di vita e soprattutto può avere un'influenza positiva sulla compliance, da cui indirettamente dipende l'efficacia terapeutica.

Riportiamo in Tabella VI i costi relativi agli schemi posologici indicati in scheda tecnica per l'eradicazione e per la guarigione dell'ulcera duodenale e gastrica degli IPP disponibili in Italia.

Il costo riportato in Tabella corrisponde esclusivamente al costo farmaceutico degli IPP

ai dosaggi confrontati (calcolato applicando ai prezzi riportati dal prontuario farmaceutico 2006 lo sconto temporaneo obbligatorio entrato in vigore a partire dal 15 luglio 2006 [19] e, pertanto, non comprende il costo della concomitante terapia antibiotica (uguale nelle varie strategie confrontate) e le altre spese direttamente o indirettamente legate alla terapia.

Malattia da reflusso gastroesofageo

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una sindrome clinica costituita da un complesso di sintomi (bruciore retrosternale, rigurgito acido, disfagia, odinofagia) di cui il fattore patogenetico è il reflusso gastroesofageo. Lesioni erosive a carico della mucosa dell'esofago possono essere associate al pattern sintomatologico, tuttavia il danno anatomico non è sempre presente e dai dati della letteratura si rileva che l'esofagite erosiva accertata endoscopicamente si riscontra in una quota largamente variabile (1,1-65%) dei pazienti sintomatici [41].

Esomeprazolo è indicato per il controllo dei sintomi legati alla malattia da reflusso gastroesofageo e per il trattamento dell'esofagite erosiva, sia in acuto sia per la prevenzione delle recidive.

Il trattamento dell'esofagite prevede l'assunzione di 40 mg/die in somministrazione unica per 4 settimane (prolungata a 8 settimane in caso di mancata cicatrizzazione o persistenza dei sintomi); la terapia di mantenimento si avvale invece della somministrazione a lungo termine di 20 mg, una volta al giorno.

Trattamento acuto

Il miglior controllo del pH, inteso come mantenimento del suo valore superiore a 4,

indotto da esomeprazolo rispetto ad altri IPP, dovrebbe corrispondere a un beneficio maggiore in termini di percentuale di guarigioni dell'esofagite erosiva e di rapidità di effetto. Ciò è stato confermato, endoscopicamente o mediante valutazione dei sintomi, da alcuni studi, di cui riportiamo in Tabella VII i principali risultati.

Per quanto riguarda invece il controllo sintomatologico, un recente studio internazionale ha confrontato due diverse strategie terapeutiche in pazienti con persistente bruciore retrosternale già in trattamento con lansoprazolo 30 mg/die. Trattando per 8 settimane i pazienti, suddivisi in due gruppi, o con esomeprazolo 40 mg una volta al giorno oppure con lansoprazolo 30 mg due volte al giorno, si sono ottenuti risultati simili sia per quanto riguarda i giorni liberi da pirosi (54,4% vs 57,5%), sia per altri sintomi come il regurgito acido (76,8% vs. 72,9%) e il dolore epigastrico (67,4% vs. 61,1%). Tale studio conferma pertanto la possibilità di mantenere uno schema posologico con un'unica somministrazione giornaliera passando a esomeprazolo, anziché raddoppiare le dosi dell'IPP già utilizzato in precedenza [48].

Come già accennato, nei casi in cui il trattamento orale non sia appropriato l'esofagite da reflusso può essere trattata mediante l'impiego di inibitori di pompa protonica in formulazione endovenosa senza influenzare il tasso di cicatrizzazione [29].

Attualmente la scarsità delle risorse sanitarie disponibili e l'esigenza sempre più forte di compiere scelte razionali al fine di perseguire il maggior beneficio possibile al minor costo ha indotto quasi tutti i sistemi sanitari nazionali a raccomandare l'utilizzo dei farmaci con il più basso rapporto costo/efficacia. I farmaci per il trattamento delle patologie acido-correlate, costituendo da soli una vasta porzione della spesa farmaceutica, non rappresentano certo un'eccezione.

Al fine di individuare, seppure in maniera approssimativa, il costo farmaceutico sostenuto dal Sistema Sanitario per ogni paziente con esofagite erosiva trattato e guarito, riportiamo in Tabella VII accanto ai dati di efficacia derivanti dagli studi revisionati, il costo per ciclo terapeutico e il rapporto di costo/efficacia di ognuno degli schemi posologici confrontati nei vari studi. Anche in questo caso, tale costo è stato calcolato applicando ai prezzi riportati nel prontuario farmaceutico 2006 lo sconto temporaneo obbligatorio attuato a partire dal 15 luglio di quest'anno [19] sui farmaci maggiormente responsabili dello sfioramento del tetto di spesa. È opportuno sottolineare che i dati di costo/efficacia riportati in Tabella VII derivano semplicemente dal costo farmaceutico grezzo; per realizzare un'accurata analisi farmacoeconomica sarebbe necessario tenere in considerazione tutte le variabili pertinenti, come

Studio	Terapie confrontate	% guarigione	Costo/ciclo terapeutico (euro)	Costo/paziente guarito (euro)
Kahrilas, 2000 [42]	Esomeprazolo 40 mg	94,1 – a 8 settimane	100,6	106,9
	Omeprazolo 20 mg	86,9 – a 8 settimane	100,6	115,7
Edwards, 2001 [43]	Esomeprazolo 40 mg	74,2 – a 4 settimane	50,3	67,8
	Omeprazolo 20 mg	65,1 – a 4 settimane	50,3	77,2
	Lansoprazolo 30 mg	66,4 – a 4 settimane	22,5	33,8
	Pantoprazolo 40 mg	64,4 – a 4 settimane	44,9	69,8
	Rabeprazolo 20 mg	65,1 – a 4 settimane	38,8	59,6
Richter, 2001 [44]	Esomeprazolo 40 mg	81,7 – a 4 settimane	50,3	61,6
	Omeprazolo 20 mg	68,7 – a 4 settimane	50,3	73,2
Castell, 2002 [45]	Esomeprazolo 40 mg	92,6 – a 8 settimane	100,6	108,6
	Lansoprazolo 30 mg	88,8 – a 8 settimane	44,9	50,6
Labenz, 2005 [46]	Esomeprazolo 40 mg	81% – a 4 settimane	50,3	62,1
	Pantoprazolo 40 mg	75% – a 4 settimane	44,9	59,9
Fennerty, 2005 [47]	Esomeprazolo 40 mg	72% – a 4 settimane	50,3	69,9
	Lansoprazolo 30 mg	64% – a 4 settimane	22,5	35,2

Tabella VII

Outcome di efficacia dei principali inibitori di pompa protonica nel trattamento dell'esofagite da reflusso e relativi costi di terapia

Strategia	Costo medio per paziente (euro)	Costo incrementale per paziente vs omeprazolo (euro)	Efficacia a 8 settimane (probabilità di guarigione)	Efficacia incrementale vs omeprazolo
Omeprazolo	169,43	-	0,822	-
Esomeprazolo	164,89	-4,54	0,886	0,064
Lansoprazolo	161,07	-8,36	0,834	0,012
Pantoprazolo	166,27	-3,16	0,810	-0,012
Rabeprazolo	153,56	-15,87	0,807	-0,015

Tabella VIII

Confronto della costo/efficacia degli IPP disponibili in commercio nel trattamento dell'esofagite da reflusso (modificata da [49])

ad esempio le altre voci di costo relative alla gestione della patologia e del suo trattamento e il costo dell'insuccesso terapeutico.

A tal fine Lucioni e colleghi [49] hanno implementato un modello analitico-decisionale in cui una ipotetica coorte di pazienti affetti da esofagite erosiva aderiva ai seguenti step diagnostico-terapeutici:

- iniziale visita presso il medico di medicina generale;
- 4 settimane di trattamento con uno degli IPP in commercio alla dose raccomandata dalle linee guida (omeprazolo 20 mg/die, esomeprazolo 40 mg/die, lansoprazolo 30 mg/die, pantoprazolo 40 mg/die, rabeprazolo 20 mg/die);
- seconda visita presso il medico di medicina generale;
- ulteriori 4 settimane di trattamento di mantenimento con lo stesso farmaco alla stessa dose o a dosaggio più basso (omeprazolo 10 mg/die, esomeprazolo 20 mg/die, lansoprazolo 15 mg/die, pantoprazolo 20 mg/die, rabeprazolo 10 mg/die) per i pazienti guariti;
- visita specialistica, endoscopia e ulteriori 4 settimane di trattamento con lo stesso farmaco alla stessa dose per i pazienti con esofagite non cicatrizzata dopo 4 settimane;
- ultima visita di follow-up.

Gli outcome di efficacia relativi a tutte le terapie confrontate sono stati estrapolati dalla review condotta da Edwards nel 2001 (vedere Tabella VII), rielaborati e inseriti nel modello. Il costo associato a ogni strategia comprende il costo del farmaco, delle visite mediche e delle eventuali visite specialistiche e/o esami endoscopici; tali costi sono stati calcolati nella prospettiva dell'SSN, utilizzando prezzi e tariffe in vigore in Italia nel 2003. Costo ed efficacia incrementali sono stati calcolati in base a omeprazolo, considerato tradizionalmente l'inibitore di pompa "gold standard" per il trattamento delle patologie acido-correlate.

Presentiamo in Tabella VIII i principali risultati ottenuti da quest'analisi.

Dalla Tabella emerge che omeprazolo tra le diverse alternative rappresenta l'opzione più costosa; esso mostra una maggior probabilità di guarigione rispetto a pantoprazolo e

rabeprazolo con un costo per ulteriore paziente guarito (rapporto di costo/efficacia incrementale – ICER) rispettivamente di 203,13 e di 985,63 euro. Esomeprazolo e lansoprazolo dominano omeprazolo, ovvero il loro trattamento è associato a maggiori benefici clinici e a minor costo rispetto a omeprazolo.

Dal confronto diretto delle molecole emerge che esomeprazolo domina pantoprazolo ed è associato a una più alta percentuale di guarigione a fronte di un costo maggiore vs lansoprazolo (88,6% vs 83,4%) e vs rabeprazolo (88,6% vs 80,7%), rispetto ai quali evidenzia un ICER pari rispettivamente a 59,76 e a 133,76 euro. Dall'analisi dei costi effettuata da Lucioni è emerso inoltre che esomeprazolo è il farmaco con costo grezzo (dovuto esclusivamente al prezzo d'acquisto) più elevato; il costo totale a esso associato è però risultato inferiore a quello di alcuni altri IPP, confermando che l'impiego di un'appropriata terapia farmacologica, in grado cioè di ridurre gli insuccessi terapeutici, permette di diminuire ad esempio visite specialistiche ed esami endoscopici e conseguentemente di limitare il costo complessivo.

Tali risultati non sono da interpretare come vincolanti in senso assoluto, ma solo in maniera indicativa, in quanto la loro applicazione all'odierno contesto italiano richiederebbe un'accurata attualizzazione di prezzi e tariffe (variate ad esempio con l'immissione in commercio di lansoprazolo generico o l'applicazione degli sconti obbligatori su esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo).

Terapia di mantenimento

L'esofagite erosiva da reflusso acquisisce spesso le caratteristiche di disturbo cronico caratterizzato da fasi di esacerbazione e fasi di remissione; l'obiettivo della terapia di mantenimento con IPP è mantenere sotto controllo i sintomi e prevenire le recidive e la progressione della patologia.

Una rilevante quota di pazienti con MRGE, infatti, soffre di ricadute sintomatiche entro pochi mesi dalla sospensione del trattamento farmacologico, indipendentemente dalla presenza o meno di lesioni esofagee.

L'approccio ottimale per conseguire questi obiettivi non è del tutto chiaro [50]; tendenzial-

mente in caso di non remissione dei sintomi è opportuno proseguire con la terapia, mentre in caso di risoluzione sintomatologica il trattamento può essere interrotto o continuato a dosi inferiori a seconda di fattori individuali come lo stato clinico generale del paziente, la tendenza a sviluppare complicanze, la velocità di risposta alla terapia iniziale, la tendenza ad aderire alla terapia e, inevitabilmente, i costi del trattamento.

Fra i trial randomizzati e controllati che hanno dimostrato l'efficacia di esomeprazolo come terapia di mantenimento, nello studio condotto da Vakil e colleghi 375 pazienti con esofagite cicatrizzata sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo a tre diversi dosaggi o placebo. Fra i pazienti trattati con esomeprazolo, l'87,9% dei riceventi 40 mg/die, il 78,7% dei riceventi 20 mg/die e il 54,2% dei riceventi 10 mg/die non hanno presentato ricadute vs 29,1% nel gruppo placebo ($p < 0,001$). La tollerabilità a lungo termine è risultata simile a quella del placebo [51].

Alcuni studi hanno confrontato l'efficacia degli IPP disponibili sul mercato nella prevenzione delle recidive.

Recentemente Devault e colleghi hanno posto a confronto esomeprazolo (20 mg/die) e lansoprazolo (15 mg/die) nel mantenimento a medio termine (6 mesi) della remissione endoscopica e sintomatologica dell'esofagite [52]. Il tasso di insuccesso terapeutico, corrispondente alla percentuale di pazienti con segni endoscopici di esofagite erosiva o con sintomi tali da abbandonare lo studio, è risultato pari a 15,2% nel gruppo trattato con esomeprazolo e 24,1% nel gruppo ricevente lansoprazolo ($p = 0,0007$). La maggior parte dei pazienti non ha riportato bruciore retrosternale (80% circa) né rigurgito acido (85% circa) per tutta la durata del trial,

senza differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

Esomeprazolo è risultato più efficace di pantoprazolo in uno studio svolto da Labenz e colleghi; in questo trial 6 mesi di terapia con esomeprazolo 20 mg/die somministrata a 1.377 pazienti con esofagite cicatrizzata hanno indotto un maggior numero di successi (remissione dell'esofagite indagata endoscopicamente), un miglior controllo dei sintomi e un minor tasso di drop-out vs pantoprazolo 20 mg/die (N: 1.389) [53].

La terapia "on demand", assunta cioè in base alla percezione del paziente del bisogno di controllare i propri sintomi, è una modalità di trattamento poco indagata nell'ambito degli inibitori di pompa protonica, nonostante il buon rapporto rischio/beneficio ad essa potenzialmente associato nel trattamento a lungo termine della MRGE.

Negli ultimi anni alcuni studi randomizzati e controllati sono stati svolti per valutare l'efficacia di esomeprazolo al bisogno rispetto allo stesso farmaco a dosi fisse, a placebo al bisogno e ad altri IPP anch'essi a dose fissa. In questi trial sono stati arruolati soggetti con sintomi di malattia da reflusso in fase acuta con esclusione dei pazienti con esofagite erosiva di grado medio-grave.

Riportiamo in Tabella IX i risultati dei principali di questi studi.

Nello studio condotto da Tsai (studio COM-MAND) il consumo di esomeprazolo è stato mediamente di 0,3 compresse/die rispetto a quello di lansoprazolo che è stato di 0,8 compresse/die (anche se la dose prescritta era di 1 compressa/die); la soddisfazione del paziente è risultata maggiore nel gruppo trattato al bisogno, così come la disponibilità a continuare la terapia. Il bruciore retrosternale è stato riportato più frequentemente fra i pazienti trattati con il

Studio	Terapie confrontate	Numero pazienti	Durata studio	% abbandono terapia	Qtà esomeprazolo assunto vs altra terapia
Talley, 2001 [54]	Esomeprazolo 20 mg/die al bisogno vs. placebo al bisogno	342	6 mesi	Per insufficiente controllo sintomi: Esomeprazolo: 14%, Placebo: 51% Placebo < 0,0001	-54%
Talley, 2002 [55]	Esomeprazolo 20 mg/die e 40 mg/die al bisogno vs. placebo al bisogno	721	6 mesi	Per insufficiente controllo sintomi: Esomeprazolo 20 mg: 8% Esomeprazolo 40 mg: 11% Placebo: 42%	-67%
Tsai, 2004 [56]	Esomeprazolo 20 mg/die al bisogno vs. lansoprazolo 15 mg/die a dosaggio fisso	622	6 mesi	Per insufficiente controllo e comparsa di eventi avversi: Esomeprazolo: 6% Lansoprazolo: 13%	-62%
Negrini, 2005 [15]	Esomeprazolo 20 mg/die al bisogno vs. esomeprazolo 20 mg/die a dosaggio fisso	5.265	6 mesi	Durante lo studio per insufficiente controllo dei sintomi Esomeprazolo dose fissa: 1,7% Esomeprazolo al bisogno: 1,8%	-45%

Tabella IX

Efficacia di esomeprazolo al bisogno nel trattamento a lungo termine della MRGE in pazienti con endoscopia negativa: risultati dei principali RCTs

Categoria di costo	Costo medio/paziente (euro)	
	Gruppo dose fissa	Gruppo al bisogno
Farmaci in studio	291,32	159,45
Farmaci concomitanti	0,19	0,33
Visite mediche	1,11	1,10
Esami di laboratorio e strumentali	1,37	1,07
Ricoveri	0	1,28
Totale costi diretti sanitari	293,99	163,24
Farmaci OTC	0,02	0,09
Costi di trasferta per visite	0,12	0,15
Totale costi diretti non sanitari	0,14	0,24
Costi indiretti	10,61	9,26
Costi totali	304,74	172,74

Tabella X
Costo medio per paziente nei due gruppi di trattamento secondo lo studio di Negrini et al [15]

farmaco “on-demand”; questo risultato è però legato in maniera intrinseca al particolare tipo di strategia terapeutica (trattamento dopo percezione del sintomo) [56].

Nello studio condotto da Negrini e colleghi le due strategie (esomeprazolo 20mg/die al bisogno vs. esomeprazolo 20mg/die a dosi fisse) hanno indotto all’abbandono per inefficacia una percentuale simile di pazienti. L’efficacia nel prevenire le recidive sintomatologiche è risultata simile nei due gruppi (pazienti con riacutizzazione: 4,6% gruppo a dose fissa vs 4,2% gruppo al bisogno), ma esomeprazolo in terapia continuativa ha controllato in misura maggiore alcuni sintomi come il bruciore retrosternale (pazienti liberi dal sintomo: 90,2% vs 84,5%), il rigurgito (91,8% vs 85,4%) e il dolore epigastrico (87,7% vs 74,9%) ($p=0,0001$ in tutti i casi) [15].

Come si evince dalla Tabella IX, nel complesso la strategia al bisogno induce una notevole riduzione nel consumo di farmaco e fa registrare tassi inferiori di abbandono della terapia per efficacia insufficiente o per non disponibilità del paziente a continuare il trattamento.

Da un punto di vista economico, il potenziale vantaggio del ricorso alla terapia di mantenimento è oggetto di dibattito; il fatto, emerso da alcuni studi, che una buona percentuale di pazienti (20-50%) risulti asintomatica per almeno 6 mesi dopo risoluzione dell’evento acuto senza l’utilizzo di tale trattamento può indicare che esso rappresenti un consumo di risorse farmaceutiche parzialmente inutile [57]; d’altra parte la possibilità concreta di evitare riacutizzazioni sintomatologiche e endoscopiche permette nel lungo periodo un risparmio notevole dovuto ai costi evitati (ad esempio per visite, ospedalizzazioni, perdita di ore di lavoro e impatto sulla qualità di vita) e ragionevolmente superiori all’investimento farmaceutico.

L’utilizzo di IPP “al bisogno” potrebbe rappresentare un valido compromesso per ridurre

il consumo del farmaco, e quindi il relativo costo, senza penalizzare l’efficacia.

Nello studio condotto da Tsai e colleghi (studio COMMAND [56]) sono stati confrontati il costo farmacologico di esomeprazolo assunto al bisogno (0,3 cpr/die) e il costo farmacologico di lansoprazolo in dose fissa, sia in base al reale consumo di farmaco (0,8 cpr/die) e sia in base a quanto indicato in scheda tecnica (1 cpr/die); attualizzando tali costi in base ai prezzi vigenti in Italia a partire dal 15 luglio 2006, il costo associato alla terapia farmacologica con esomeprazolo “on-demand” è risultato di 74,8 euro e quello associato alla terapia con lansoprazolo a dosi fisse (in base al prezzo di riferimento) è risultato di 62,7 euro, considerando il reale consumo di farmaco, e di 78,4 euro, valorizzando la dose raccomandata in scheda tecnica [19].

Negrini e colleghi, nel corso del trial clinico riportato in precedenza [15] hanno registrato e confrontato il consumo di risorse sanitarie, non sanitarie e indirette (consumo di farmaci, visite non previste dal protocollo, esami di laboratorio, ricoveri, spese di trasporto, ore di lavoro perse) correlato all’adozione di ognuna delle due strategie studiate: esomeprazolo a dosaggio fisso ed esomeprazolo al bisogno.

Da quest’analisi è emerso che la differenza più rilevante nei costi è rappresentata dai farmaci oggetto di studio; ogni paziente nel gruppo in terapia continuativa e nel gruppo “on-demand” ha assunto in media rispettivamente 179,9 e 98,5 compresse determinando un costo farmaceutico medio pari a 291,32 e a 159,45 euro; gli altri costi sono risultati molto simili fra i due gruppi (Tabella X).

Attualizzando il costo di esomeprazolo in base al prezzo aggiornato al 15 luglio 2006, il costo farmaceutico medio per paziente per sei mesi di terapia “on-demand” (relativo solo al farmaco oggetto di studio e non a eventuali farmaci concomitanti) risulta di 136,4 euro con un risparmio del 45,2% rispetto all’utilizzo a dosi fisse (249,1 euro).

I risultati riportati dallo studio suggeriscono che la MRGE, in particolare nella sua forma sintomatica e nelle forme più lievi di esofagite è una malattia che può essere controllata dal trattamento farmacologico determinando limitati costi aggiuntivi per il consumo di altre risorse sanitari e indirette. Più specificamente, il trattamento al bisogno costituisce un'alternativa terapeutica economicamente conveniente, determinando una buona efficacia nel prevenire le riacutizzazioni sintomatologiche e nel soddisfare le aspettative del paziente.

Solo esomeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo sono indicati in scheda tecnica per l'impiego al bisogno; rispetto all'impiego di inibitori di pompa privi di questa indicazione l'utilizzo di queste molecole può indurre un risparmio dovuto al minor consumo di farmaco. Tuttavia il minor controllo dei sintomi dimostrato in alcuni studi evidenzia la necessità che la gestione di questa modalità terapeutica sia preceduta da un'accurata identificazione dei pazienti più idonei.

Gastropatia da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

Da giugno 2005 esomeprazolo è anche indicato per i pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS con lo scopo di indurre: 1) la guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS (la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane); 2) la prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti a rischio (alla dose di 20 mg/die).

Il meccanismo patogenetico alla base del danno gastrointestinale da FANS è duplice: da una parte i farmaci antinfiammatori non steroidei inibiscono la sintesi delle prostaglandine gastroprotettive, dall'altra l'acidità gastrica potenzia notevolmente il danno mucosale diretto indotto dai FANS [58]. A causa di tali effetti collaterali è opportuno che la scelta di trattare un paziente a lungo termine con FANS sia preceduta da un'attenta valutazione rischio/beneficio.

Secondo recenti linee guida, in caso di gastropatia da FANS in pazienti che hanno necessità di proseguire con il trattamento a base di antinfiammatori, le strategie terapeutiche da adottare prevedono, in alternativa, la continuazione della terapia con FANS con la contemporanea somministrazione anche di un IPP o di prostaglandine sintetiche (misoprostolo) oppure la sostituzione del FANS con un COX2-inibitore. Nella pratica clinica, tuttavia, è consuetudine diffusa quella di associare un IPP anche in caso di trattamento con COX2-inibitori, soprattutto in pazienti ad alto rischio.

Gli IPP giocano pertanto un ruolo fondamentale nel contrastare la gastropatia da FANS, proprio in qualità di farmaci di elezione nel controllo della secrezione acida gastrica [59].

Un recente studio [60] ha confrontato esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo nel controllo del pH intragastrico in pazienti in terapia continuativa con FANS selettivi e non, evidenziando come la percentuale di tempo a pH intragastrico > 4 sia più elevata a seguito del trattamento con esomeprazolo 40 mg/die (74,2%) rispetto agli altri due IPP (66,5% per lansoprazolo 30 mg/die e 60,8% per pantoprazolo 40 mg/die).

Esomeprazolo si è inoltre dimostrato efficace nella prevenzione delle ulcere nei pazienti a rischio in terapia con FANS non selettivi o COX-2 inibitori: due studi multicentrici condotti a livello internazionale hanno verificato l'efficacia di esomeprazolo, somministrato alla dose di 20 o 40 mg/die per 6 mesi, verso placebo. Nello studio VENUS, la percentuale di pazienti che hanno sviluppato ulcere nel corso dei 6 mesi è stata del 5,3% per i soggetti trattati con esomeprazolo 20 mg e del 4,7% per i soggetti trattati con esomeprazolo 40 mg, contro il 20,4% del gruppo placebo. Risultati simili sono stati ottenuti a seguito dello studio PLUTO, che ha fatto registrare valori di insorgenza di ulcere pari a 5,2% e 4,4%, rispettivamente con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, contro il 12,3% del gruppo di controllo [61].

In diversi studi clinici inoltre esomeprazolo ha dimostrato di indurre anche un miglioramento della sintomatologia gastrointestinale FANS-associata: trattate con esomeprazolo 20 o 40 mg/die per 4 settimane, due coorti di pazienti in terapia continuativa giornaliera con FANS o con COX-2 inibitori hanno fatto registrare miglioramenti significativi dei sintomi (dolore, disagio o pirosi) rispetto al placebo [62].

Da un punto di vista economico, è evidente che le strategie terapeutiche identificate al fine di creare un'alternativa sicura all'uso cronico di FANS inducono un aumento del costo farmaceutico. Esso tuttavia potrebbe essere bilanciato dalle spese future legate alla gestione delle complicazioni gastrointestinali e dal miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Alcuni recenti studi di modeling hanno suggerito che, nonostante gli inibitori selettivi siano in grado di ottenere lo stesso sollievo del dolore riducendo del 50% l'odds ratio di complicanze da ulcera, la riduzione assoluta del rischio di tali complicanze non sia sufficiente a bilanciare il loro elevato costo rispetto ai FANS tradizionali per i pazienti a medio rischio. Al contrario analisi precedenti condotte su pazienti ad alto rischio ne avevano dimostrato la costo/efficacia. Questi risultati controversi e il potenziale aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso cronico di COX-2 inibitori hanno sollevato nuovamente il problema di valutare la costo/efficacia delle diverse strategie adottabili.

Sfortunatamente non sono disponibili in letteratura studi che abbiano valutato la costo/efficacia di esomeprazolo, associato alla terapia anti infiammatoria, per la prevenzione

della gastropatia da FANS; tuttavia Spiegel e colleghi hanno pubblicato recentemente uno studio farmacoeconomico in cui, attraverso l'implementazione di un modello decisionale, sono state confrontate la costo/efficacia di un FANS in monoterapia (naprossene), di un FANS in associazione con IPP (omeprazolo) e di un inibitore selettivo COX-2 in monoterapia (celecoxib o rofecoxib) nel trattamento dell'osteoartrite [63]. La popolazione ipotetica era costituita da pazienti di 60 anni di età in terapia continuativa anti infiammatoria.

Dai risultati di quest'analisi emerge che a un livello medio di rischio di comparsa di ulcera, la terapia di combinazione (FANS + IPP) determina un costo incrementale per ulteriore complicazione evitata e per QALY (quality-adjusted life year) guadagnato rispettivamente di 45.350 e di 302.333 dollari. L'impiego di inibitori COX-2 selettivi mostra minor efficacia rispetto alla strategia di combinazione a fronte di un costo maggiore.

Attraverso l'analisi di sensibilità Spiegel e colleghi hanno dimostrato che il costo della terapia di associazione per complicazione evitata e per QALY guadagnato scende rispettivamente a 4.355 e 28.000 dollari in pazienti ad alto rischio.

La strategia ottimale è dunque altamente dipendente dal livello individuale di rischio gastrointestinale: per pazienti con rischio medio-basso il costo delle strategie preventive risulta poco accettabile (costo/QALY superiore a 300.000 dollari), mentre in pazienti con uno o più fattori di rischio l'utilizzo di un FANS associato a IPP risulta costo/efficace.

CONCLUSIONI

Nei paesi industrializzati le patologie acido-correlate, identificate principalmente con l'ulcera peptica, la malattia da reflusso gastroesofageo, la conseguente esofagite erosiva e la gastropatia da FANS, interessano una percentuale elevata di popolazione adulta, spesso superiore ai dati riportati dalle stime epidemiologiche a causa del fatto che solo una piccola percentuale di pazienti colpiti da questo tipo di disturbi si rivolge al medico.

La gestione clinica delle patologie acido-correlate, data la loro elevata diffusione e la frequenza con cui acquisiscono le caratteristiche di disturbo cronico, comporta il consumo di rilevanti risorse sanitarie e l'impiego di farmaci la cui efficienza terapeutica ha un notevole impatto non solo dal punto di vista clinico, ma anche da quello economico.

Gli inibitori di pompa protonica sono indicati nel trattamento acuto e di mantenimento della malattia da reflusso gastroesofageo, per la prevenzione e la guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* (in associazione ad antibatterici) e, recentemente,

per il trattamento o la prevenzione di ulcere gastriche in pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori non steroidei. Essi rappresentano i farmaci più prescritti per il trattamento di tali patologie e il loro consumo è in graduale aumento, tanto da risultare nel 2004 la prima categoria terapeutica come spesa pubblica. Il loro diffuso utilizzo e la condizione di limitatezza delle risorse sanitarie disponibili evidenziano la necessità di compiere scelte razionali e di individuare, fra le alternative disponibili, quelle che permettono di conseguire il massimo risultato con il minimo consumo di risorse.

Esomeprazolo si distingue dagli inibitori di pompa protonica detti di prima generazione in quanto sintetizzato come isomero puro invece che in forma di racemo. Tale caratteristica farmacologica intrinseca si traduce in un miglior controllo della secrezione acida e nel mantenimento di valori di pH accettabili per un periodo di tempo più lungo durante le 24 ore.

Nel trattamento dell'ulcera duodenale associata a *H. pylori* il trattamento con esomeprazolo della durata di 7 giorni induce un tasso di guarigione paragonabile a quello riscontrato dopo trattamento per 4 settimane con omeprazolo. Questa riduzione della durata di terapia si traduce in un risparmio economico per il SSN associato a un vantaggio per il paziente in termini di qualità di vita e di compliance [40]

Il miglior controllo del pH indotto da esomeprazolo comporta inoltre un maggiore beneficio clinico in termini di percentuale di guarigioni dell'esofagite erosiva rispetto ad altri IPP, determinando, secondo uno studio italiano di modeling, maggiori benefici e minor costo rispetto a omeprazolo e a pantoprazolo.

Nella terapia di mantenimento il farmaco ha dimostrato un buon controllo dei sintomi e della progressione della malattia da reflusso esofageo. Il suo utilizzo al bisogno è in grado di aumentare il grado di soddisfazione del paziente e di diminuire il costo farmacologico legato al trattamento; il minor controllo della malattia da un punto di vista endoscopico e sintomatologico, evidenziato in alcuni casi, ha però posto l'attenzione sulla necessità che la scelta di adottare questa strategia venga effettuata dopo un'accurata identificazione dei pazienti più idonei.

La recente approvazione di questo farmaco per la prevenzione di gastropatia da FANS ha aggiunto una valida opzione terapeutica da impiegare nel trattamento dei pazienti in terapia anti infiammatoria continuativa. Da un punto di vista economico non sono disponibili in letteratura dati circa l'impiego di esomeprazolo in associazione con FANS; tuttavia l'utilizzo combinato di omeprazolo e naprossene è risultato costo/efficace nel trattamento di pazienti con un elevato livello di rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Castell DO. Introduction to pathophysiology of gastro-esophageal reflux. In Castell DO, WU WC, Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis, therapy. New York, Future publishing 1985:3-9.
2. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56
3. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance NO.7. Guidance on the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia. National Institute for Clinical Excellence, 2000
4. <http://www.airge.it/mrge.asp>
5. http://www.asl.milano.it/atlane05/ulcera_peptica.pdf
6. http://ww2.unime.it/chir_gen/master/didattica/Chirurgia%20Albanese/ulcera.pdf
7. Dobrilla G, Zancanella L, Amplatz S. The need for long-term treatment of peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 (Suppl 2): 3-15
8. Nota prescrittiva C.U.F. n° 48, decreto ministeriale del 22/12/2000 relativo alla Legge n° 537 art 8 comma 10 del 24/12/93 e successive modifiche, in vigore dal 24/2/01 pubblicato sul Suppl. Ord. della G.U. del 10/1/01
9. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-52
10. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-15
11. Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health* 1996; 86: 200-205
12. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 (Suppl. 4): S33-41
13. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other non-steroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-9
14. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99
15. Negrini C, Wahlqvist P, Rossi C, Dubini A., Savarino V. Valutazione economica della terapia di mantenimento al bisogno con esomeprazolo nella malattia da reflusso gastroesofageo. One studio economico longitudinale in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Article*, 2005; 7: 65-78
16. Nota prescrittiva AIFA n. 1 - <http://www.guidausofarmaci.it/pag983.htm>
17. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2004. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali; Roma 2005. Prima edizione: giugno 2005, Il Pensiero Scientifico Editore
18. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2005. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali; Roma 2006 http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.124256.1150984099521.pdf?id=111.113375.1150959209567
19. Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, Supplemento Ordinario n. 161 della G.U. n° 156 del 7 luglio 2006
20. http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp
21. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario e diurno ex D.M. 30.06.1997
22. Johnson DA. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: a wake-up call for physicians and their patients. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005; 5 Suppl 2: S3-11
23. Yeomans N, Wilson I, Langstrom G, Hawkey C, Naesdal J, Walan A et al. Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 328-34
24. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Aug 15; 22: 349-56
25. Riassunto caratteristiche del prodotto - NEXIUM®

26. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rohss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 411-26
27. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 59-67
28. Wilder-Smith C, Röhss K, Bondarov P et al. Intravenous esomeprazole 40 mg is effective for the control of intragastric acid levels whether given as a 3-minute injection or a 30-minute infusion. *Clinical Drug Investigation* 2005; 25: 517-525
29. Schneider H, Van Rensburg C, Schmidt S, Aboo N, Makela H, Naucler E et al. Esomeprazole 40 mg administered intravenously has similar safety and efficacy profiles to the oral formulation in patients with erosive esophagitis. *Digestion* 2004; 70: 250-256
30. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69
31. Labenz J, Borsch G. Evidence for the essential role of H pylori in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35: 19-22
32. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology* 2001; 13: 1457-1465
33. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Apr 1; 21: 795-804
34. Marzio L, Cellini L, Angelucci D. Triple therapy for 7 days vs. triple therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with Helicobacter pylori infection. A double blind placebo controlled trial. *Dig Liver Dis* 2003 Jan; 35: 20-3
35. Tepes B, Kavcic B, Gubina M, Krizman I. A four-year follow-up of duodenal ulcer patients after Helicobacter pylori eradication. *Hepatogastroenterology* 1999 May-Jun; 46: 1746-50
36. Guida all'uso dei farmaci 3. Edizione italiana del British National Formulary, a cura di Masson, con la collaborazione di Zadig Milano. <http://www.guidausofarmaci.it/pag1141.htm>
37. Linee guida sull'ulcera peptica. Approvate dalla Commissione Trisocietaria AIGO-SIED-SIGE il 30.09.1999 http://www.aigo.org/lg_ulcera.htm#2
38. University of Michigan Health System. Peptic ulcer disease. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2005 May. 9 p. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7406&nbr=004376&string=peptic+A+ND+ulcer#s23
39. Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T et al. One-week triple therapy with esomeprazole, a new proton pump inhibitor, provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; 14: 1605-1611
40. Lucioni C, Mazzi S, Negrini C. Le conseguenze sulla spesa farmaceutica pubblica di un nuovo inibitore di pompa protonica:esomeprazolo. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2002; 3: 5-14
41. Stanghellini V. La malattia da reflusso gastroesofageo. In Delle Fave G, Fiocca R, Plebani M, Saggiaro A, Savarino V, Stanghellini V (Eds). Aggiornamento in gastroenterologia per medici di medicina generale. Milano 1996
42. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-58
43. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2001; 15 : 1729-36
44. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 656-65
45. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 575-83
46. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21: 739-746

47. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21: 455-463
48. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 50-56
49. Lucioni C, Mazzi S, Rossi C. Proton pump inhibitors in acute treatment of reflux oesophagitis. A Cost-Effectiveness analysis. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 325-336
50. Medical Advisory Panel for the Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group. VHA/DoD clinical practice guideline for the management of adults with gastroesophageal reflux disease in primary care practice. Washington (DC): Veterans Health Administration, Department of Defense; 2003 Mar 12. 65 p
51. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, Kovacs T, Baerg RD, Hwang C et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 927-35
52. Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of Healed Erosive Esophagitis: A Randomized Six-Month Comparison of Esomeprazole Twenty Milligrams With Lansoprazole Fifteen Milligrams. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 May 5; [Epub ahead of print]
53. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 1; 22: 803-11. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb 1; 23: 449
54. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2001; 15: 347-54
55. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Aug; 14: 857-63
56. Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, McKeith D, Anderson M, Vearer D et al. COMMAND Study Group. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Sep 15; 20: 657-65
57. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001 Feb 10; 322: 344-7
58. Scarpignato C, Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): S63-72
59. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CB, Piper DW, Rutgersson K, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75
60. Goldstein JL, Miner PB Jr, Schlesinger PK, Liu S, Silberg DG. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1189-96
61. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-10
62. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Langstrom G et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028-36
63. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 185-97