

## **Nota 1, prevenzione del danno da fans**

**Commento di Enzo Ubaldi**

Responsabile nazionale Area Gastroenterologia, SIMG

Classe A, limitatamente alla seguente indicazione: prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica): Misoprostolo; Lansoprazolo; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo.

Motivazioni e criteri applicativi

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.

È noto che i FANS determinano un rischio di ulcera peptica e sue complicanze (perforazione, emorragia), e di emorragia da gastrite erosiva. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti.

Il misoprostolo è stato il primo farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia nel ridurre l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali (ADR) da FANS. Un trial di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha dimostrato la riduzione di incidenza delle complicanze gravi (perforazione, emorragia, ostruzione pilorica); una meta-analisi di 24 trial ha dimostrato una riduzione di incidenza delle ulcere gastriche (NNT=8) e delle ulcere duodenali (NNT=30). Il misoprostolo ha però una tollerabilità mediocre (dispepsia, dolore addominale, diarrea); nel trial citato i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1%  $p<0,001$ ).

Numerosi trial hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo. L'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e con misoprostolo in due trial con uguale disegno. In tutti e due i trial venivano studiati soggetti che seguitavano il trattamento con FANS e avevano già

un'ulcera in atto o almeno 10 erosioni, gastriche o duodenali. In entrambi i trial l'omeprazolo era più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non-sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS.

Nella parte iniziale della nota sarebbe stato a mio parere più corretto riportare “prevenzione del danno gastrointestinale” (o meglio della “gastropatia da FANS”, come vengono attualmente indicate in letteratura l'insieme delle lesioni gastroduodenali indotte dall'uso dei FANS), in quanto i FANS non provocano solo emorragia, come poi specificato nelle motivazioni.

Questa Nota riguarda i “pazienti a rischio in trattamento cronico”, quindi a lungo termine, con FANS non selettivi. Effettivamente gli studi di prevenzione degli eventi avversi gastroenterici da FANS sono stati quasi tutti condotti in pazienti con artrite reumatoide che assumevano FANS continuativamente per almeno 6 mesi.

Non sembrerebbe quindi autorizzata la “gastroprotezione” per brevi trattamenti che frequentemente utilizziamo per malattie artroreumatiche.

Tra i principi attivi sono stati inseriti gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP).

È da tenere presente che viene riportato “secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica”.

Orbene, nella scheda tecnica degli IPP, a meno di prossime variazioni, NON è riportata l'indicazione della prevenzione della gastropatia da FANS.

A questo punto si pone il problema medico-legale della responsabilità del medico prescrittore, anche penale, di eventuale reazione avversa derivante dall'uso di un farmaco per condizione clinica non autorizzata in scheda tecnica. Nello specifico, sembrerebbe che gli IPP possano essere usati unicamente in pazienti ulcerosi che necessitano di FANS a lungo termine (vedi sotto).

## Motivazioni e criteri applicativi

Tra i soggetti a rischio, oltre a quelli riportati, bisogna ricordare i pazienti con malattie croniche (cardiache, polmonari, diabete), i pazienti in politerapia (i FANS interagiscono con ipoglicemizzanti orali, digossina, betabloccanti, ACE-inibitori, diuretici, fenitoina, metoclopramide, aminoglicosidi) e i pazienti con elevato consumo di alcool (esistono evidenze).

I cortisonici, da soli, non provocano lesioni gastroduodenali significative, e quindi è inutile “gastroproteggere” se non vengono utilizzati contemporaneamente a FANS e/o anticoagulanti. Gli studi di riferimento con misoprostolo sono stati condotti a dosaggio di 600 mg/die (200mg x 3). Esistono però evidenze di pari efficacia preventiva con dosaggi di 400 mg (200 mg x 2 dopo i pasti) con buon incremento della tollerabilità.

Gli IPP hanno la stessa efficacia preventiva del misoprostolo.

È bene richiamare l'attenzione su un aspetto: dall'insieme dei dati di letteratura risulta che gli IPP sono superiori al misoprostolo ed alla ranitidina nel guarire ulcere gastriche o duodenali in pazienti che non possono interrompere il FANS (quindi, razionalmente, andrebbero utilizzati in questa definita condizione).

## Appendice

Nei criteri applicativi non viene fatta menzione del ruolo dell'infezione da *Helicobacter pylori* nei pazienti che fanno uso cronico di FANS. Anche se la Nota 1 riguarda i farmaci utili alla prevenzione della gastropatia da FANS, non si può non tenere conto di questa problematica.

Secondo le conclusioni della Consensus di Maastricht-2000, l'eradicazione dell'*H. pylori*:

- Riduce l'incidenza di ulcera, se effettuata prima dell'uso dei FANS;
- Da sola è insufficiente a prevenire il sanguinamento recidivante da ulcera in soggetti ad alto rischio che utilizzano FANS;
- Non migliora la guarigione di ulcera gastrica o duodenale nei pazienti in terapia antisecretiva che continuano ad assumere FANS.

(*H. pylori* e FANS/aspirina sono fattori di rischio indipendenti per l'ulcera peptica)

## Conclusioni

A fronte dei dati sull'efficacia di misoprostolo ed IPP nel ridurre il rischio di gastropatia da FANS, ci sono 2 studi che debbono far riflettere.

In uno studio l'uso di gastroprotettori è risultato essere un fattore di rischio: l'incidenza di ospedalizzazione per sanguinamento gastrico era minima con misoprostolo, aumentata del 30% con anti-H2 e dell'80% con sucralfato, raddoppiata con omeprazolo.

In un altro studio prospettico, condotto su pazienti con artrite reumatoide in trattamento cronico con

FANS, si è osservata una maggiore ospedalizzazione tra coloro che assumevano antisecretori per gastroprotezione.

Questi risultati indicherebbero che gli antisecretori possono mascherare quei sintomi gastrici che solitamente inducono i pazienti a sospendere il trattamento con FANS, favorendo in tal modo lo sviluppo di lesioni asintomatiche a rischio di complicanze.

In sintesi, sembra opportuno ricordare le raccomandazioni da più parti formulate:

- Utilizzare i FANS quando strettamente necessari, con particolare cautela nei soggetti a rischio (ricordiamo che l'Italia è il paese europeo con più largo consumo di FANS)
- Possibilmente far ricorso ad analgesici quando non è necessaria l'azione antinfiammatoria (in primis il paracetamolo a dosaggio efficace: 1000 mg x 3/die)
- Quando deve essere utilizzato un FANS, nei soggetti a rischio è preferibile l'utilizzo di FANS inibitori selettivi della Cox2 (vedi nota 66).

