

**OMEPRAZOLO  
LANSOPRAZOLO**

Sono disponibili diverse specialità farmaceutiche nel PSN  
Classe A, note 1 e 48

## Gli inibitori della pompa protonica

FEDERICO MARCHETTI, TANIA GHERARDUZZI, EGIDIO BARBI, STEFANO MARTELOSSI<sup>1</sup>, ALESSANDRO VENTURA  
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

<sup>1</sup>Servizio di Gastroenterologia Pediatrica

I motivi di ricorso alla prescrizione di farmaci in grado di ridurre l'acidità gastrica in età pediatrica (anti-H2, inibitori della pompa protonica-IPP) sono relativamente rari. La prescrizione ambulatoriale nella fascia di età 0-13 anni risulta essere contenuta, al contrario che nell'adulto<sup>1</sup>. Poco conosciamo rispetto a un utilizzo ospedaliero di questi farmaci, anche se una recente sorveglianza condotta in 13 Divisioni di Pediatria generale italiane riporta un uso relativamente basso (prevalente della ranitidina)<sup>2,3</sup>. Tuttavia, oltre la metà delle prescrizioni è risultata essere *off-label* (vale a dire al di fuori della licenza di uso per l'età pediatrica), a causa soprattutto di una inadeguata indicazione di utilizzo (protezione gastrica in corso di terapia steroidea)<sup>2</sup>. Si può pertanto configurare un ambito generale di utilizzo dei farmaci inibitori dell'acidità gastrica poco controllato e pertanto da rivalutare rispetto alle indicazioni di uso, al profilo di efficacia e a quello di sicurezza. Questo alla luce anche della disponibilità dei relativamente nuovi farmaci IPP che presentano un meccanismo peculiare per ridurre l'acidità gastrica, distinto da quello degli anti-H2 e degli anticolinergici.

### PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Omeprazolo e lansoprazolo agiscono inibendo l'ATPasi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> delle cellule parietali gastriche, ovvero la cosiddetta "pompa protonica". Gli IPP sono entrambi profarmaci, che una volta rilasciati dal loro rivestimento granulare sono convertiti in ambiente acido nella forma sulfonamide attiva. La sostanza attiva forma un legame covalente con residui di cisteina delle pompe protoniche attivamente secernenti. Risultato di questo legame covalente è un'inibizione per lo più assoluta della produzione gastrica di acido. L'effetto perdura sino a che nuove molecole di pompa protonica vengono sintetizzate. Gli IPP sono così efficaci e la loro attività è indipendente dagli stimoli alla produzione acida (istamina, gastrina o acetilcolina) perché vanno ad agire sulla

tappa finale di questo meccanismo<sup>4,7</sup>. Sia omeprazolo che lansoprazolo sono degradati in ambiente acido. Se somministrati da soli, i principi attivi sarebbero degradati nello stomaco, prima di raggiungere il sito dove dovrebbero agire. Per questo i suddetti farmaci sono prodotti in capsule che li contengono in forma di granuli entero-protetti<sup>8</sup>. Dal momento in cui i granuli arrivano al tenue, l'assorbimento del farmaco è rapido. La biodisponibilità assoluta del lansoprazolo è dell'80%; quella dell'omeprazolo è solo del 30-40% con le dosi iniziali, ma aumenta continuando le somministrazioni. Entrambi i farmaci sono legati alle proteine per più dell'85%<sup>9</sup>.

Gli IPP sono metabolizzati dagli enzimi epatici del sistema del citocromo P450. L'omeprazolo è metabolizzato in particolare dagli enzimi CYP2C19, mentre il lansoprazolo da CYP3A4/5 e CYP2C19. Entrambi i metabolismi producono metaboliti inattivi. Approssimativamente il 77% della dose di omeprazolo assunta viene eliminata immodificata nelle urine, comparata al 33% della dose di lansoprazolo. L'emivita di eliminazione dell'omeprazolo varia da 0,5 a 3,5 ore negli adulti. Il lansoprazolo ha invece un'emivita media di 1,7 ore (sempre degli adulti)<sup>6</sup>. Un recente studio di farmacocinetica e farmacodinamica sul lansoprazolo condotto in età pediatrica dimostra che vi è una clearance più rapida del farmaco nei bambini rispetto all'adulto<sup>9</sup>.

L'emivita di queste molecole non correla con la durata di azione. La durata della soppressione della produzione acida dello stomaco è più correlata alla durata del legame del farmaco con l'ATPasi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Per entrambi i farmaci la durata d'azione negli adulti è maggiore di 24 ore, permettendo un'unica somministrazione giornaliera nella maggior parte dei pazienti<sup>5,6</sup>.

La presenza di cattiva funzionalità epatica aumenta l'emivita di eliminazione. In questo senso c'è un effetto maggiore per il lansoprazolo, con un incremento dell'area sotto la curva di eliminazione fino

al 500%. La raccomandazione è che la dose di lansoprazolo sia ridotta nei soggetti affetti da malattie epatiche. Non sono invece necessari aggiustamenti della dose in caso di alterata funzionalità renale<sup>9</sup>.

### INDICAZIONI DI USO ED EFFICACIA IN STUDI CLINICI IN ETÀ PEDIATRICA

Nell'adulto l'omeprazolo e il lansoprazolo sono risultati efficaci nel trattamento delle ulcere gastriche e duodenali, nelle condizioni legate all'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) (in associazione con terapia antibiotica), nel reflusso gastroesofageo (RGE) e in condizioni di ipersecrezione acida cronica come la sindrome di Zollinger-Ellison<sup>8,10</sup>. In Italia gli anti-H2 e gli IPP possono essere prescritti limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni (note 1 e 48)<sup>11,12</sup>:

- durata di trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): ulcera duodenale o gastrica positive per l'Hp; per la prima (o per le prime due settimane) in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio); malattia da RGE con o senza esofagite (primo episodio);
- durata di trattamento prolungata, sino a un anno: sindrome di Zollinger Ellison; ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante);
- prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi (solo per gli IPP e non per gli anti-H2).

Al contrario che nell'adulto, in età pediatrica sono stati prodotti pochi studi clinici randomizzati (RCT) sugli IPP. Le indicazioni che seguono fanno riferimento pertanto anche a esperienze non controllate.

### Reflusso gastroesofageo

Degli 8 studi pubblicati<sup>13-20</sup> (Tabella I) so-

STUDI CLINICI SULL' OMEPRAZOLO NEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO IN ETÀ PEDIATRICA

Referenza	Popolazione	Tipo di studio (livello di evidenza)	Outcome	Risultati
Cucchiara et al. (1993)	32 bambini (6-13 anni) con RGE severo con inefficacia della RAN e cisapride. Pazienti randomizzati ad alta dose di RAN (20 mg/kg/die) o OME (40 mg/die/1,73 m <sup>2</sup> ) per 8 settimane	RCT	Clinico PH-metria Gastroscopia	Entrambi i regimi sono efficaci Decremento dello score clinico: OME: da 24 (15-33) a 9 (0-18) RAN: da 19,5 (12-33) a 9 (6-12) Diminuzione del tempo di reflusso: OME: da 129 (84-217) a 44,6 (0,16-128) RAN: da 207 (66-306) a 58,4 (32-128) Diminuzione dello score istologico: OME: da 8 (6-10) a 2 (0-6) RAN: da 8 (8-10) a 2 (2-6)
Gunasekaran et al. (1993)	15 bambini (0.8-17 anni) con esofagite e con inefficacia della RAN e farmaci procinetici; 4 con fundoplicatio OME (0,7-3,3 mg/kg/die) per 5,5-26 mesi	Serie di casi	Clinico Gastroscopia PH-metria	Dopo 3 mesi, 75% con miglioramento dei sintomi; dopo 6 mesi in tutti i casi A 6 mesi: eseguita in 9/15, tutti con miglioramento Prima del trattamento pH<4 per 11-88% del tempo; dopo trattamento pH normale (<4 per 6% del tempo)
Karjoo et al. (1995)	129 bambini (6-18 anni) con esofagite trattati con alta dose di RAN (4 mg/kg/dose 2-3 volte/die); 38 (30%) non responsivi alla RAN trattati con OME (20 mg/die) per 8 settimane	Serie di casi (prospettico)	Gastroscopia	91/129 (70%) rispondono alla RAN 33/38 (87%) rispondono all'OME 5 non responders ad entrambi i trattamenti (3 sottoposti a intervento)
Kato et al. (1996)	13 casi (3-18 anni) con esofagite e/o ulcera con inefficacia della famotidina o cimetidina. OME: 0,6 mg/kg/die 9 controlli: 5 senza malattia GI; 4 con ulcera trattata con famotidina o cimetidina	Serie di casi	Gastroscopia	46% rispondono in 2 sett., 85% in 4 sett., 92% in 6 sett., 92% in 8 sett.
De Giacomo et al. (1997)	10 bambini (25-109 mesi) con RGE ed esofagite grave, con fallimento di procinetici, anti-H2 e antiacidi	Serie di casi	Clinico Gastroscopia pH-metria	Miglioramento dei sintomi in tutti Non differenza negli score istologici Diminuzione del RGE (%), numero degli episodi di durata >5', reflusso più lungo)
Bohmer et al. (1998)	52 bambini istituzionalizzati, con ritardo intellettivo (4-19 anni) con RGE ed esofagite. OME 40 mg/die (20 mg/die se peso < 20 kg) per 3 mesi poi 20 mg/die per altri 3 mesi	Serie di casi	Clinico Gastroscopia	Miglioramento in tutti i casi 44/51 (86%) miglioramento all'endoscopia indipendentemente dalla severità iniziale dell'esofagite
Hassall et al. (2000)	57 bambini (1-16 anni) con esofagite erosiva e RGE patologico alla pH-metria. OME: dose iniziale di 0,7 mg/kg/die per 5-14 giorni; poi aumento fino a 3,5 mg/kg/die se RGE persiste; terapia continuata per 3 mesi dopo aver stabilito la dose efficace	Serie di casi	Clinico Gastroscopia	53/57 (93%) riduzione sintomi 54/57 (98%) guarigione alla endoscopia con mediana del tempo di guarigione di 102 giorni

Legenda: RAN=rانيتيدينا; OME=omeprazolo; RGE=reflusso gastroesofageo

Tabella I

Commento
7 (22%) drop out; 6 mesi di follow-up Alta frequenza di ricaduta dopo trattamento: 5/13 (38%) con RAN, 7/12 (58%) con OME ancora sintomatici
No controlli; 8 con problemi neurologici, 1 con FC; gastroscopia eseguita a 6 mesi solo nei pazienti con evidenza gastroscopica di esofagite al primo follow-up
Il grado di esofagite alla gastroscopia è predittivo di risposta alla RAN (90% con grado I rispondono) Breve follow-up
I criteri di guarigione non sono chiari perché non viene descritto l'esito istologico Non sono previsti trattamenti nel caso di presenza di Hp. Ricadono 7/12 (58%)
4 soggetti (40%) con significativa comorbidità; 6 (60%) ricadono dopo terapia; 3 soggetti hanno richiesto la chirurgia
In 7 pazienti (14%) ricaduta alla diminuzione della dose
21 soggetti (37%) hanno deficit neurologico; 7 (12%) hanno subito intervento per atresia esofagea. Nessun trattamento in caso di Hp. Tempi di follow-up non lunghi

lo uno<sup>13</sup> è randomizzato controllato verso ranitidina, con il reclutamento di 32 bambini (età compresa tra 6 mesi e 13 anni) con esofagite severa (mancata risposta al trattamento con cisapride e ranitidina a dosaggio convenzionale). I pazienti venivano randomizzati a ricevere omeprazolo alla dose di 40 mg/1,73 m<sup>2</sup> una volta al giorno oppure ranitidina ad alta dose (20 mg/kg/die in due dosi per 8 settimane). L'83% dei bambini trattati con omeprazolo aveva avuto un miglioramento clinico mentre il beneficio veniva riferito nel 69% dei bambini trattati con ranitidina. La guarigione delle lesioni della mucosa esofagea veniva dimostrata con endoscopia nel 75% dei pazienti trattati con omeprazolo e nel 62% del gruppo trattato con ranitidina. Nessuna di queste differenze risultava essere significativa. Gli Autori hanno concluso che l'omeprazolo era efficace quanto la ranitidina (a dose elevata) nel trattamento del RGE severo in età pediatrica.

Studi successivi non controllati hanno supportato il ruolo dell'omeprazolo nella terapia di bambini affetti da RGE (Tabella 1)<sup>21</sup>. In sei studi venivano reclutati pazienti che avevano avuto un fallimento da altri regimi terapeutici adottati per il RGE. In 4 studi sono stati inclusi bambini con deficit neurologico, con atresia esofagea e fibrosi cistica. Nei 6 studi (su 8) che hanno riportato delle misure di esito di tipo clinico, tutti i pazienti hanno avuto un miglioramento dei loro sintomi. La gastroscopia è stata utilizzata come misura di outcome in tutti gli studi e tutti i casi trattati con omeprazolo hanno avuto un miglioramento alla fine del trattamento. In 4 dei 5 studi che hanno documentato l'efficacia basandosi anche sui risultati della pH-metria si è evidenziato un miglioramento dei parametri che è indicativo di una diminuzione della produzione acida. Non vi sono dati definitivi sul lungo periodo: nei 4 studi che hanno riportato dati di follow-up le percentuali di ricaduta variano dal 17% al 60%.

A differenza che in età pediatrica dove sono poche le esperienze cliniche controllate<sup>22</sup>, le evidenze disponibili per il paziente adulto ci permettono di affermare che per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata a esofagite, i farmaci più efficaci sono gli IPP<sup>23,24</sup>. Sempre nell'adulto, vi sono segnalazioni che nei soggetti Hp-positivi la malattia da RGE e l'esofagite possono essere aggravate dall'eradicazione dell'infezione<sup>25,26</sup>, mentre più recentemente è comparso un lavoro il quale trova un beneficio terapeutico da eradicazione del-

l'Hp nella malattia da reflusso<sup>27</sup>. Pertanto il problema rimane controverso<sup>28</sup>.

**Messaggi chiave.** Possiamo affermare che nel bambino la malattia da RGE è spesso sovradagnosticata e trattata sicuramente in eccesso. La vera malattia da reflusso (con disturbo della crescita, dolore durante il pasto, anemia, sintomi respiratori) ha come cardine della terapia l'uso di un farmaco in grado di bloccare l'acidità gastrica. In queste situazioni infatti lo spazio per la terapia con soli procinetici è molto limitato. Non esistono criteri certi per scegliere un anti-H2 (ranitidina) o gli IPP. Questi ultimi possono essere indicati nel paziente cerebropati-co<sup>29</sup>, con atresia esofagea, con grave documentata esofagite da RGE e in tutte quelle situazioni in cui vi sia stato un fallimento della terapia con anti-H2 e ci si ponga nella condizione di valutare l'efficacia degli IPP per un periodo limitato, in attesa di decidere, in caso di mancata risoluzione del problema, per l'intervento chirurgico.

### Ulcera peptica

#### e infezione da *Helicobacter pylori*

Sebbene la malattia peptica (ulcera) sia meno frequente in età pediatrica del RGE, esistono segnalazioni dell'uso degli IPP per guarire le ulcere ad eradicare l'Hp<sup>30-35</sup>. Kato e collaboratori<sup>31</sup> hanno studiato 22 bambini (di età tra 8 e 16 anni) con ulcere gastriche e duodenali, a cui veniva somministrato omeprazolo nell'ambito di un regime terapeutico plurimo nel tentativo di eradicare l'Hp. Questi pazienti ricevevano una terapia duplice con omeprazolo 0,6 mg/kg e amoxicillina (30 mg/kg due volte/die) per 2 settimane oppure un regime terapeutico triplice con omeprazolo, amoxicillina in aggiunta a claritromicina (15 mg/kg due volte/die). Nei bambini con presenza di ulcera gastrica attiva, l'omeprazolo veniva somministrato per un totale di 4 settimane. L'endoscopia ha documentato la guarigione dell'ulcera in tutti i bambini trattati. L'Hp veniva eradicato nel 70% dei pazienti trattati con terapia duplice e nel 92% dei trattati con triplice.

Altri gruppi hanno l'efficacia della terapia triplice per una durata di una settimana<sup>32,34</sup>. Gruppi di ricerca svedesi e israeliani hanno riscontrato l'efficacia di una settimana di trattamento con omeprazolo, claritromicina e metronidazolo nell'eradicare l'Hp nei bambini (efficacia nell'85-90% dei soggetti)<sup>32,33</sup>. Recentemente in un RCT in doppio cieco multi-

centrico si è dimostrata l'efficacia nell'eradicazione dell'Hp della terapia triplice (omeprazolo, amoxicillina e claritromicina, per una settimana) nel 75% (95% IC: 59-89) dei casi con gastrite da Hp, rispetto al solo 9% (95% IC: 0-19%) della terapia duplice con solo antibiotici (amoxicillina e claritromicina)<sup>35,36</sup>. Il gruppo di Kato ha anche pubblicato dati di efficacia del lansoprazolo come alternativa dell'omeprazolo<sup>34</sup>.

**Messaggi chiave.** Anche in età pediatrica e adolescenziale la malattia ulcerosa è associata a una infezione da Hp in una relativamente alta percentuale dei casi. Nell'adulto è stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno. Così come per l'adulto, nel bambino per la eradicazione dell'Hp lo schema di terapia triplice per 7-10 giorni con l'IPP associato a due antibiotici offre degli indubbi vantaggi clinici rispetto a un regime a due farmaci, anche se sono necessarie maggiori sperimentazioni cliniche che definiscano ad esempio i dosaggi terapeutici da utilizzare.

Anche se con risultati contrastanti, il trattamento eradicante non migliorerebbe invece la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa. Infatti i risultati di almeno 4 trial randomizzati pubblicati negli ultimi anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante<sup>28</sup>. Lo stesso vale per l'associazione tra l'infezione tra l'Hp e i dolori addominali ricorrenti (DAR) del bambino. Rispetto all'adulto, i bambini molto raramente sviluppano un'infezione sintomatica in cui l'Hp abbia un ruolo causale dimostrabile. I risultati di alcune recenti Consensus conference<sup>37,38</sup> sono concordi nel giudicare vantaggiosa la diagnosi e l'eventuale terapia eradicante dell'Hp solo nei casi in cui sia fortemente sospettata e confermata la presenza di un'ulcera peptica e di una gastrite cronica da Hp. Negli altri casi di DAR l'Hp non dovrebbe essere ricercato.

### Gastroprotezione in corso di terapia con FANS e/o corticosteroidi

Non esistono evidenze nel bambino di un uso profilattico degli anti-H2 e degli IPP in corso di terapie prolungate con FANS e/o corticosteroidi, e pertanto le esperienze che seguono riguardano il paziente adulto.

È noto che le terapie prolungate con

FANS comportano un rischio di ulcera peptica e sue complicanze e di emorragia da gastrite erosiva. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1-2% per anno e aumenta sino a 4-5 volte in presenza di situazioni di rischio che sono: a) l'età (> 65 anni); b) i pazienti con storia di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; c) la concomitanza di terapia con cortisonici (o anticoagulanti). Numerosi trial hanno dimostrato che nei pazienti adulti trattati con FANS dosi standard di IPP e di misoprostol riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo<sup>39</sup>. Trial di confronto rispetto al misoprostol e alla ranitidina dimostrano la superiorità degli IPP nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive indotte da FANS<sup>40,41</sup>. Gli anti-H2 ai dosaggi standard non sono in grado di prevenire e trattare in modo adeguato il danno gastrointestinale da FANS, non essendo efficaci nel ridurre l'incidenza di ulcere gastriche<sup>39</sup>.

Per quanto riguarda i corticosteroidi e il rischio di malattia peptica, i risultati dei lavori di metanalisi e di tipo caso-controllo sono in parte controversi. Nel loro complesso i risultati indicano che il leggero incremento nella prevalenza di ulcere nei pazienti trattati oltre che statisticamente non significativo risulta essere poco rilevante clinicamente<sup>42</sup>. Se anche si disponesse di un farmaco dotato di una efficacia gastroprotettiva del 100%, sulla base delle stime del rischio emerse dai due lavori di metanalisi che hanno prodotto esiti diversi, per evitare un'ulcera dovremmo sottoporre a trattamento da 100 a 1000 pazienti<sup>42</sup>.

Gli stessi studi dimostrano un deciso aumento di rischio nei pazienti che assumono contemporaneamente ai corticosteroidi i FANS<sup>43</sup>.

**Messaggi chiave.** Nel bambino, più ancora che nell'adulto, l'uso sistematico profilattico degli inibitori dell'acidità gastrica (anti-H2 e IPP) in concomitanza di terapie con FANS e corticosteroidi risulta essere poco ragionevole in quanto il profilo di beneficio/costo risulta essere sfavorevole. L'uso degli IPP andrebbe proposto nei casi in cui la concomitante terapia con FANS e corticosteroidi a dosi elevate espone il bambino-adolescente a un rischio prevenibile (anche se poco quantificabile) di gastropatia ulcerosa. La rarità di queste situazioni (casi intrattabili di artrite reumatoide) va ponderata, come detto, ri-

spetto ai dosaggi utilizzati di steroide, al tipo di FANS utilizzato (ve ne sono alcuni meno gastrolesivi) e alla eventuale presenza o meno di sintomatologia dolorosa epigastrica.

### Altre indicazioni

Gli IPP sono stati usati nei bambini per trattare altre condizioni quali l'esofagite di Barrett, l'iperpepsinogenemia di tipo 1 con iperfunzione delle cellule G antrali (sindrome di pseudo-Zollinger-Ellison) e le complicanze della gastroplastica<sup>44</sup>. Questi farmaci sono stati utilizzati anche per ridurre il volume di acido gastrico residuo, per diminuire il pH gastrico prima e dopo interventi chirurgici (ad es. trapianto di fegato e di intestino)<sup>45</sup> e per migliorare l'assorbimento di grassi in bambini con fibrosi cistica<sup>46</sup>.

### INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Gli IPP sono potenzialmente soggetti a numerose interazioni farmacologiche. Innanzitutto, per il loro effetto sull'acidità gastrica, possono ridurre la biodisponibilità di farmaci che necessitano di un pH basso per venire assorbiti, come per esempio ampicillina, cianocobalamina, digossina, ferro e chetoconazolo. A sua volta il sucralfato riduce l'assorbimento di omeprazolo e lansoprazolo; la somministrazione di questi farmaci dovrebbe essere distanziata di almeno 30 minuti<sup>8</sup>. Il metabolismo di omeprazolo e lansoprazolo da parte degli enzimi del citocromo P450 è un'altra fonte potenziale di interazioni farmacologiche. L'omeprazolo è coinvolto in un numero maggiore di interazioni per la sua maggiore attività su CYP2C19. Inibisce infatti il metabolismo di claritromicina, benzodiazepine, fenitoina e warfarin. La rilevanza clinica delle suddette interazioni è molto variabile nei diversi pazienti. Il lansoprazolo inibisce il metabolismo della teofillina. I pazienti che assumono una di queste combinazioni dovrebbero essere strettamente monitorati per individuare precocemente segni di sovradosaggio o accumulo.

L'interazione farmacologica tra omeprazolo e claritromicina è unica. Ciascun farmaco inibisce il metabolismo dell'altro; ne consegue un aumento delle concentrazioni sieriche di entrambi i farmaci. Questo determina un effetto vantaggioso, con beneficio per il paziente nel corso di un ciclo breve di terapia. È possibile che il successo del regime terapeutico multiplo per eradicare l'Hp sia dovuto alle più alte concentrazioni di farmaco raggiunte somministrandoli insieme<sup>8</sup>.

## PROFILO DI SICUREZZA

In generale, gli IPP sono ben tollerati. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati in corso dei trial clinici in bambini e adulti sono stati diarrea (3-4% dei pazienti), dolori addominali (1-4%), nausea (1-2%), cefalea (1-9%), vertigini (1-2%) e rash (1%)<sup>8</sup>. L'incidenza dei diversi effetti collaterali non era significativamente diversa tra omeprazolo e lansoprazolo nei trial finora condotti<sup>47</sup>.

L'omeprazolo è stato associato a rari casi di pancreatite, agranulocitosi e necroepidermolisi tossica. Alcuni di questi casi si sono rivelati fatali<sup>8</sup>. Esistono anche segnalazioni di nefrite interstiziale e neurite ottica<sup>4</sup>. Tutte queste reazioni gravi sembrano essere di tipo idiosincrasico, non dose-dipendenti.

La terapia con IPP può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio. Infatti sia omeprazolo che lansoprazolo sono stati associati a transitoria elevazione degli enzimi di funzionalità epatica, con segnalazione di casi di epatite<sup>48</sup>. È stata segnalata anche una riduzione dei livelli di ematocrito e dell'emoglobina, ma sembra essere più frequente nei pazienti trattati con lansoprazolo<sup>47</sup>.

Le preoccupazioni circa il rischio di trasformazione neoplastica delle cellule gastriche in relazione a terapie a lungo termine con IPP non sono mai state supportate. Dovrebbe peraltro essere sottolineata la possibile insorgenza di ipergastrinemia e di alterazioni istologiche nelle cellule gastriche (iperplasia, pseudoipertrofia e cisti delle ghiandole del fondo gastrico). In particolare per terapie prolungate da 4 a 7 anni è stato documentato un aumento delle cellule G che secercono gastrina<sup>49</sup>. Inoltre, anche polipi gastrici sono stati descritti sia in adulti che in bambini in terapia con IPP<sup>5</sup>.

## DOSI RACCOMANDATE

Sia l'omeprazolo che il lansoprazolo sono presenti in commercio come formulazioni solide a rilascio lento per somministrazione orale. L'omeprazolo è disponibile in capsule da 10 e 20 mg. Per il trattamento del RGE o dell'ulcera peptica la dose raccomandata per gli adulti è di 20 mg/die. Per le ulcere gastriche, la dose dovrebbe essere aumentata fino a 40 mg/die.

Per l'eradicazione dell'Hp il regime terapeutico per gli adulti prevede 20 mg/die di omeprazolo con 500 mg di claritromicina e 1 grammo di amoxicillina, due volte al giorno per 7-10 giorni<sup>8</sup>.

Nelle varie segnalazioni, e nei trial clinici, i bambini di età superiore a 3 anni

sono stati trattati con gli stessi dosaggi utilizzati nell'adulto. La maggior parte degli studi riporta l'uso di 20 mg nei bambini di età inferiore a 10 anni (o di peso compreso tra 15 e 30 kg), oppure di 40 mg in quelli di età superiore (o di peso > 30 kg). Alcuni studi hanno stabilito la dose sul peso del bambino, con regimi terapeutici che vanno da 0,2 mg/kg/die a 3,5 mg/kg/die. Viene suggerito che la dose ottimale sia di 0,7 mg/kg/die<sup>5,12</sup>.

Il dosaggio degli antibiotici utilizzato per l'eradicazione è molto vario tra gli studi condotti in età pediatrica: per l'amoxicillina è di 25-50 mg/kg in due somministrazioni (massimo 2 g/die); per la claritromicina di 7,5-30 mg/kg in due somministrazioni (massimo 1 g/die) e per il metronidazolo di 20 mg/kg in due somministrazioni (massimo 1 g/die).

Il lansoprazolo è disponibile in capsule da 15 e 30 mg. Negli adulti la dose d'avvio terapia per ulcere duodenali è di 15 mg/die; per l'ulcera gastrica o per l'esofagite erosiva la dose è di 30 mg/die. Nel caso di ulcera duodenale associata a infezione da Hp lo schema terapeutico per gli adulti comprende 30 mg di lansoprazolo, 500 mg di claritromicina e 1 grammo di amoxicillina due volte al giorno per 7-10 giorni<sup>8</sup>.

Ci sono invece dati molto limitati sull'uso del lansoprazolo in pediatria. Nello studio di Kato e collaboratori<sup>34</sup> la dose di lansoprazolo di 0,75 mg/kg veniva data 2 volte al giorno per una settimana, come parte di una terapia triplice per eradicare l'Hp.

Omeprazolo e lansoprazolo sono formulati in capsule contenenti granuli enteroprotetti. La gelatina della capsula si dissolve nello stomaco rilasciando i granuli. Il polimero che riveste i granuli è stato preparato appositamente per dissolversi solo a un pH superiore a 6, così da garantirne la dissoluzione solo a livello duodenale. Nei pazienti incapaci di deglutire le capsule o in quelli per cui è richiesta meno di una capsula, essa può venire aperta e i granuli possono essere sciolti in una sostanza debolmente acida (come succo di mela, yogurt o succo di arancia). L'uso di questa sostanza acida "diluente" mantiene la copertura enteroprotettiva, permettendo ai granuli stessi di rimanere intatti fino al raggiungimento dell'intestino tenue<sup>5,10</sup>.

Assumere i granuli e assumere le capsule intere danno la stessa biodisponibilità del farmaco. Ma una delle principali ragioni di abbandono di questa metodica di assunzione è la tendenza a masticare

i granuli. Masticare questi granuli non solo determina la liberazione di un gusto amaro molto forte ma anche distrugge la copertura protettiva che non difende più il farmaco dall'esposizione all'acidità gastrica. Un problema ulteriore è la possibilità, nel caso in cui l'IPP venga somministrato attraverso un sondino naso-gastrico, che il farmaco messo nel succo ostruisca il sondino stesso.

Diversi Autori hanno tentato di risolvere questo problema somministrando sodio bicarbonato insieme all'IPP per tamponare il pH acido dello stomaco. In teoria questo metodo proteggerebbe il farmaco dall'essere attivato nello stomaco e ne permetterebbe il passaggio nel duodeno per essere assorbito<sup>2</sup>. Phillips e collaboratori hanno descritto un metodo di preparazione per una sospensione di omeprazolo per bambini usando sodio bicarbonato con aromi<sup>50</sup>. Quercia e collaboratori hanno anche pubblicato la loro metodica per creare un omeprazolo liquido estemporaneo<sup>51</sup>. Queste formulazioni sono utili alternative per bambini che hanno difficoltà a inghiottire i granuli anche con il succo. Esistono nuove formulazioni che utilizzano microprecipitati del farmaco, rendendolo più facilmente assumibile, ma sono ancora in fase di valutazione.

## CONCLUSIONI

Nonostante siano formalmente indicati solo negli adulti, vista anche l'assenza di formulazioni pediatriche, questi farmaci sono diventati di uso sempre più frequente per il trattamento di malattie legate all'ipersecrezione gastrica nei bambini. Gli IPP sono una terapia altamente efficace per ulcere, RGE e malattie ipersecretive. Provvedono a un elevato livello di inibizione gastrica acida con scarsi effetti collaterali.

Il primo limite sul loro uso in età pediatrica riguarda l'inadeguata sperimentazione comparativa in termini di rischio/costo/beneficio rispetto all'uso degli anti-H2 nel trattamento dell'esofagite da reflusso o della rara malattia peptica Hp negativa. Il secondo limite riguarda la definizione del profilo di sicurezza di questa classe di farmaci per terapie prolungate.

Così come per l'adulto, vi sono situazioni cliniche, quali ad esempio l'esofagite severa o la necessità di eseguire terapia eradicante per l'infezione con Hp, in cui gli IPP sembrano offrire maggiori vantaggi rispetto agli anti-H2. L'utilizzo relativamente frequente degli inibitori dell'acidità (anti-H2 e IPP) nei casi di RGE non

complicato o nella profilassi-terapia della gastropatia da FANS o corticosteroidi è spesso irragionevole e andrebbe preso in considerazione solo in situazioni cliniche molto specifiche.

## Bibliografia

1. AA.VV. Progetto ARNO. Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica pediatrica. Rapporto 2000. CINECA 2002.
2. Gruppo Collaborativo Ospedaliero off-label-Pediatria. Prescrizione off-label nei reparti di Pediatria generale in Italia. Giornale Italiano di Farmacia clinica 2001;15(1):4-10.
3. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Off-label of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. Acta Paediatrica 2002;91:339-47.
4. Katelaris PH. New drugs, old drugs: proton pump inhibitors. Med J Australia 1998;169:208-11.
5. Israel DM, et al. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. J Ped Gastroenterol Nutr 1998;27:568-79.
6. Langtry HD, et al. Lansoprazole: an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. Drugs 1997;54:473-500.
7. Mathenson AJ, Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. Drugs 2001;61(12):1801-33.
8. Proton pump inhibitors. In: Olin BR (ed). Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc., 1999:305k-r.
9. Tran A, Rey E, Pons G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children. Clin Pharmacol Ther 2002;71(5):359-67.
10. Walters JK, et al. The use of omeprazole in the pediatric population. Ann Pharmacother 1998;32:478-81.
11. Anonimo. Il testo delle nuove note. BIF 2000; 5-6:17.
12. Anonimo. Alcuni quesiti sulle note 1 e 48. BIF 2001; 4-5:160-3.
13. Cucchiara S, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. Arch Dis Child 1993;69:655-9.
14. Gunasekaran TS, et al. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. J Pediatr 1993;123:148-54.
15. Karjoo M, et al. Omeprazole treatment of children with peptic esophagitis refractory to ranitidine therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:267-71.
16. Kato S, et al. Effect on omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity. J Pediatr 1996;128:415-21.
17. De Giacomo C, et al. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:528-32.
18. Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. J Pediatr 2000;137:800-7.
19. Alliet P, et al. Omeprazole in infants with cimetidine-resistant peptic esophagitis. J Pediatr 1998;132:352-4.
20. Bohmer CJ, et al. Omeprazole: therapy of choice in intellectually disabled children. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:1113-8.
21. Varughese LA, Mazur LJ. Is omeprazole helpful in the management of children with reflux oesophagitis? Arch Dis Child 2002;87:78-80.
22. Kumar Y, Sarvananthan R. Gastro-oesophageal reflux in children. Clinical evidence. BMJ Publ Group 2002.
23. Katzka D. Gastro-oesophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. Clinical Evidence London: BMJ Publ Group 2000:225-35.
24. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software Ltd.
25. Labenz J, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7.
26. Manes G, Mosca S, De Nucci C, et al. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis 2001;33(8):665-70.
27. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001;357:1738-42.
28. Harris A, Misiewicz JJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001;323:1047-50.
29. Chong SK. Gastrointestinal problems in the handicapped child. Curr Opin Pediatr 2001;13(5):441-6.
30. Dohil R, et al. Effective 2-wk therapy for *Helicobacter pylori* disease in children. Am J Gastroenterol 1997;92:244-7.
31. Kato S, et al. Omeprazole-based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. Pediatrics 1997;100:e3.
32. Moshkowitz M, et al. One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin, and nitroimidazole for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. Pediatrics 1998;102:e14.
33. Casswall TH, et al. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole in children with *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:415-8.
34. Kato S, et al. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. Helicobacter 1998;3:278-82.
35. Gottrand F, Kalach N, Spycykerelle C, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomised double-blind trial. J Pediatr 2001;139:664-8.
36. Jones NL, Sherman PM. Approaching *Helicobacter pylori* infection in children: level I evidence at last and word of caution. J Pediatr 2001;139: 622-3.
37. Gold BD, Abbott M, Colletti R, et al. Evidence-based guidelines for an approach to the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490-7.
38. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:207-13.
39. Koch M, et al. Prevention of non steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. Arch Internal Med 1996;156:2321-32.
40. Yeomans ND, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:719-26.
41. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:727-34.
42. Miselli M. Gastroprotezione e corticosteroidi. Informazione sui farmaci 2001;2-3:54-5.
43. Weil J, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000;46:27-31.
44. De Giacomo C, et al. Omeprazole treatment of severe peptic disease associated with antral G cell hyperfunction and hyperpepsinogenemia I in an infant. J Pediatr 1990;117:989-93.
45. Kaufman SS, Lyden ER, Brown CR, et al. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:194-8.
46. Francisco MP, Wagner MH, Sherman JM, et al. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35(1):79-83.
47. Freston JW, et al. Safety profile of lansoprazole: the US clinical trial experience. Drug Safety 1999;20:195-205.
48. Romero-Gomez M, et al. Acute hepatitis related to omeprazole. Am J Gastroenterol 1999;94 (4):1119-20.
49. Pashankar DS, Israel DM, Jevon GP, Buchan AM. Effect of long-term omeprazole treatment on antral G and D cells in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33(5):537-42.
50. Phillips J, et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit Care Med 1996;24:1793-800.
51. Quercia RA, et al. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. Am J Health-Syst Pharm 1997;54:1833-6.