

Una Nota al giorno...la 1

Enzo Ubaldi

(Coordinatore Area Gastroenterologica)

L'analisi della Nota 1 ci permette di sviluppare l'importante capitolo della prevenzione del danno gastrointestinale da FANS con agganci all'utilizzo appropriato dei FANS (tema che verrà compiutamente trattato in seguito con il commento alla Nota 66). È da premettere che la formulazione della Nota 1 ed 1 bis (non cambiata nell'ultima revisione) genera molta discussione perché soggetta a diverse interpretazioni. Da una interpretazione letterale e restrittiva si può dedurre che il misoprostolo è prescrivibile in classe B solo per pazienti in trattamento cronico con FANS e che abbiano avuto un episodio di sanguinamento del tratto gastroenterico superiore. Nel secondo numero del Bollettino d'informazione sui farmaci del settembre 1994, c'è un "Commento degli Esperti" in cui viene riportato "... l'uso di misoprostolo può essere considerato razionale in pazienti affetti da malattie reumatiche croniche "a rischio", trattati cronicamente con dosi elevate di acido acetilsalicilico o di altri antinfiammatori non steroidei, al fine di ridurre l'incidenza dell'ulcera gastrica, dell'irritazione gastrointestinale e del sanguinamento. I pazienti ad alto rischio comprendono gli anziani, i soggetti con malattie debilitanti concomitanti e con storia di ulcera."

Quindi il trattamento cronico sarebbe da intendersi riferito al trattamento prolungato di pazienti con malattie artroreumatiche croniche e la "prevenzione secondaria degli episodi di sanguinamento del tratto gastroenterico superiore" può essere interpretata come uso profilattico del misoprostolo "al fine di ridurre l'incidenza dell'ulcera gastrica, dell'irritazione gastrointestinale e del sanguinamento" in pazienti a rischio.

È intuitivo pensare di non aspettare un sanguinamento per poter fare profilassi (irrazionale dal punto di vista clinico e di costi-benefico) e poi il danno gastrico da FANS non è costituito solo dal sanguinamento. Questa spiegazione appare logica e supportata dalle evidenze, ma allora è necessario che la Nota venga riscritta (speriamo quanto prima) per non dover ricorrere ad "interpretazioni"! Non tutti i mali vengono però per nuocere e da questo cogliamo l'opportunità per affrontare in breve il problema gastropatia da FANS.

La gastropatia da FANS

In letteratura è questo il termine che viene attualmente utilizzato per riferirsi all'insieme delle lesioni gastroduodenali indotte dall'uso dei FANS: erosioni, ulcera gastrica e duodenale, sanguinamento e perforazione. Diversi studi hanno ormai confermato che lesioni gastroduodenali minime sono presenti in oltre il 50% dei pazienti che fa uso cronico di FANS, l'ulcera duodenale o gastrica si sviluppa nel 20-25% e l'emorragia ha una incidenza globale dell'1-3%. Le lesioni da FANS sono localizzate principalmente a livello gastrico e questo le differenzia dall'ulcera peptica. Infatti, mentre l'ulcera peptica è prevalentemente associata ad infezione da *Helicobacter pylori* e localizzata a livello duodenale, ha patogenesi ipersecretiva, è sintomatica e prevale nei giovani adulti, l'ulcera da FANS è

associata all'uso di questi, localizzata prevalentemente nello stomaco, determinata dalla deplezione delle prostaglandine, è spesso asintomatica ed è prevalente negli anziani.

Soggetti a rischio

Il gruppo di pazienti a rischio di gastropatia da FANS comprende principalmente gli anziani ed i soggetti con anamnesi positiva per ulcera e pregressi sanguinamenti del tratto gastroenterico superiore. Ma ci sono evidenze per altri fattori di rischio da tenere presenti come la coterapia, in particolare l'associazione FANS-cortisone e FANS-anticoagulanti (da evitare per il rischio di grave sanguinamento). I corticosteroidi, da soli, non causano un danno gastrointestinale significativo. Sono segnalate interazioni dei FANS con molti altri farmaci come ipoglicemizzanti orali, fenintoina, methotrexate, digossina, aminoglicosidi, metoclopramide, betabloccanti, ACE-inibitori e diuretici. Altro fattore di rischio sono le malattie croniche (cardiache, polmonari, diabete). Il fumo non aumenta il rischio che esiste invece per forte consumo di alcool.

Per quanto riguarda la gastrolesività diretta, è rilevante il dosaggio più che il tipo di FANS (argomento che si svilupperà con la Nota 66).

È incerto il rischio legato all'infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) senza ulcera: secondo alcuni lavori l'Hp deve essere considerato un fattore di rischio addizionale per la gastropatia in pazienti in trattamento a lungo termine con FANS.

I farmaci per la prevenzione

Nei pazienti a rischio che abbiamo considerato può essere giustificata la prevenzione della gastropatia quando è indispensabile usare i FANS. Il misoprostolo si è dimostrato efficace nel prevenire le ulcere da FANS e le lesioni da ASA.

Nell'importante studio MUCOSA del '95 in cui venivano considerati 8000 pazienti in terapia con FANS per almeno 6 mesi, il misoprostolo ha ridotto del 40-50% le complicanze come ulcera e sanguinamento e del 90% la perforazione di ulcera.

È da ricordare che il misoprostolo è l'unico farmaco per la prevenzione con indicazione in scheda tecnica.

Per gli inibitori di pompa protonica (IPP) non esistono ancora dati conclusivi. Dall'insieme dei dati attualmente disponibili risulta che l'omeprazolo è efficace come il misoprostolo nel ridurre il rischio di ulcera gastrica.

Gli IPP ad alto dosaggio (omeprazolo 20-40 mg, lansoprazolo 30 mg) sembrano più efficaci rispetto alla ranitidina ed al misoprostolo nel guarire le ulcere gastriche e duodenali in pazienti che non possono interrompere il FANS.

In diversi studi di efficacia con gli IPP non è ben chiaro, comunque, se la prevenzione delle ulcere è legata più alle forme da *Helicobacter p.* o a quelle da FANS (risultati condizionati dalla selezione dei

pazienti). Per gli anti-H2 ci sono dati chiari di effetto protettivo a livello duodenale, ma di inefficacia a livello gastrico. I risultati di due studi recenti su grossi numeri di pazienti debbono indurci ad un uso ponderato degli antisecretori a scopo profilattico (in verità molto spesso indotto). In uno studio retrospettivo e caso-controllo condotto su 3.524 pazienti ospedalizzati per complicanza gastrointestinale da FANS, l'uso di gastroprotettori è risultato fattore di rischio: l'incidenza di ospedalizzazione per sanguinamento era minima con con misoprostolo (OR 1.09), aumentata del 30% con anti-H2 (OR 1.34) e dell'80% con sucralfato (OR 1.84), raddoppiata con omeprazolo (OR 2.0). In uno studio prospettico su pazienti con artrite reumatoide in trattamento prolungato con FANS si è osservata una maggiore ospedalizzazione tra i pazienti che assumevano antisecretori a scopo preventivo. È probabile che gli antisecretori, per la forte azione sintomatica, possano mascherare quei sintomi che altrimenti indurrebbero i pazienti a sospendere la terapia con FANS, favorendo in tal modo l'instaurarsi di lesioni asintomatiche a rischio di complicanze. Il sucralfato si è dimostrato inefficace nel prevenire le lesioni e le ulcere gastroduodenali da FANS.

