

LA PREVENZIONE DEL DANNO GASTROINTESTINALE NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CRONICO CON ASPIRINA A BASSE DOSI

Enzo Ubaldi

*Responsabile Area Gastroenterologia,
Società Italiana di Medicina Generale*

L'acido acetilsalicilico (ASA) a bassi dosaggi (75-325 mg/die) è oggi largamente utilizzato nella pratica clinica quale efficace agente anti-aggregante per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio.

La tossicità gastrointestinale ne rappresenta il principale effetto collaterale. È noto infatti che l'ASA, anche a basso dosaggio (75 mg/die), aumenta il rischio di sanguinamento gastro-duodenale. Tuttavia, sebbene solo una piccola percentuale di pazienti in trattamento cronico con ASA a basse dosi sviluppi questi effetti collaterali, l'uso sempre più diffuso di ASA nella patologia cardiovascolare si associa a un possibile vasto numero di complicanze clinicamente evidenti.

A più di cento anni dalla comparsa sul mercato, l'aspirina costituisce probabilmente il farmaco tutt'oggi più ampiamente prescritto. Dai dati ottenuti da Health Search, l'Istituto di Ricerca della SIMG, emerge infatti che, dall'analisi di una popolazione di 390.000 assistiti, il 4,5% assume ASA a basse dosi a lungo termine (negli ultra 65enni la percentuale è del 14,8%); nei pazienti diabetici l'assunzione di ASA si ha mediamen-

te nel 19,3 e nel 22,7% degli ultra 65enni (Tab. I).

Per la rilevanza del problema, il Medico Generale si trova frequentemente a dover valutare i rischi ed i benefici derivanti da un trattamento a lungo termine con ASA nel singolo paziente, specie nell'anziano che è più a rischio di complicanze. Spesso la scelta non è semplice, non sempre sono disponibili informazioni appropriate ed il dubbio accompagna molte decisioni.

Nel tentativo di orientare correttamente il nostro iter decisionale, abbiamo richiesto il contributo di esperti di questa problematica in campo gastroenterologico, di seguito riportato; le conclusioni sono state riviste e condivise.

ASA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: QUAL È IL RISCHIO DI EMORRAGIA DIGESTIVA? UN APPROCCIO EBM

Maurizio Koch, Pierluigi Koch*

*Unità interdipartimentale di Oncologia Digestiva,
Dipartimento di Gastroenterologia e Medicina
Interna, Azienda Ospedaliera "San Filippo Neri",
Roma; * Servizio di Fisiopatologia Respiratoria,
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS,
Palidoro, Roma*

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di morbilità e decesso in Europa ed in Italia. I benefici dell'aspirina per i pazienti con malattia cardiovascolare già diagnosticata sono ben noti¹. L'uso dell'aspirina per la prevenzione primaria (prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti senza storia di malattia cardiovascolare) è invece tuttora oggetto di controversia. Sono ora disponibili 5 studi randomizzati di almeno 1 anno di durata²⁻⁶.

Una recentissima revisione da parte dell'*US Preventive Services Task Forces* (maggio 2002) raccomanda con forza al medico di famiglia di discutere la prevenzione con aspirina negli adulti che sono a rischio elevato di malattia coronaria. La discussione con il paziente dovrebbe esaminare i benefici ma anche i rischi potenziali della terapia con aspirina⁷. La USPSTF dimostra infatti, con un'attenta analisi della letteratura, che l'aspirina aumen-

TABELLA I
Percentuale di pazienti che utilizza ASA a basse dosi. Dati Health Search, luglio 2002 su 390.000 assistiti.

Popolazione generale	4,5%
> 65 anni	14,8%
Diabetici	19,3%
Diabetici > 65 anni	22,7%

TABELLA II
Stima dei benefici e dei rischi dell'aspirina data per 5 anni a 1000 soggetti con livelli diversi di rischio di malattia coronarica (adattato da USPSTF ⁷).

BENEFICI E RISCHI	RISCHIO DI BASE DI MALATTIA CORONARICA A 5 ANNI		
	1%	3%	5%
Mortalità totale*	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto
Eventi coronarici	1-4 evitati	4-12 evitati	6-20 evitati
Ictus emorragico	0-2 provocati	0-2 provocati	0-2 provocati
Emorragia digestiva maggiore [#]	2-4 provocati	2-4 provocati	2-4 provocati

* = Le stime si basano su una riduzione relativa del rischio di eventi coronarici del 28% tra i pazienti trattati con aspirina, ed assumono che la riduzione del rischio rimanga costante nel corso degli anni; ** = Le cifre del rischio possono essere alte anche più di 3 volte se il paziente è anziano sopra i 70 anni, od ancora di più se presenta uno o più degli altri fattori di rischio (Tab. IV) .

ta l'incidenza dell'emorragia gastrointestinale e dell'ictus emorragico.

Benefici e rischi dell'aspirina: come identificare il paziente che potrebbe beneficiare dell'aspirina per la prevenzione cardiovascolare primaria?

La decisione sulla proposta di prevenzione con aspirina dovrebbe tenere in considerazione il rischio complessivo di malattia cardiaca e di effetti farmacologici avversi. Pertanto la bilancia tra benefici e rischi è favorevole soprattutto tra i pazienti a rischio elevato (quelli con rischio di evento coronarico sopra o pari al 3% a 5 anni): tuttavia anche alcuni soggetti con rischio inferiore potrebbero considerare che i benefici potenziali superino i rischi. La discussione sulla terapia dovrebbe dunque mettere a fuoco i benefici coronarici, come la prevenzione dell'infarto del miocardio, ed i rischi, come il sanguinamento cerebrale e gastrointestinale.

Benefici e rischi dell'aspirina: come identificare il paziente che potrebbe avere un sanguinamento gastrointestinale da aspirina?

L'aspirina elevava il rischio di emorragia digestiva in tutti e 5 gli studi di prevenzione primaria. I dati cumulativi portano ad un aumento del rischio di sanguinamento non cerebrale di 1,7 (OR, limiti di confidenza 1,4-2,1). Ciò si traduce in un eccesso di sanguinamenti maggiori gastrointestinali di 0,7 (limiti di confidenza 0,4-0,9) ogni 1.000 pazienti trattati con aspirina per 1 anno, ovvero 0,07% all'anno.

Diverse metanalisi confermano il rischio elevato di emorragia digestiva da aspirina. Ad esempio Roderick ha rivisto 21 studi controllati con aspirina nella prevenzione secondaria ⁸. L'aumento di rischio cumulativo per emorragia digestiva risultava tra 1,5 e 2,0 (OR). Il rischio era superiore nei pazienti con dosaggio di aspirina > 300 mg/die, rispetto ai dosaggi inferiori, ma la differenza non risultava statisticamente significativa.

Recentemente Derry e Loke ⁹ hanno eseguito una nuova

metanalisi sugli studi di lunga durata (> 1 anno di prevenzione con aspirina). I trial identificati erano 24 per un totale di 66.000 pazienti, seguiti per una durata media di 28 mesi. L'uso dell'aspirina aumentava la probabilità di un'emorragia gastrointestinale (OR cumulativo 1,68, limiti di confidenza 1,51-1,88). La differenza in termini di rischio assoluto (ovvero incidenza percentuale di emorragia nel gruppo controllo - incidenza percentuale di emorragia nel gruppo aspirina) era a 28 mesi dell'1,05%. Gli autori calcolano il numero dei pazienti da trattare con aspirina per avere un episodio di emorragia (*number of patients needed to harm* - NNH) in 126 per una terapia di 28 mesi: ossia, ogni 126 pazienti trattati per 28 mesi, 1 presenta emorragia digestiva in più rispetto ai non trattati. Gli autori hanno tentato un'analisi del rischio relativo ai diversi dosaggi, ma non hanno identificato alcuna differenza statisticamente significativa (dosi > 1 g vs. dosi inferiori: OR 1,0, limiti di confidenza 0,98-1,05). Stalnikowicz-Darvasi ha eseguito una metanalisi di 9 trial di basse dosi di aspirina per la prevenzione, di durata di almeno 3 mesi ¹⁰: l'OR cumulativo per tutti i sanguinamenti gastrointestinali era di 1,5 (limiti di confidenza 1,3-1,7). Ancora, una metanalisi di Cappelleri ¹¹ nel valutare la differenza in rischio di emorragia tra pazienti ad alto rischio per malattia cardiaca sottoposti a dosi elevate e minori di aspirina, non ha identificato alcuna differenza. Gli autori non hanno trovato alcuna correlazione tra dosi e rischio di emorragia, anche se i disturbi gastrointestinali come la dispepsia avevano una maggior prevalenza tra i pazienti sottoposti a dosi più elevate.

Peraltro le diverse formulazioni "protette" di aspirina (*enteric coated*, o tamponate) non riducono il rischio delle complicanze rispetto alle formulazioni usuali ¹².

Deve essere però ricordato che la maggior parte dei pazienti negli studi sulla prevenzione primaria con aspirina erano uomini tra i 40 ed i 60 anni di età, ed a questo gruppo di età possono essere estrapolate le cifre di rischio appena presentate.

TABELLA III
L'effetto dell'aspirina in sintesi.

ESITO	ODDS RATIO	(LIM. DI CONF. 95%)
<i>Benefici</i>		
Infarto del miocardio	0,72	(0,60-0,87)
Morte correlata ad evento cardiovascolare	0,87	(0,70-1,09)
Ictus, totale	1,02	(0,85-1,23)
Mortalità per tutte le cause	0,93	(0,84-1,02)
<i>Danni</i>		
Ictus emorragico	1,4	(0,9-2,0)
Emorragia digestiva maggiore	1,7	(1,4-2,1)

Lo studio controllato in doppio cieco di Silagy¹³ esaminava gli effetti collaterali di una bassa dose di aspirina (100 mg/die) in 400 pazienti, di età > 70 anni. In effetti, l'incidenza di sanguinamento gastrointestinale nel gruppo aspirina risultava del 3% già dopo il primo anno di follow-up. Nessun evento emorragico compariva nel gruppo di controllo, non sottoposto ad aspirina. Le meta-analisi esistenti non hanno determinato od esaminato se l'età modifica il rischio di emorragia indotto da aspirina, anche se dati da studi di coorte suggeriscono che in effet-

ti il rischio assoluto di sanguinamento è più elevato negli anziani¹⁴.

Sommario (Tab. III)

L'aspirina, data anche a basse dosi come prevenzione, sembra aumentare il rischio di emorragia per un fattore di 1,5 o 2. L'eccesso di rischio assoluto per emorragia digestiva maggiore sembra avvicinarsi a 3 ogni 1.000 pazienti di media età che ricevano aspirina a basse dosi per 5 anni. Tassi più alti di incidenza sono probabili nei pazienti anziani (fino a 2 per 1.000/ anno, ovvero allo 0,2% per anno), e possibili tra chi usa dosi maggiori di aspirina. L'incidenza dell'emorragia deve essere attesa ancora superiore in presenza di uno o più fattori di rischio, seguendo gli studi sull'uso cronico di FANS od aspirina (Tab. IV) nei quali il rischio può oscillare, a seconda del numero di fattori, dal 4% (presenza di 1 fattore di rischio) fino al 6% annuo per la presenza di 4 fattori di rischio¹⁵.

La Tabella IV riporta i fattori di rischio che elevano il rischio di complicanze da FANS, desunta da un'ampia recente revisione della letteratura¹⁵. La Tabella presenta l'OR per i singoli fattori di rischio, ovvero il numero di volte di cui potrebbe aumentare il rischio di base di sanguinamento da aspirina (1,5-2,0 ogni 1.000 pazienti per anno, ovvero 0,15-0,2% per anno) all'anno in caso di presenza del fattore di rischio¹⁵. Ad esempio, l'uso concomitante di altri FANS potrebbe aumentare il rischio di emorragia di 4,4 volte (OR 4,4): il rischio ipotizzabile di emorragia digestiva derivante dall'uso di aspirina e di un altro FANS sale così a 0,20% moltiplicato 4,4 = 0,88% all'anno.

Tra i fattori di rischio più frequenti, elevano il rischio di complicazioni (emorragia, perforazione, od entrambe) l'età sopra i 60 anni, la storia di pregressa malattia ulcerosa, la storia di malattia cardiaca, l'uso di dosi elevate di FANS, l'uso concomitante di steroidi ed anticoagulanti.

TABELLA IV
Fattori di rischio per complicanza da uso di FANS (emorragia o perforazione) (da¹⁵, mod.).

FATTORE DI RISCHIO	ODDS RATIO
<i>Età, anni</i>	
> 70	2,0-2,8
> 75	2,2-4,9
> 80	5,4
<i>Storia di:</i>	
ulcera peptica	2,3-2,8
sintomi gastrointestinali*	2,0-2,1
malattia cardiaca	1,8
<i>Uso di FANS oltre aspirina:</i>	
per via orale	4,4
per via intramuscolare	12,1
ad elevato dosaggio	7,0-9,8
> 1	7,8-9,0
<i>Uso di glucocorticoidi</i>	1,8-2,4
<i>Uso di anticoagulanti</i>	12,7
<i>Fumo</i>	1,6
<i>Alcol</i>	1,8

* = Storia di sintomi indotti da FANS.

TABELLA V
Trattamento di ulcere da FANS od aspirina (da 17, mod.).

ESITO: GUARIGIONE AD 8 SETTIMANE DELLE ULCERE GASTRICHE + DUODENALI

TERAPIA IPP	TERAPIA DI CONTROLLO	PAZ.	N. IPP, %	GUARIGIONE CONTROLLO, %	DIFF** %	NNT**	P**
OME* 40	OME 20	489	88	84	4	25	< 0,05
OME (20+40)	RAN* 150x2	327	87	70	17	6	< 0,05
OME (20+40)	MISO* 200x4	558	86	74	12	9	< 0,05

** Diff = Rate difference (nomenclatura EBM: RD) ovvero absolute risk difference (ARR): differenza tra le percentuali nei 2 gruppi; NNT = Number of patients to be treated: numero dei pazienti da trattare per avere almeno un evento in più alle 8 settimane, rispetto al trattamento di controllo; P = Livello di significatività (alfa); * OME = Omeprazolo (le cifre si riferiscono al dosaggio giornaliero); RAN = Ranitidina; MISO = Misoprostolo.

Quale prevenzione nel paziente ad alto rischio di complanze e che debba fare uso di aspirina?

Le opzioni sono attualmente 3. L'analisi dell'evidenza porta ad alcune conseguenze operative ben definite:

- Usa concomitante di H₂-antagonisti.* Secondo una recente metanalisi gli H₂-antagonisti non hanno alcun ruolo al dosaggio usuale nella prevenzione del danno gastrointestinale da FANS o aspirina¹⁶.
- Usa concomitante di IPP.* Una recente metanalisi, aggiornata al 2000, su 3 trial randomizzati, dimostra una notevole efficacia degli IPP¹⁷. Essi sono in grado di portare a guarigione ulcere gastriche e duodenali indotte da FANS od aspirina, anche in caso di necessità di prosecuzione del FANS o dell'aspirina (Tab. V). La dose usuale giornaliera di IPP è sufficiente nella terapia delle ulcere già sviluppatesi; il passaggio ad una dose doppia migliora il tasso di cicatrizzazione del solo 4% (NNT 25, occorre trattare cioè 25 pazienti con la dose doppia per avere una cicatrizzazione in almeno un paziente in più rispetto alla dose singola ad 8 settimane). Omeprazolo è superiore a ranitidina (+17%) ed al

misoprostolo (+12%): le differenze sono statisticamente significative: basta trattare per 8 settimane 6 pazienti o 9 con omeprazolo per ottenere la cicatrizzazione in almeno un paziente in più, rispetto alla terapia con ranitidina o misoprostolo.

Gli IPP sono efficaci anche nella prevenzione secondaria delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti in trattamento cronico con FANS o aspirina (Tab. VI).

La dose usuale giornaliera standard di IPP è sufficiente nella prevenzione delle ulcere; omeprazolo è superiore a ranitidina (-7% di ulcere gastriche o duodenali a 6 mesi) ed a misoprostolo (-5%). Basta trattare per 6 mesi 14 o 18 pazienti con omeprazolo 20 mg al giorno per ottenere la prevenzione di un'ulcera in almeno un paziente in più, rispetto alla terapia con ranitidina o misoprostolo.

- Usa concomitante di misoprostol.* Una recente metanalisi, aggiornata al 1996, su 12 trial randomizzati, dimostra una notevole efficacia del misoprostol nella prevenzione delle ulcere gastriche ed anche duodenali nel lungo termine¹⁶. Il misoprostol è una prostaglandina di sintesi che sembra prevenire il danno

TABELLA VI
Prevenzione secondaria delle ulcere da FANS od aspirina (da 17, mod.).

ESITO: COMPARSA DI ULCERE GASTRICHE + DUODENALI A 6 MESI

TERAPIA IPP	TERAPIA DI CONTROLLO	PAZ	N. IPP, %	COMPARSA ULCERE CONTROLLO, %	DIFF** %	NNT**	P**
OME* 20 mg	RAN* 150 x 2	850	2,9	10,2	7,3	14	< 0,05
OME* 20 mg	MISO* 200 x 2	570	15,3	20,6	5,3	18	< 0,05

** Diff = Rate difference (nomenclatura EBM: RD) ovvero absolute risk difference (ARR): differenza tra le percentuali nei 2 gruppi; NNT = Number of patients to be treated: numero dei pazienti da trattare per avere almeno un evento in più alle 8 settimane, rispetto al trattamento di controllo; P = Livello di significatività (alfa); * OME = Omeprazolo (le cifre si riferiscono al dosaggio giornaliero); RAN = Ranitidina; MISO = Misoprostolo.

gastrico da FANS. Misoprostol induce una significativa riduzione del rischio di ulcera gastrica (-8,4%, limiti di confidenza da -17,7 a -1,0%; $P < ,001$) e di ulcera duodenale (-3,4%, limiti di confidenza da -5,8 a -0,1%; $P < ,001$) nel lungo termine. Misoprostol è l'unica molecola dimostratasi efficace nel ridurre anche le *complicanze* nel lungo termine, oltre che le ulcere. Il numero di pazienti da trattare con misoprostolo per prevenire almeno una complicanza emorragica oscilla, su base annua, da 125 per il trattamento di prevenzione nella popolazione generale a 20 in caso di presenza di 1 fattore di rischio, a 17 (presenza di 2 fattori di rischio), a 15 (3 fattori), a 17 (4 fattori)¹⁵. Tuttavia il misoprostolo comporta un rischio di diarrea e/o di dolore addominale nel 14%, rispetto al placebo, con un tasso di sospensione per l'effetto collaterale nel 6% dei pazienti. Correggendo per i pazienti costretti alla sospensione del farmaco per la comparsa di effetti collaterali, il numero di pazienti da trattare per prevenire almeno un episodio di emorragia oscilla tra 132 (popolazione generale media sottoposta a FANS), a 105 (1 fattore di rischio), a 45 (2 fattori), a 25 (3 fattori di rischio) ed a 18 (4 fattori). L'efficacia di prevenzione sulla complicanza emorragica è superiore laddove più elevato è il rischio di base per la presenza di fattori di rischio, quali l'età sopra i 60 anni, la storia di pregressa malattia ulcerosa, la storia di malattia cardiaca, dosi elevate concomitanti di FANS, l'uso concomitante di steroidi o anticoagulanti. La co-terapia di prevenzione del danno da ASA dovrebbe essere pertanto raccomandata soltanto nei pazienti a rischio più elevato di complicazioni, cioè quelli con almeno 2 fattori di rischio.

Il prossimo futuro ci metterà a disposizione un approccio del tutto nuovo: la *nitric oxide* (NO) - aspirina. L'aggiunta di NO alla aspirina sembra offrire, dai dati disponibili, un efficace profilo di maggior tollerabilità gastrica e di identica potenza anti-aggregante¹⁸.

Bibliografia

- 1 He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
- 2 Final Report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- 3 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in male doctors. *Br Med J* 1988;296:313-6.
- 4 Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.
- 5 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT study group. Lancet* 1998;351:1755-62.
- 6 Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention

Project. *Lancet* 2001;357:89-95.

- 7 US. Preventive Services Task Forces. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
- 8 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:219-26.
- 9 Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- 10 Stalnikowicz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events. A critical analysis. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:13-6.
- 11 Cappelleri JC, Lau J, Kupelnick B, Chalmers TC. Efficacy and safety of different aspirin dosages on vascular disease in high risk patients. A meta-regression analysis. *Online J Curr Clin Trials* 1995;doc n. 174.
- 12 Kelly JP, Kaufmann DW, Jurgelson JM, Sheenan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 348:1413-6.
- 13 Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonlin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:84-9.
- 14 Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
- 15 Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Digest Liver Dis* 2000;32:138-51.
- 16 Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-32.
- 17 Koch M, Koch PG, D'Ambrosio L, Gili L, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials using proton pump inhibitors (dati in corso di pubblicazione).
- 18 Whittle BJR. Safer non-steroidal anti-inflammatory drugs: are cyclo-oxygenase inhibitors or nitric oxide non-steroidal anti-inflammatory drugs the grand finale? *Digest Liver Dis* 2002;34:393-7.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE CON ASA E RISCHIO DI COMPLICANZE EMORRAGICHE GASTRO-DUODENALI: QUALE IL RUOLO DELL'*HELICOBACTER PYLORI*?

Antonio Gasbarrini, Maurizio Gabrielli, Paolo Pola, Giovanni Gasbarrini

Medicina Interna, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Policlinico Gemelli, Roma

Oltre agli antifiammatori e all'ASA nello specifico, l'altro principale fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze emorragiche del tratto digestivo superiore è rappresentato dall'infezione da *Helicobacter pylori* (HP).

In effetti, essendo entrambi agenti in grado di determinare un danno della mucosa gastro-duodenale, HP e ASA a basse dosi potrebbero agire sinergicamente nel determinare di complicanze emorragiche a questo livello. È stato infatti osservato come l'assunzione cronica di ASA usato a dosi antiaggreganti si associ a un danno mucoso più severo nei soggetti HP-positivi rispetto ai negativi¹.

Se l'infiammazione gastrica da *HP* si associa ad aumentato rischio di tali complicanze, allora l'eradicazione del batterio potrebbe davvero ridurre il rischio nei pazienti con uso cronico di ASA.

A questo proposito, è recentemente apparso in letteratura un interessante studio, effettuato da Chan et al.², che hanno valutato, in un trial di vaste dimensioni, prospettico, randomizzato, se l'eradicazione di *HP* fosse equivalente alla terapia cronica con IPP nel prevenire episodi di sanguinamento gastro-duodenale da ASA. Nello studio sono stati inclusi pazienti con infezione da *HP* e uso cronico di ASA a basse dosi (≤ 325 mg/die), con evidenza di sanguinamento dal tratto digestivo superiore per ulcera o erosioni. I pazienti hanno quindi sospeso temporaneamente la terapia antiaggregante e assunto omeprazolo (20 mg/die) per 8 settimane, al fine di promuovere la guarigione delle lesioni. Successivamente sono stati randomizzati a ricevere co-terapia con omeprazolo 20 mg/die per 6 mesi o terapia eradicante l'*HP* a base di bismuto citrato 120 mg, tetraciclina 500 mg, metronidazolo 400 mg (4 volte al giorno per una settimana). L'end-point primario è stata la ricorrenza di sanguinamento dal tratto digestivo superiore entro 6 mesi dall'inizio di uno dei due trattamenti, definito da ematemesi, melena, o riduzione dei livelli di emoglobina, in presenza di erosioni o ulcere documentate endoscopicamente. Sono stati valutati in tutto 250 pazienti, con una età media di 69 anni. Nessuna differenza statisticamente significativa era presente circa la percentuale di pazienti che hanno abbandonato lo studio, altri fattori di rischio ambientali per ulcera peptica (fumo di sigaretta, consumo di alcool), sede e numero delle ulcere, comorbidità, dosaggio di ASA prima dell'arruolamento. La percentuale di eradicazione è stata del 93%. Nei 6 mesi di follow-up, 3 pazienti sul totale dei 250 (1,2%) hanno presentato ricorrenza di sanguinamento, confermato endoscopicamente: 1 nel gruppo dei 125 trattati con omeprazolo (0,8%), e 2 nei restanti trattati con terapia eradicante (1,6%), una differenza non significativa statisticamente.

I dati attualmente presenti in letteratura³ suggeriscono quindi che: complicanze emorragiche gastro-duodenali, sia pur rare, possono verificarsi nel corso di un trattamento cronico con ASA a dosi antiaggreganti, in particolare in due sottogruppi di pazienti, ovvero quelli con anamnesi positiva per precedenti sanguinamenti dal tratto digestivo superiore e i soggetti con età avanzata; in tali pazienti, l'eradicazione di *HP* sembra efficace tanto quanto la terapia con IPP nel prevenire tali complicanze.

Ad oggi appaiono invece necessari ulteriori studi al fine di chiarire: l'efficacia dell'eradicazione e della terapia con IPP in periodi superiori ai 6 mesi; se esiste un effetto sinergico dall'associazione di terapia eradicante l'*HP* e successivo trattamento con IPP; ed infine se è utile eradicare il batterio anche in soggetti che devono iniziare o assumono terapia cronica con ASA a basse dosi

e che non presentino un "alto" rischio per emorragia gastro-duodenale.

Bibliografia

- 1 Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1751-7.
- 2 Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
- 3 Peek RM Jr. Elimination of *Helicobacter pylori* or acid in high-risk users of aspirin or nonsteroidal medications: final answer? *Gastroenterology* 2002;122:238-40.

CONCLUSIONI

Dall'analisi delle evidenze ad oggi disponibili è possibile trarre alcune considerazioni che possono indicare al Medico Generale la scelta più appropriata per la prevenzione, nel singolo paziente, delle complicanze legate all'uso cronico di ASA a bassi dosaggi.

- L'aspirina (ASA) è ampiamente usata per prevenire e trattare le malattie cardiovascolari ma porta ad un aumentato rischio di emorragia gastrointestinale.
- Il beneficio "netto" dell'ASA aumenta con l'aumentare del rischio cardiovascolare e questo va tenuto presente se deve essere usata come profilassi (quindi vanno valutati gli "outcomes" clinici prevenuti o causati dall'ASA).
- Non esistono evidenze che ridurre la dose o modificare la formulazione ed il rilascio riduca l'incidenza di emorragia gastrointestinale. I sintomi dispeptici sono più frequenti con dosaggi maggiori, ma questi non correlano con il danno della mucosa gastrica: possono esserci sintomi importanti in assenza di lesioni e viceversa.
- I soggetti più a rischio di complicanze, come anche riportato nel commento della nota 1 CUF, sono quelli di età > 65 anni, con storia di pregressa malattia ulcerosa o di pregresse emorragie intestinali, in terapia concomitante con FANS o cortisonici o anticoagulanti (a questi fattori si deve aggiungere la presenza di malattia cardiaca - Tab. IV). La presenza di più fattori aumenta ulteriormente il rischio.
- Il trattamento per la prevenzione del sanguinamento è giustificato nei soggetti a rischio ("è ingiustificata una gastroprotezione farmacologica generalizzata" come riportato nella revisione della nota 1 ancora non pubblicata). Ci sono differenze nelle evidenze tra la prevenzione primaria e quella secondaria. In prevenzione primaria i farmaci efficaci sono il misoprostolo e gli ini-

bitori di pompa protonica (IPP); gli H₂-antagonisti ed il sucralfato non hanno evidenze di efficacia. Il misoprostolo è efficace nel prevenire le ulcere (gastriche e duodenali) ed il sanguinamento, ha minor costo degli IPP ma è gravato da maggior effetti collaterali (soprattutto diarrea) che portano a sospensione della terapia; una maggior tollerabilità si può ottenere con dosaggi di 200 mg x 2 die dopo i pasti, schema che ha dimostrato efficacia preventiva.

- Nella prevenzione secondaria delle ulcere ed in caso di ulcera attiva o di erosioni multiple importanti, l'omeprazolo a dosaggi standard (20 mg/die) si è dimostrato superiore al misoprostolo sia nel prevenire le recidive che nel curare le ulcere anche continuando l'assunzione di ASA. Allo stato attuale, tutti gli IPP sono ammessi alla rimborsabilità secondo la nota 1, escluso per ora l'esomeprazolo; non tutti gli IPP, però, hanno questa indicazione in scheda tecnica.
- Nei pazienti con anamnesi positiva per precedenti sanguinamenti del tratto digestivo superiore e nei soggetti con età avanzata, l'eradicazione dell'*HP* è efficace tanto quanto la terapia con IPP nel prevenire il sanguinamento e quindi sembra opportuna la ricerca e l'eradicazione dell'*Hp* in questi soggetti.
Resta da valutare, in assenza di studi prospettici, la possibilità della ricerca e dell'eradicazione dell'infezione da *Hp* nelle altre categorie di pazienti avviati al trattamento long-term con ASA.

- Un problema frequente è il riscontro endoscopico di lesioni minime gastroduodenali (erosioni, petecchie) in soggetti utilizzatori di ASA che eseguono l'endoscopia per sintomi dispeptici. In uno studio di Greenberg et al (Gastrointest Endosc 1999;50:618-22), l'ASA a 80 e 325 mg/die non provoca generalmente lesioni endoscopiche gastroduodenali significative e non positivizza il test del sangue occulto fecale. In assenza di franche lesioni ulcerative, quindi, non è possibile dare indicazioni univoche. Nei soggetti a rischio, come sopra definiti, è consigliabile il trattamento preventivo preferibilmente con IPP. Nei soggetti non a rischio, in linea di massima, sembra non necessario alcun trattamento ma occorre la valutazione del singolo caso.
- Un'alternativa, nei soggetti a rischio in cui è necessaria la terapia antiaggregante, è la sostituzione dell'ASA con ticlopidina (ed in futuro, con altri eventuali antiaggreganti autorizzati). Secondo la nota 9 CUF, la ticlopidina è rimborsabile in alternativa all'ASA, tra l'altro, nei pazienti che hanno avuto ulcera gastroduodenale. È da tener presente però che nelle controindicazioni della scheda tecnica della ticlopidina è riportata l'ulcera peptica attiva e tra gli effetti indesiderati sono riportati i disturbi gastrointestinali.
- La disponibilità nel prossimo futuro della NO-aspirina che, a parità di efficacia, si è dimostrata molto più tollerabile, potrebbe ridurre la necessità di gastroprotezione dell'ASA.

SIMG: LE COLLABORAZIONI CON LE ALTRE SOCIETÀ

Ictus: Percorsi diagnostico terapeutici

XI Convegno della Società Interdisciplinare Neurovascolare (SINV)
Firenze, Palazzo degli Affari, 6/7 dicembre 2002

Il congresso, organizzato con il patrocinio di numerose società scientifiche nazionali e della SIMG, prevede la partecipazione di studiosi italiani e stranieri di grande prestigio internazionale. L'approccio multidisciplinare rappresenterà una preziosa occasione di confronto e di dibattito tra esperti di diversa estrazione specialistica, ricercatori e Medici Generali impegnati quotidianamente in questo settore assistenziale.

Il Presidente della SIMG, Claudio Cricelli, parteciperà alla tavola rotonda sui "Percorsi diagnostico-terapeutici: organizzazione multidisciplinare dell'assistenza al paziente con ictus".

Il responsabile dell'area Prevenzione della SIMG, Luigi Canciani, parteciperà alla sessione "terapia degli esiti dell'ictus" con una relazione sull'organizzazione assistenziale del paziente colpito da ictus e sul ruolo del medico del territorio.

Per informazioni: www.avenuemedia.it oppure www.SINV.it