

USO CRONICO DI FANS E DANNO GASTROENTERICO

Fattori di rischio e prevenzione

ENZO UBALDI, GAETANO PICCINOCCHI, RAFFAELLA MICHIELI
Medici di Medicina Generale, SIMG

In collaborazione con: STEFANO FIORUCCI, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia; IOANNIS LATINAKIS, Specialista in Reumatologia

USO CRONICO DI FANS E DANNO GASTROENTERICO: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di principi attivi che, grazie alle loro molteplici proprietà terapeutiche (attività antipiretica, analgesica, antinfiammatoria e antiaggregante), alla rapidità d'azione e alla comprovata efficacia, sono utilizzati quotidianamente o saltuariamente da un numero molto elevato di persone in tutto il mondo.

Nella classifica dei farmaci più venduti su scala mondiale i FANS occupano il sesto posto (circa 15.500 miliardi di dollari) e si collocano ai primi posti anche per quanto riguarda l'incremento annuo percentuale di spesa (+15,0% tra il 2000 e il 2001) ^{1,2}.

I FANS sono utilizzati soprattutto nei paesi industrializzati; ogni anno si effettuano circa 110 milioni di prescrizioni negli Stati Uniti e circa 20 milioni in Inghilterra ³⁻⁵. Questi numeri, seppur impressionanti, rappresentano in ogni caso una sottostima del consumo reale, poiché i FANS vengono spesso acquistati senza prescrizione e utilizzati, anche per lunghi periodi, senza la supervisione del medico.

Il largo impiego di FANS nei paesi industrializzati (caratterizzati da una percentuale sempre crescente di soggetti con età superiore a 65-70 anni) dipende probabilmente

dal fatto che essi vengono utilizzati nella grande maggioranza dei casi da soggetti anziani. Circa il 70% degli americani sopra i 65 anni usa FANS almeno una volta alla settimana ⁶, mentre un recente studio italiano ⁷, che ha coinvolto più di 3.100 soggetti sopra i 65 anni, ha messo in evidenza che il 96,4% di essi usa cronicamente farmaci e che circa un quarto di questi sono FANS, assunti principalmente a scopo antidolorifico (Fig. 1). Considerando poi quanti utilizzano l'aspirina a scopo antiaggregante, la percentuale di utilizzatori cronici di FANS nel nostro Paese sale ulteriormente ^{8,9}.

I FANS svolgono la loro attività antinfiammatoria intervenendo principalmente nella regolazione del ciclo dell'acido arachidonico, inibendo l'attività dell'enzima ciclo-ossigenasi sia nella forma costituzionale (COX1) sia in quella inducibile (COX2), e di conseguenza sulla produzione di alcune prostaglandine in diversi organi ¹⁰. In particolare, alcune prostaglandine (come la PGE, prodotta per lo più dall'azione della COX1) sono importanti fattori di regolazione del tropismo della parete gastrica e della produzione di muco gastrico, probabilmente il più importante fattore protettivo contro l'azione dell'acido cloridrico e di altri fattori potenzialmente gastrolesivi ¹¹⁻¹³.

È ben noto infatti che l'uso dei FANS si associa a un aumentato rischio di sviluppare sintomi gastroenterici (che nel 10-12% dei pazienti possono portare a una sospensione della terapia ¹⁴), che possono andare dalla semplice dispepsia (25-30% dei casi ^{15,16}), allo sviluppo di vere e proprie lesioni mucose (erosioni, fissurazioni, ulcere), sino a complicanze potenzialmente letali (perforazione intestinale, emorragie massive).

La prevalenza dell'ulcera gastrica nella popolazione generale è inferiore allo 0,3%, mentre nei consumatori cronici di FANS può raggiungere il 20% ¹⁷⁻²⁰; tanto che per le complicanze gastroenteriche indotte dal loro uso si registrano ogni anno negli Stati Uniti più di 100.000 ricoveri e 17.000 decessi, con un costo globale di circa 1,6 miliardi di dollari ^{3,21-23}.

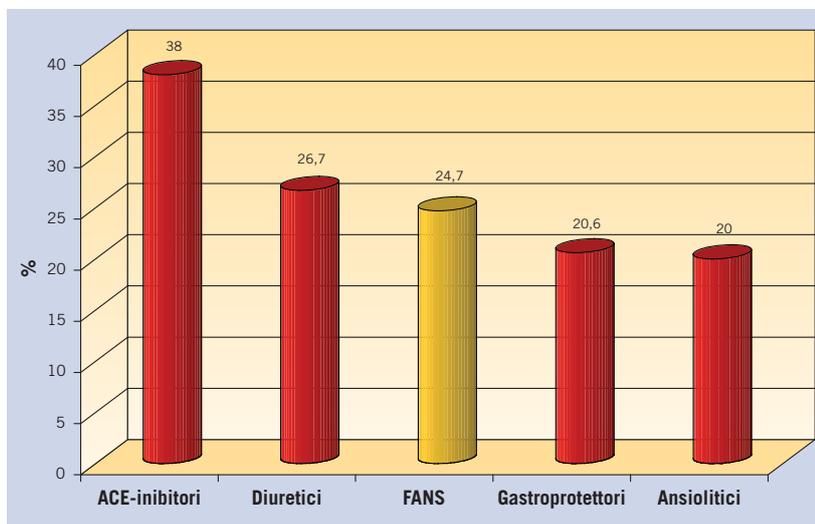


Figura 1

Uso cronico di farmaci nella popolazione anziana nel Nord Italia (da Pilotto A. et al. ⁷).

FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DEL DANNO GASTROENTERICO DA FANS

Nonostante i dati epidemiologici da un lato, e il meccanismo d'azione dall'altro, attribuiscono ai FANS un numero rilevante di effetti indesiderati a carico del tratto gastroenterico, questi farmaci rimangono la prima scelta sia nel trattamento del dolore cronico di origine muscoloscheletrica²⁴ (da processi degenerativi, come l'artrosi, e da meccanismi immunitari, come l'artrite reumatoide), sia nella prevenzione, primaria e secondaria, degli incidenti cardiovascolari e cerebrali²⁵⁻²⁶.

Per garantire un uso più sicuro di questi farmaci, sono stati svolti negli ultimi anni numerosissimi studi osservazionali e trial randomizzati e controllati, con lo scopo di individuare quali soggetti, con indicazione al trattamento cronico con FANS, fossero a maggior rischio di sviluppare complicanze a carico del tratto gastroenterico.

Questi studi hanno messo in evidenza tre differenti "categorie" di fattori di rischio, elencate di seguito.

Fattori di rischio legati alle caratteristiche del paziente

Tutti gli studi sin qui condotti hanno rilevato come i consumatori cronici di FANS con età superiore a 60 anni, indipendentemente dal principio attivo utilizzato, abbiano, rispetto ai soggetti più giovani, un rischio di sviluppare complicanze a carico del tratto gastroenterico circa 5,5 volte superiore²⁷⁻²⁹. In alcuni studi il rischio relativo di sviluppare ulcere complicate in soggetti in età avanzata sale sino a 13 volte³⁰.

Un altro importante fattore di rischio è rappresentato da

un'anamnesi positiva per malattia ulcerosa. I pazienti con una precedente storia di lesione a carico del tratto gastroenterico presentano infatti il rischio di sviluppare una lesione a carico dello stomaco o del duodeno di circa 4 volte superiore rispetto ai soggetti senza precedenti patologie del tratto gastroenterico superiore¹⁶⁻²⁷⁻²⁹. Tale rischio aumenta sino a 10-13 volte in soggetti che hanno avuto una pregressa ulcera complicata³¹.

Fattori di rischio legati alle caratteristiche dei FANS stessi

I FANS sono un'ampia classe farmacologica, composta da numerose differenti molecole (i derivati dell'acido acetico, dell'acido propionico, i fenamati, i salicilati e i derivati non acidi ecc.) molto diverse tra loro per struttura chimica, affinità per le ciclo-ossigenasi, metabolismo e di conseguenza per efficacia, ma anche per tossicità verso la mucosa del tratto gastroenterico. Alcuni principi attivi, come ibuprofene, aspirina e diclofenac sono infatti considerati "a rischio relativamente basso", mentre ketoprofene, piroxicam, indometacina o naprossene sono considerati a elevato rischio di sviluppare lesioni gastriche³²⁻³⁵. In Tabella I è riportato il rischio dose-correlato di alcuni FANS nel provocare lesioni del tratto gastroenterico.

Diversi studi hanno infatti dimostrato che la capacità di provocare lesioni a carico del tratto gastroenterico, indipendentemente dal principio attivo utilizzato, dipende strettamente dalla dose impiegata³⁶⁻³⁷. L'ibuprofene, utilizzato a dosi elevate, ha una tossicità per l'apparato gastroenterico sovrapponibile al diclofenac o al naprossene³⁸.

TABELLA I
Rischio dose-correlato di lesioni del tratto gastroenterico per ciascun FANS.

DOSI/DIE (MG)	OR	IC 95%	DOSI/DIE (MG)	OR	IC 95%
ACECLOFENAC			INDOMETACINA		
≤ 100	1,40	0,5-4,1	≤ 50	4,58	1,2-16,8
> 100	2,29	0,5-10,7	> 50	13,70	4,8-38,8
ASPIRINA			KETOPROFENE		
< 500	7,06	5,7-8,7	< 200	4,85	1,6-14,5
501-1499	13,39	9,2-19,6	≥ 200	119,39	10,8-1320
> 1500	14,57	7,2-29,6			
DEKXETOPROFENE			NAPROXENE		
< 50	2,33	0,5-11,6	≤ 750	7,56	3,5-16,2
≥ 50	18,47	2,4-139,2	> 750	13,44	5,4-33,3
DICLOFENAC			NIMESULIDE		
< 75	1,80	1,0-3,2	< 200	2,96	1,6-5,5
75-149	4,16	2,3-7,6	≥ 200	6,98	2,1-22,7
≥ 150	18,20	6,8-48,7			
IBUPROFENE			PIROXICAM		
< 1200	2,12	1,2-3,7	< 20	12,24	7,4-20,2
1200-1799	8,52	2,7-27,1	> 20	31,72	11,8-85,4
≥ 1800	33,02	4,2-256,6			

È importante notare come l'assunzione contemporanea di due tipi di FANS aumenti il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Per quanto riguarda la durata della terapia, era stato ipotizzato un maggior rischio di complicanze soprattutto nei primi 2-3 mesi di terapia e una successiva riduzione del rischio³⁹. Questo dato non ha trovato però conferme. Studi recenti hanno infatti dimostrato che il rischio di sviluppare complicanze gastroenteriche si instaura piuttosto precocemente: una singola somministrazione di acido acetilsalicilico (ASA) o FANS determina nella gran parte dei soggetti alterazioni, anche se minime, rilevabili endoscopicamente già poche ore dopo l'assunzione che tendono a permanere invariate nel tempo^{38 40}.

La scoperta della dose-dipendenza relativamente al danno da FANS sulla mucosa dell'apparato gastroenterico ha aperto un capitolo estremamente importante per quanto riguarda la sicurezza nell'impiego dell'aspirina (ASA) a basse dosi (da 75 a 300 mg/die) a scopo antiaggregante.

Numerosi studi hanno evidenziato che il rischio di sviluppare complicanze, in senso assoluto, rimane comunque elevato anche con aspirina a basse dosi⁴⁰. I pazienti che assumono ASA a scopo antiaggregante presentano infatti un rischio di sviluppare complicanze gastroenteriche 1,5-3 volte superiore rispetto a quanti assumono placebo⁴¹⁻⁴³. Nella pratica clinica quotidiana, nella maggior parte dei casi, l'ASA è prescritta prevalentemente a soggetti anziani: un recente studio, svolto in soggetti con età superiore a 70 anni che assumevano 100 mg/die di ASA per almeno 12 mesi, ha evidenziato un episodio di sanguinamento rilevante in circa il 3% dei casi⁴⁴. Gli anziani, inoltre, assumono molti altri farmaci potenzialmente gastrolesivi e spesso altri FANS a scopo analgesico, e il rischio addizionale di complicanze, dovuto all'assunzione concomitante di ASA a basse dosi, diventa non solo importante in senso assoluto, ma soprattutto clinicamente rilevante⁴⁰.

Al momento attuale non esistono studi appositamente disegnati per valutare la potenziale tossicità dell'associazione tra ASA (a scopo antiaggregante) e altri FANS (a scopo antalgico). L'analisi di particolari sottogruppi di pazienti inclusi in studi con altre finalità sembra suggerire che questa associazione aumenti il rischio di sviluppare complicanze gastroenteriche di circa 3 volte rispetto a quello, già elevato, dovuto all'uso dei soli FANS a scopo antidolorifico^{45 46}.

Fattori di rischio legati alla presenza di altri fattori potenzialmente gastrolesivi

I maggiori utilizzatori di FANS sono soprattutto i soggetti di età avanzata, i quali frequentemente assumono contemporaneamente numerose terapie, spesso dotate di una loro intrinseca lesività verso la mucosa dello stomaco (come gli steroidi o gli anticoagulanti orali)⁷.

In caso di assunzione concomitante di FANS e steroidi, il rischio di sviluppare complicanze a carico del tratto

gastroenterico, rispetto all'assunzione dei soli FANS, raddoppia^{28 29}. Aumenta di oltre 10 volte se vi è un'associazione di FANS con anticoagulanti^{47 48}.

Nell'ambito dei potenziali agenti gastrolesivi va considerata, oltre ai farmaci, anche l'infezione da *Helicobacter pylori*. L'*Helicobacter pylori* è infatti in grado di per sé di determinare la comparsa di lesioni ulcerative a carico di stomaco e duodeno e, se presente in utilizzatori cronici di FANS, comporta un aumentato rischio di sviluppare lesioni gastrointestinali^{49 50}. I dati epidemiologici suggeriscono che questi due fattori gastrolesivi, agendo probabilmente con meccanismi differenti, svolgono un'azione sinergica e additiva (Tab. II).

Accanto ai fattori di rischio che abbiamo sin qui preso in considerazione, sulla cui rilevanza clinica esiste nella letteratura internazionale un sostanziale accordo, vi sono altri fattori logicamente e potenzialmente responsabili del danno gastroenterico nei pazienti che assumono cronicamente FANS e per i quali non vi è accordo fra i diversi autori o, più probabilmente, non vi sono al momento attuale evidenze scientifiche incontrovertibili.

Secondo alcuni autori, sarebbero particolarmente esposti al danno da FANS i soggetti di sesso maschile, coloro che assumono alcolici o quanti sono sottoposti a importanti stress psicofisici¹⁴. Altri autori hanno segnalato come la malnutrizione, o la presenza di importanti comorbidità (come accade nei pazienti in terapia palliativa), favorirebbero, in coloro che assumono FANS, lo sviluppo di lesioni a carico del tratto gastroenterico⁵¹. Nell'uso cronico di FANS non ci sono evidenze neppure in merito alla minore lesività in caso di assunzione in concomitanza dei pasti³⁸.

Sembra esserci invece un sostanziale accordo riguardo al fatto che non si osserva una significativa variazione del rischio di complicanze nell'uso cronico di diverse formulazioni di ASA (regolari, tamponate o gastroprotette). Le forme tamponate offrono probabilmente qualche vantaggio nell'uso sporadico, mentre nel caso dell'assunzione cronica il principale meccanismo gastrolesivo (l'effetto inibitorio sulle prostaglandine) sarebbe sovrapponibile a quello osservato per le altre formulazioni^{52 53}.

TABELLA II

Fattori di rischio per gastropatia da FANS.

1. Età > 60 (età avanzata*)
2. Storia di ulcera duodenale o sanguinamento gastrointestinale*
3. Alte dosi di FANS
4. Uso simultaneo di 2 FANS
5. Uso concomitante di corticosteroidi*
6. Uso concomitante di anticoagulanti*
7. Infezione da *Helicobacter pylori**

* Fattori riportati nella nota 1, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DEL DANNO GASTROENTERICO DA FANS: USO DEGLI INIBITORI DELLA SECREZIONE ACIDA

Le società scientifiche delle singole branche mediche in cui vengono impiegati i FANS (cardiologia, reumatologia, neurologia, gastroenterologia) hanno sviluppato precise linee guida allo scopo di ridurre al minimo l'uso improprio di questi farmaci. Nella maggior parte delle linee guida si consiglia infatti di utilizzare la minor dose efficace di farmaco, scegliendo quei principi attivi che risultano meno gastrolesivi, abbreviando il più possibile, compatibilmente con la patologia di base, la durata della terapia soprattutto in ambito reumatologico³¹.

Quando sia necessario proseguire per lungo tempo la terapia, diventa cruciale un'attenta valutazione della storia clinica del paziente, delle sue caratteristiche personali (età, comorbidità, terapie concomitanti con particolare attenzione all'uso di steroidi, anticoagulanti orali e ASA) per stabilire se è il caso di mettere in atto particolari strategie atte a minimizzare il rischio di sviluppare complicanze.

La maggior parte degli autori è concorde nel sostenere che, se non è presente nessuno dei fattori di rischio precedentemente elencati, il rischio di sviluppare complicanze a carico dell'apparato gastroenterico negli utilizzatori cronici di FANS è simile a quello che si registra nella popolazione generale, mentre nei pazienti in cui è presente anche un solo fattore di rischio gli stessi autori raccomandano di mettere in atto tutte le possibili strategie per ridurre la possibilità di sviluppare complicanze gastroenteriche^{21 31 54 55}.

Al momento attuale abbiamo due possibili alternative per prevenire il danno gastroenterico da FANS: somministrare contemporaneamente farmaci gastroprotettori (in particolare gli inibitori della pompa protonica [PPI]) oppure sostituire i FANS con altri farmaci ad azione antinfiammatoria ma meno gastrolesivi, in particolare con gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2.

Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (coxib), introdotti nella pratica clinica nel 1999, sono dotati di potere antidolorifico paragonabile a quello dei FANS non selettivi, di lesività nei confronti dell'apparato digerente minore di quella dei FANS usati da soli e paragonabile a quella dei FANS associati ai PPI^{56 57 58}. I coxib non inibiscono COX1 (non hanno perciò attività antiaggregante), mentre sono potenzialmente gravati da importati effetti collaterali a carico del microcircolo renale e cardiaco a causa dell'inibizione selettiva della COX2, che in questi tessuti è presente in modo costitutivo e svolge un importante ruolo omeostatico.

Gli effetti indesiderati legati all'uso di coxib dipendono probabilmente da diversi fattori ancora non completamente chiariti (diverse molecole utilizzate, dose) e potenzialmente severi (infarto del miocardio, insufficienza renale), tanto che nel 2004 alcune molecole

sono state ritirate dal commercio^{57 31}. A questo va inoltre aggiunto che le evidenze attualmente disponibili in merito al rapporto costo/efficacia di questi farmaci, quando confrontati con l'associazione FANS + PPI, sono contrastanti^{21 31}. I coxib rappresentano quindi una reale alternativa all'associazione FANS + PPI esclusivamente per pazienti senza patologie cardiache o renali o ipertensione, condizioni che però interessano la maggioranza dei pazienti proprio nelle fasce d'età in cui si impiegano maggiormente i FANS.

L'associazione FANS + PPI rappresenta attualmente la strategia più frequentemente utilizzata per prevenire le complicanze da FANS a carico del tratto gastroenterico⁵⁹. In passato sono stati effettuati tentativi di associare i FANS agli anti-H2, ma con scarsi risultati⁶⁰: è stato utilizzato anche il misoprostolo con ottimi risultati clinici (sovrapponibili all'associazione FANS-PPI), ma con scarsa tollerabilità da parte dei pazienti, che in larga parte sospendevano il trattamento^{16 55 60}.

La somministrazione combinata di FANS e PPI in dosi adeguate^{30 61 62}, non solo riduce in maniera significativa la comparsa di lesioni a carico del tratto gastroenterico, ma nei soggetti ad alto rischio, con recente sanguinamento da ulcera, riduce il rischio di un nuovo sanguinamento del 75-85%^{63 64}.

Sulla scorta di queste evidenze, della comprovata efficacia dei PPI nel trattamento delle lesioni ulcerose (indotte tanto da *Helicobacter pylori* quanto da FANS), della rapidità d'azione e dell'elevato profilo di sicurezza sia a breve sia a lungo termine, questi farmaci rappresentano, soprattutto nei pazienti anziani con concomitanti patologie cardiologiche o renali, una soluzione ottimale per ridurre i rischi derivanti dall'uso di FANS.

Per quanto riguarda il ruolo dell'*Helicobacter pylori* nella genesi delle lesioni a carico dell'apparato digerente nei pazienti che assumono cronicamente FANS, poiché le evidenze di un'azione sommativa e sinergica di questi due fattori sono esclusivamente di tipo epidemiologico, non c'è accordo sul comportamento da tenere. Alcuni autori consigliano l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* indipendentemente dalla presenza di sintomi, mentre altri la suggeriscono solo se è presente dispepsia o nei pazienti ad alto rischio o nei soggetti molto anziani che inizino per la prima volta una terapia con FANS^{14 31 63 65}. Altri ancora sostengono sia necessario effettuare sistematicamente la ricerca dell'*Helicobacter pylori* ogniqualvolta s'intenda intraprendere una terapia cronica con FANS⁵⁰.

È importante sottolineare che tutti i dati sin qui raccolti e discussi si riferiscono alle complicanze a carico del tratto gastroenterico superiore, mentre i FANS possono determinare, anche se più raramente, lesioni a carico del tenue e del digerente inferiore che non possono essere prevenute dalla somministrazione di PPI o dall'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

LINEE GUIDA ALL'USO DI FANS E COXIB

In considerazione dell'aumentata incidenza di effetti avversi gastrointestinali nei pazienti che assumono FANS e di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti che assumono coxib, un approccio all'uso di questi farmaci deve tenere ovviamente conto dell'esistenza o meno di fattori di rischio per l'una o l'altra delle due possibilità. In tale senso, per orientarsi può essere utile la Tabella III. In questo tipo di approccio, l'uso dei FANS associato a PPI appare raccomandato in tutti i pazienti con elevato rischio cardiovascolare, mentre l'uso dei coxib può rappresentare una terapia alternativa a FANS e PPI nei pazienti a basso rischio cardiovascolare.

A proposito dell'*Helicobacter pylori*, è evidente che l'eradicazione del batterio da sola non fornisce protezione completa contro il danno causato da FANS, ma va presa in considerazione in tutti i pazienti con fattori di rischio per danno gastrointestinale da FANS.

La situazione è un po' diversa nel caso dell'ASA. A tal proposito, infatti, vi sono dati che indicano che l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* può avere un effetto protettivo e ridurre il rischio di lesioni gastrointestinali indotte da ASA (Tab. IV), e che dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con fattori di rischio per danno gastrointestinale da FANS. Anche nel caso dell'ASA a basse dosi l'associazione con PPI riduce in modo significativo il rischio di sanguinamento ed è più efficace dell'uso del clopidogrel nel prevenire le recidive emorragiche.

CONCLUSIONI

La grande mole di informazioni raccolte negli ultimi anni riguardo ai danni a carico dell'apparato gastroenterico, in corso di terapia cronica con FANS, ha accresciuto significativamente la nostra consapevolezza nell'uso di questi farmaci, spingendoci, ogniqualvolta ci apprestiamo a prescrivere un FANS, a considerare attentamente non solo i comprovati benefici, ma anche i potenziali e talvolta gravi rischi cui esponiamo i nostri pazienti.

Come regola di buona pratica clinica, i FANS andrebbero utilizzati solo quando strettamente necessario, ricorrendo agli analgesici se non è richiesta un'azione antinfiammatoria.

Per minimizzare il rischio di possibili danni da FANS, dobbiamo valutare attentamente le caratteristiche del singolo paziente, scegliere i farmaci meno lesivi, impiegarli alla minor dose efficace, evitare la somministrazione congiunta di altri FANS, porre attenzione nei soggetti in trattamento con steroidi e/o anticoagulanti.

Nei soggetti a rischio, le possibili strategie per prevenire il danno gastrointestinale da FANS sono l'utilizzo degli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 o l'associazione di farmaci gastroprotettori.

L'associazione ai FANS degli inibitori della pompa protonica (IPP) nella prevenzione dei danni a livello gastroenterico rappresenta una strategia semplice, efficace, sicura e caratterizzata da un buon rapporto costo/efficacia.

Bibliografia a richiesta (ubaldi.enzo@simg.it)

TABELLA III
Approccio basato sull'evidenza nella prevenzione degli eventi avversi gastrointestinali indotti da FANS/ASA.

	BASSO RISCHIO DI DANNO GASTROINTESTINALE (GI)	ELEVATO RISCHIO DI DANNO GASTROINTESTINALE (GI) (> 1 FR*)	STORIA DI EMORRAGIA GASTROINTESTINALE (GI)
Basso rischio cardiovascolare	FANS non selettivi	FANS o coxib + IPP	Coxib + IPP
Elevato rischio cardiovascolare (uso di ASA)		USA: FANS o coxib + IPP EU: FANS + IPP	Evitare FANS e coxib Continuare uso di ASA + IPP
Limitare l'uso (dose e tempo) sia di coxib sia di FANS			*FR = fattore di rischio
Da: A. Lanas, <i>Management dei pazienti con fattori di rischio</i> ; S. Fiorucci, A. Morelli, eds. <i>Fans e coxib</i> , 2006.			

TABELLA IV
Approccio basato sull'evidenza nella prevenzione di eventi avversi gastrointestinali indotti da basse dosi di ASA.

BASSO RISCHIO DI DANNO GASTROINTESTINALE (GI)	ELEVATO RISCHIO DI DANNO GASTROINTESTINALE (GI)	PREGRESSO SANGUINAMENTO GI
No gastroprotezione	Aggiungi IPP Considera eradicazione <i>Helicobacter pylori</i>	Aggiungi IPP Eradicazione <i>Helicobacter pylori</i>
Da: A. Lanas, <i>Management dei pazienti con fattori di rischio</i> ; S. Fiorucci, A. Morelli, eds. <i>Fans e coxib</i> , 2006.		