

Il danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei: fisiopatologia e valutazione

Ignazio Grattagliano, Enzo Ubaldi

Area Gastroenterologica SIMG

Introduzione

Pur essendo fra loro eterogenei per struttura chimica, i farmaci antiflogistici non steroidei (FANS) sono un gruppo di composti piuttosto omogenei in quanto a effetti farmacologici: infatti, oltre ad agire come antinfiammatori tutti hanno anche attività analgesica e antipiretica, effetti che li rende farmaci di vasto impiego clinico. Queste proprietà farmacologiche, insieme all'aumentata prevalenza nei popoli occidentali di malattie croniche come l'artrosi, hanno avuto come conseguenza un incrementato uso di FANS negli ultimi decenni, tanto da rappresentare oggi circa l'8% delle prescrizioni totali¹. I dati italiani (Rapporto OSMED 2011), documentano come i FANS siano la classe più prescritta tra i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico. Allo stesso tempo l'acido acetilsalicilico (ASA), FANS oggi prevalentemente utilizzato come antiaggregante piastrinico, è il secondo farmaco più prescritto in assoluto. Infine i farmaci dell'apparato gastrointestinale, al secondo posto per la spesa sanitaria e prevalentemente rappresentati dagli inibitori di pompa protonica, sono usati spesso come protettori nei confronti dei danni gastrici da FANS.

Tabella I.

Le principali classi di FANS.

Acidi carbossilici	
Salicilati	Acido acetilsalicilico o ASA
Acidi acetici	Indometacina, tolmetin, sulindac, diclofenac
Acidi fenamici	Acido flufenamico, acido mefenamico
Acidi proprionici	Ibuprofene, ketoprofene, naprossene
Acidi enolici	
Pirazolonici	Fenilbutazone, aminofenazone, feprazone, ossifenilbutazone, noramidopirina
Ossicamici	Piroxicam, meloxicam
Altri	
	Nimesulide, nabumetone

Nonostante la grande maneggevolezza dei FANS, la comparsa di effetti collaterali epatici, renali, cardiocircolatori e gastrointestinali sono frequenti. Questi ultimi sono i più diffusi e includono dispepsia, pirosi, algie addominali ma anche ulcera peptica, sanguinamento e perforazione. In molti casi le lesioni da FANS sono asintomatiche e se di lieve entità scompaiono dopo sospensione del trattamento. Sebbene stomaco e duodeno siano gli organi maggiormente esposti al danno da FANS, l'intero apparato digerente ne è soggetto. Le lesioni compaiono in genere durante i primi 2 mesi di trattamento, anche se il rischio è già presente dalle prime assunzioni, come evidenziato da recenti trial clinici randomizzati e studi osservazionali^{2,3}. Questo comporterebbe che anche un trattamento di breve durata (dolore postoperatorio, trauma muscolare) avrebbe un rischio equivalente a quello del lungo termine e pertanto la gastroprotezione andrebbe considerata nei soggetti a rischio indipendentemente dalla durata del trattamento.

I danni gastrointestinali da farmaci rappresentano un'importante causa di mortalità e soprattutto il più comune motivo di ricovero per eventi avversi⁴; i FANS sono i farmaci più frequentemente coinvolti, come emerso anche da studi epidemiologici della Medicina Generale italiana⁵. L'emorragia digestiva è il più frequente evento avverso responsabile di ricovero (15,7%), mentre l'ulcera peptica rappresenta il 10,8% e la gastrite erosiva il 9,8%. Il 37,2% dei pazienti ricoverati non è gastroprotetto anche se esposto a più fattori di rischio. Il dilemma del clinico resta quindi quello di prescrivere il FANS quando necessario ma di ridurre o prevenirne gli effetti collaterali gastrointestinali.

I FANS esercitano il loro effetto farmacologico attraverso l'inibizione della cicloossigenasi (COX), enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine (PG), sostanze deputate al controllo di numerosi processi fisiopatologici. La COX possiede due isoforme, COX-1 e COX-2; la prima regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, la seconda è prodotta solo nelle sedi di flogosi. L'effetto inibitorio dei FANS tradizionali si esplica su entrambe le COX e produce necessariamente, oltre alla soppressione dell'infiammazione e del dolore,

una serie di effetti biochimici a livello gastrico legati alla ridotta sintesi di PG; queste infatti riducono la secrezione acida, stimolano la produzione di muco e bicarbonati, favoriscono l'irrorazione ematica della mucosa garantendone l'integrità. I FANS sono inoltre dotati di un'azione lesiva locale PG indipendente, legata alla loro capacità di favorire la penetrazione dell'acido cloridrico nella parete dello stomaco con ovvi effetti corrosivi sulla mucosa.

Gli inibitori selettivi della COX-2 (o coxib) sono una classe di farmaci con attività antinfiammatoria paragonabile a quella dei FANS tradizionali ma con un maggiore profilo di sicurezza gastrointestinale³. La loro sicurezza d'uso è però ridotta dall'assunzione contemporanea di ASA sebbene rimanga significativamente superiore all'associazione ASA-FANS.

Tratto digestivo superiore: meccanismi di protezione

La comprensione dei meccanismi di lesione e di protezione della mucosa gastrica ha grande importanza scientifica in quanto, tra l'altro, può guidare allo sviluppo di farmaci meno aggressivi e/o di protettori più efficaci. In questo modo sono stati approntati farmaci gastroprotettori a base di PG, così come sono stati sviluppati i coxib. La mucosa gastroduodenale possiede diversi sistemi di difesa e i FANS hanno effetti deleteri su quasi tutti. Tra i meccanismi di difesa il principale è la secrezione di bicarbonato che in combinazione con lo strato di gel di muco aderente (*barriera di miscelazione*) protegge la mucosa gastrica dall'acido del lume realizzando un processo di neutralizzazione di superficie. Alcuni fattori ulcerogeni agiscono riducendo la secrezione di bicarbonato, aumentando la permeabilità della mucosa e quindi permettendo una diffusione passiva di ioni.

Il termine barriera mucosa gastrica è spesso usato per descrivere l'esistenza di diversi "strati dinamici" di difesa a livello della mucosa, con componenti secondarie che diventano sempre più importanti man mano che gli strati più superficiali vengono danneggiati. In realtà, tutto il tubo digerente presenta un elevato numero di sistemi di difesa che comprende tra l'altro la flora batterica commensale, la secrezione di tossine (defensine), l'attività di *scavenging* e di depurazione di organismi e sostanze nocive, che hanno di recente valso il termine di *gut barrier*.

Il risultato pratico è che la circolazione sistemica risulta protetta dall'invasione di microbi e di tossine. In un organismo sano, la resistenza della mucosa gastrica aumenta in presenza di irritanti, ad esempio attraverso un aumento del flusso sanguigno della mucosa e un efflusso di muco dalle cellule epiteliali di superficie. Ci sono alcune condizioni in cui vi è una compromissione di queste risposte adattative che rendono la mucosa gastrica più suscettibile al danno. I vari livelli di difesa della mucosa possono essere visti in senso strutturale, partendo dal lume fino ad arrivare ai livelli più profondi del tessuto e gran parte di essi sono regolati da una serie di sostanze endogene, tra cui le PG.

Fattori luminali

Mentre l'epitelio è spesso visto come barriera fisica, esistono in realtà importanti componenti dinamiche di difesa sul suo lato luminale. Lo stesso succo gastrico contiene per esempio una serie di elementi in grado di ridurre la colonizzazione batterica dello stomaco, tra cui l'acido, le immunoglobuline e la lattoferrina. Il muco secreto sulla superficie di gran parte dello stomaco funge sia da lubrificante, per ridurre i danni fisici all'epitelio da materiale ingerito e dalla stessa pepsina, che come trappola per batteri, ma forse anche come ostacolo alla retrodiffusione dei protoni. Il bicarbonato secreto dall'epitelio si concentra nel muco, creando un microambiente di superficie con un pH vicino alla neutralità. Lo strato di fosfolipidi tensioattivi rende la superficie dello stomaco idrofoba, contribuendo alla creazione di una barriera alla diffusione di acido. La disgregazione dei fosfolipidi a opera di ASA facilita la diffusione di acido nella mucosa e quindi può determinare necrosi. Anche gli enzimi fosfolipasi e gli ioni ammonio rilasciati da *Helicobacter pylori* riducono l'efficacia del rivestimento idrofobo dello stomaco.

L'epitelio

Le cellule epiteliali della mucosa gastrica sono dotate di una capacità intrinseca di resistere ad alte concentrazioni di acido a livello apicale, mentre sul lato basolaterale, le stesse risultano essere molto sensibili agli acidi. La resistenza dell'epitelio gastrico deriva anche dall'elevato turnover cellulare con ricambio completo ogni 2-3 giorni.

Il flusso ematico

L'elevata perfusione vascolare della mucosa gastrica protegge l'epitelio danneggiato dalla progressione della lesione agli strati più profondi e di evitare spesso la necrosi. Questo elemento di difesa è attivamente modulato dalle PG. L'alta irrorazione ematica favorisce inoltre la formazione del tappo mucoso in caso di lesione. In questi casi, il sistema vascolare risponde molto velocemente alla presenza di acido nella mucosa superficiale: le terminazioni nervose sensitive afferenti sono in grado di rilevare la presenza di acido attraverso meccanismi NO-dipendenti che determinano il rilascio di sostanze vasodilatatrici con conseguente aumento del flusso sanguigno nella mucosa.

Le prostaglandine

Le PG intervengono in diversi sistemi di protezione attraverso meccanismi di stimolazione recettoriale. Le PG stimolano la secrezione di muco e bicarbonato contribuendo al mantenimento di un gradiente di pH e aumentando l'efficacia dello strato di fosfolipidi tensioattivi sulla superficie della mucosa. Da potenti vasodilatatori, le PG possono aumentare il flusso sanguigno delle mucose e quindi la resistenza al danno. A concentrazioni molto superiori a quelle richieste per determinare effetti protettivi contro sostanze nocive (etanolo, aspirina, ecc.), le PG sono in grado di inibire la secrezione acida gastrica.

Tratto digestivo superiore: meccanismi di danno (Fig. 1)

I FANS determinano lesioni gastroduodenali attraverso meccanismi biochimici e cellulari. I principali meccanismi sono quello locale acido-correlato che si realizza attraverso un'alterazione della barriera mucosa e quello sistemico PG dipendente attraverso l'inibizione delle COX. L'inibizione della sintesi di PG comporta una ridotta concentrazione di PG mucosali favorendo così l'azione lesiva topica dei FANS.

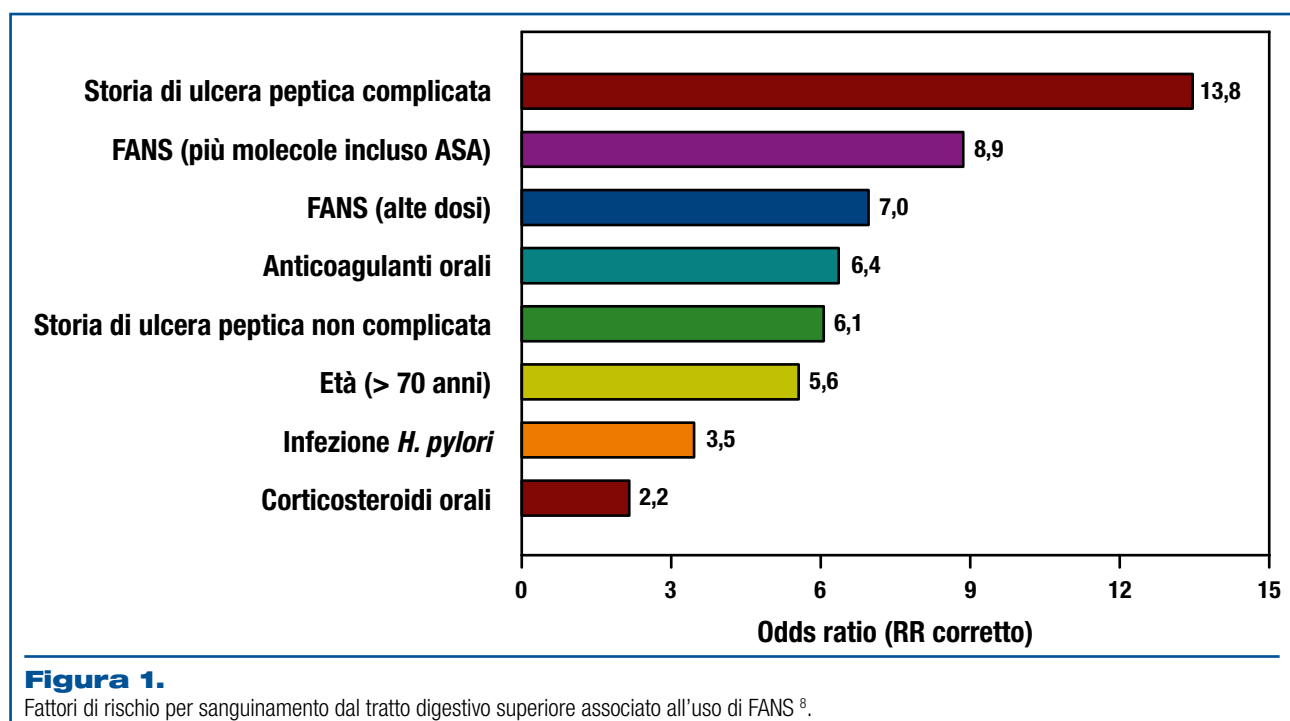
È importante ricordare che i meccanismi di danno non sono gli stessi per tutti i FANS, che esistono meccanismi PG dipendenti e non, che le differenze farmacocinetiche e fisico-chimiche (pKa, lipofilia, posizione dei gruppi subcostituenti) sono forti determinanti nell'induzione del danno⁶. Di conseguenza il razionale scientifico che ha portato all'identificazione degli inibitori selettivi della COX-2 si è incrociato con la ricerca condotta su PG e prostaciline gastroprotettici e con quella di altri cofattori proulcerogeni (basse dosi di ASA, infezione da *H. pylori*, età, alcol, fumo, stress, dosaggio del FANS)⁷ (Fig. 2). A tal proposito, occorre ricordare che alcuni FANS (per esempio ASA) presentano un meccanismo di danno prevalentemente topico (estesa acetilazione di proteine e lipidi di membrana) e che attività sistemiche della stessa molecola, una volta assorbita, o dei suoi metaboliti sono di poca importanza. Altri FANS maggiormente ulcerogeni (indometacina, diclofenac) hanno invece sia un'azione topica che sistemica, infatti risultano ulcerogeni anche se somministrati per via rettale o parenterale, altri ancora (naprossene, diclofenac) hanno lo stesso grado di gastrolesività sia per via orale che sistemica.

Molte specie reattive dell'ossigeno e ossido nitrico (NO) sono generate durante il danno gastrico da FANS; una buona parte derivano dai leucociti attirati nella sede della lesione, ma anche da fosfolipasi, lipossigenasi e NO sintasi, e contribuirebbero al danno mucosale.

La maggior parte dei FANS sono acidi organici con basso pKa (2,8-4,4), caratteristica importante sia per la farmacocinetica, che per la ulcerogenicità, inibizione delle PG e del rilascio di NO, induzione della sintesi di leucotrieni mediatori di vasocostrizione e rilascio di radicali liberi. Il più alto pKa del celecoxib lo rende meno aggressivo; la perdita di tollerabilità gastrica quando associati all'ASA dipenderebbe dall'inibizione di molecole lipidiche (*aspirin triggered lipoxins*, ATLS) mediatrici dell'adattamento gastrico all'ASA⁸.

Le lesioni gastriche da FANS si realizzano inizialmente attraverso un'azione di rottura dello strato superficiale muco-fosfolipidico, quindi danno delle cellule mucose, della microcircolazione locale e delle cellule parietali acido secernenti. Il danno delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni sarebbe conseguenza dell'ischemia, da rilascio di radicali liberi e dell'ossidazione proteica, dell'inibita produzione di NO e PG. In particolare, il danno alle cellule secernenti pepsinogeno conseguirebbe al danno delle cellule più superficiali, mentre quello alle cellule parietali e muco-secernenti deriverebbe dall'intrappolamento degli ioni acidi favorito dal gradiente acido inter/intracellulare.

Nuovi meccanismi patogenetici si sono di recente affiancati ai più noti per spiegare il danno gastrico da FANS. Tra questi sembrerebbe importante la capacità di queste molecole di legarsi alle membrane cellulari e di disgregarle con conseguente alterazione



della permeabilità e cambiamenti di morfologia cellulare. Un altro meccanismo potrebbe essere quello riguardante un coinvolgimento dei mastociti; infatti è stato osservato come la carenza di mastociti aumenti la suscettibilità al danno epiteliale da FANS, mentre la ripopolazione di queste cellule favorisce la cicatrizzazione della lesione. Inoltre l'inibizione delle COX-1 determinerebbe non solo una ridotta produzione di PG deputate al mantenimento del flusso ematico basale ma anche il rilascio di endotelina-1, un potente vasocostrittore, la quale favorirebbe l'approfondirsi della lesione e la necrosi. Infine, dato che pazienti in terapia con ACE-inibitori o sartani presentano un ridotto rischio di lesioni gastriche da ASA, si è supposto che il sistema renina-angiotensina sia in qualche modo coinvolto nella gastrolesività da FANS⁹. Un ulteriore meccanismo di lesione sarebbe rappresentato dal coinvolgimento mitocondriale attraverso un effetto disaccoppiante della fosforilazione ossidativa, un'inibizione enzimatica, una ridotta produzione di ATP, tutti fenomeni pKa dipendenti. La carenza di ATP comporta ridotta capacità energetica, attivazione della cascata delle caspasi e conseguente apoptosi. Più basso è il pKa maggiore è la suscettibilità al danno mitocondriale (ASA, indometacina, naprossene). Viceversa, farmaci con alto pKa si accumulano poco nelle cellule e quindi nei mitocondri. Tuttavia, al contrario dei coxib, il paracetamolo risulterebbe essere altrettanto pericoloso nei pazienti artritici in quanto *per se* ad alto rischio ulcerogeno¹⁰. Infatti alcuni recenti studi hanno dimostrato come il paracetamolo possa essere ulcerogeno soprattutto se somministrato in contemporanea a FANS^{11,12}. Pertanto, in pazienti ad alto rischio, il paracetamolo sembrerebbe essere non più così innocuo

come si credeva in base a studi condotti in soggetti normali o a basso rischio di danno gastrico¹³. La capacità di ridurre il danno topico è stata verificata sperimentalmente realizzando uno strato fosfolipidico intorno alla molecola di FANS¹⁴, il danno mitocondriale, invece, somministrando insieme FANS e glucosio o citrato, sostanze capaci di proteggere il mitocondrio¹⁵. Le formulazioni farmaceutiche complessate con fosfolipidi avrebbero un basso costo ed eviterebbero l'uso di gastroprotettori.

Co-fattori di rischio gastroduodenale

È ben noto che il rischio di emorragia dal tratto digestivo superiore è aumentato di 2-3 volte nei soggetti che assumono FANS associato a basse dosi di ASA. Questo rischio aumenta 3 volte in pazienti che assumono più FANS in contemporanea, in quelli che hanno anamnesi positiva per ulcera peptica (2-4 volte) o sanguinamento gastrointestinale (4,4-8,7 volte) (Fig. 2). L'uso concomitante di anticoagulanti orali abbassa ancora di più la soglia di rischio. L'infezione da *H. pilory* aumenta il rischio di ulcera peptica negli utilizzatori cronici di FANS agendo con meccanismi sinergici. L'*H. pilory* vive e si moltiplica all'interno della mucosa gastrica perturbando le caratteristiche del muco e provocando infiammazione. Secondo altre vedute, l'infezione da *H. pilory* potrebbe anche proteggere nei confronti del danno gastrico da FANS in quanto, determinando una perdita di cellule parietali e quindi di capacità di produrre acido, priverebbe l'ASA di uno dei suoi meccanismi di danno (acido-mediato)¹⁶. Il fumo (nicotina) partecipa

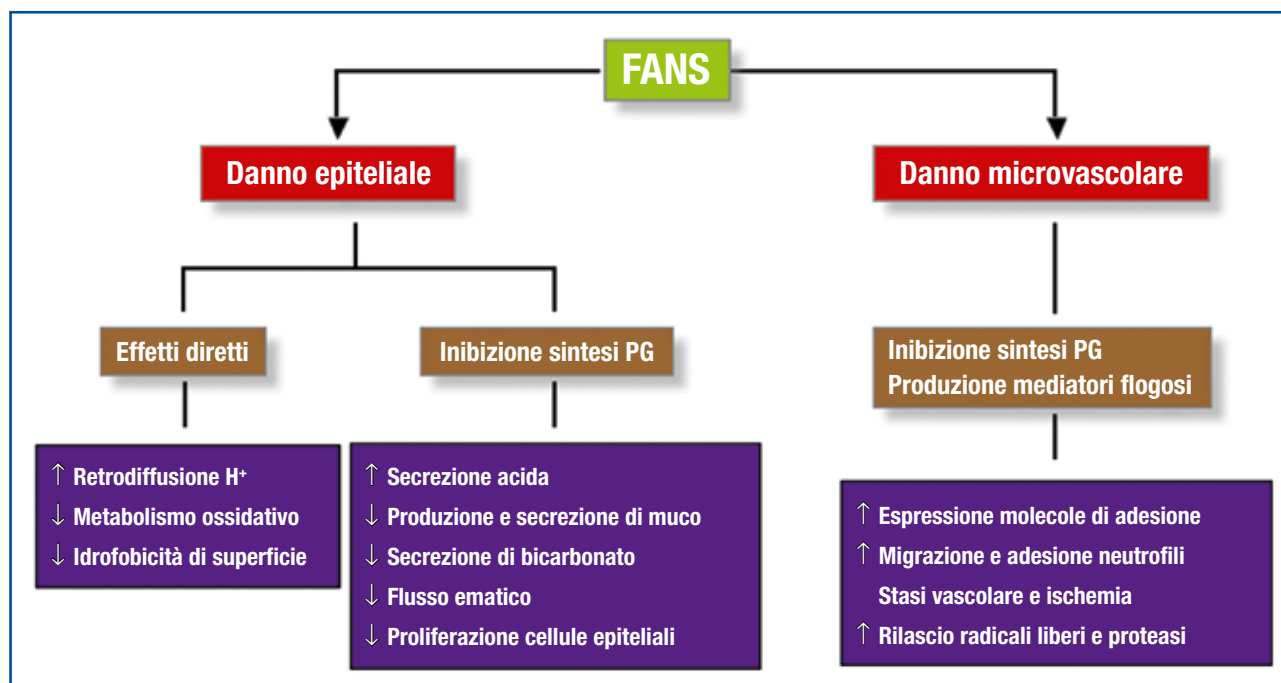


Figura 2.
Meccanismi di danno gastrico da FANS².

alla genesi delle lesioni stimolando la produzione acida gastrica e rallentando i processi di cicatrizzazione. L'alcol esercita un'azione irritante e disidratante sulla mucosa e quindi pro-ulcerogena. Se assunto a basse dosi e gradazione, l'alcol può però dimostrarsi protettivo attraverso la stimolazione di meccanismi adattativi. Lo stress, infine, agirebbe aumentando i livelli di cortisolo circolante, il quale presenta potenziale gastrolesività attraverso la stimolazione della secrezione acida¹⁷.

Tratto digestivo inferiore: clinica e meccanismi di danno

L'esistenza di danni intestinali da FANS è stata recentemente confermata; la patogenesi sarebbe multi-fattoriale anche se ancora poco nota. L'avvento dell'enterocapsula e i risultati dello studio CONDOR¹⁸ confermano inequivocabilmente queste ipotesi. Oltre a una parte dei meccanismi già descritti per le vie digestive superiori, si aggiungerebbero il riciclo entero-epatico dei FANS coniugati con acidi biliari, la loro deconiugazione a opera di batteri intestinali con liberazione di molecole attive e conseguente stimolo di reazioni immunologiche locali. Infatti anche se è stato attribuito all'inibizione delle PG questo tipo di danno, l'assenza di acido a questo livello e la presenza di batteri e di bile sono fattori importanti¹⁹. Esiste inoltre un crescente interesse sul ruolo del sistema immunitario nella regolazione del danno intestinale da FANS. In particolare, sembrerebbe che gli enterobatteri e la risposta infiammatoria a livello mucosale rivestano un ruolo importante nel danno da FANS²⁰. Infatti l'ulcerogenicità intestinale dell'indometacina pare possa essere prevenuta dall'uso di anticorpi anti-TNF α e neutrofili, ma anche da ampicillina e aztreonam²¹.

Il quadro clinico dell'enteropatia da FANS è caratterizzato dall'insorgenza di sintomatologia algica, sanguinamento e anemizzazione, o da sindrome protido-disperdente. Complessivamente queste alterazioni possono manifestarsi fino all'1% dei trattati²². La colonscopia conferma che i danni FANS correlati sono rappresentati da ulcerazioni localizzate o diffuse, da sanguinamenti occulti o da vere e proprie emorragie.

La pre-esistenza di una malattia intestinale, per esempio diverticolosi, è un fattore predisponente importante, infatti può essere aggravata dall'assunzione di FANS tradizionali (sanguinamenti, perforazioni, ...) ma non dai coxib. Lo stesso vale per le malattie infiammatorie croniche intestinali che possono andare incontro a riacutizzazione in corso di terapia con FANS ma non con coxib. L'uso di FANS potrebbe essere associato anche all'insorgenza di appendicite nell'anziano. Anche l'insorgenza "de novo" di una patologia intestinale infiammatoria da FANS è evento relativamente frequente. La maggior sicurezza d'uso e tollerabilità dei coxib è dimostrata anche da un minor calo di emoglobina rispetto ai soggetti trattati con FANS tradizionali. La spiegazione risiederebbe nella mancanza di acidità (mancanza di gruppi carbossilici) nei coxib, determinante essenziale nella genesi della permeabilità di membrana nonché della flogosi.

Studi di confronto FANS-coxib

La maggior parte delle informazioni di cui disponiamo sull'efficacia e la sicurezza dei coxib provengono dai due studi randomizzati di grandi dimensioni, il CLASS e il VIGOR, in cui i coxib sono stati confrontati con vari FANS non selettivi: secondo gli autori, i coxib hanno dimostrato di possedere una efficacia simile ma un rischio minore di complicazioni gastrointestinali^{23,24}.

I dati dello studio CLASS non hanno però dimostrato che il celecoxib si associ a un rischio più basso di complicanze gastroduodenali rispetto a ibuprofene e diclofenac. Anche con lo studio VIGOR vi sono stati problemi di interpretazione dei risultati. Infatti, nel gruppo trattato con rofecoxib gli effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale superiore sono stati significativamente inferiori rispetto al naproxene ma, nello stesso tempo, si sono manifestati inaspettatamente molti più eventi cardiovascolari, rendendo incerta la sicurezza del farmaco e inducendone poi il ritiro dello stesso dal commercio. La difficile interpretazione di molti dati deriva anche dal fatto che buona parte dei pazienti reclutati utilizzava contemporaneamente ASA e quindi era esposto a un maggiore rischio di danno gastrointestinale.

Per chiarire questi aspetti sono state condotte altre analisi: una rassegna sistematica con metanalisi degli studi randomizzati che hanno valutato la sicurezza gastrointestinale del celecoxib²⁵ e uno studio di coorte retrospettivo che ha confrontato l'incidenza di emorragie del tratto gastrointestinale superiore in una popolazione di oltre 40.000 anziani che in precedenza non avevano mai fatto uso di FANS non selettivi o di celecoxib rispetto a una popolazione di 100.000 anziani non esposti a antinfiammatori²⁶.

Nello studio di metanalisi, come misura della tollerabilità gastrointestinale è stato utilizzato il numero di sospensioni del trattamento in seguito a comparsa di effetti indesiderati gastrointestinali, di ulcere confermate endoscopicamente e di ulcere complicate. Rispetto ai pazienti che assumevano FANS non selettivi, nei pazienti trattati con celecoxib l'incidenza di sospensioni del trattamento dopo 12 settimane di assunzione è risultata più bassa (rispettivamente 3,2 vs. 6,2%). Anche l'incidenza di ulcere rilevate mediante un'endoscopia di routine a 12 settimane è risultata più bassa nei pazienti trattati con celecoxib rispetto a quelli che assumevano FANS non selettivi (6,2 vs. 23,4%). L'impiego del celecoxib è apparso più vantaggioso nei pazienti che non assumevano ASA a scopo profilattico: l'incidenza delle ulcere rilevate è stata rispettivamente del 6,2 vs. 24,9% nei pazienti trattati con celecoxib o con FANS tradizionali in assenza di ASA e 12 vs. 26,4% in presenza di ASA.

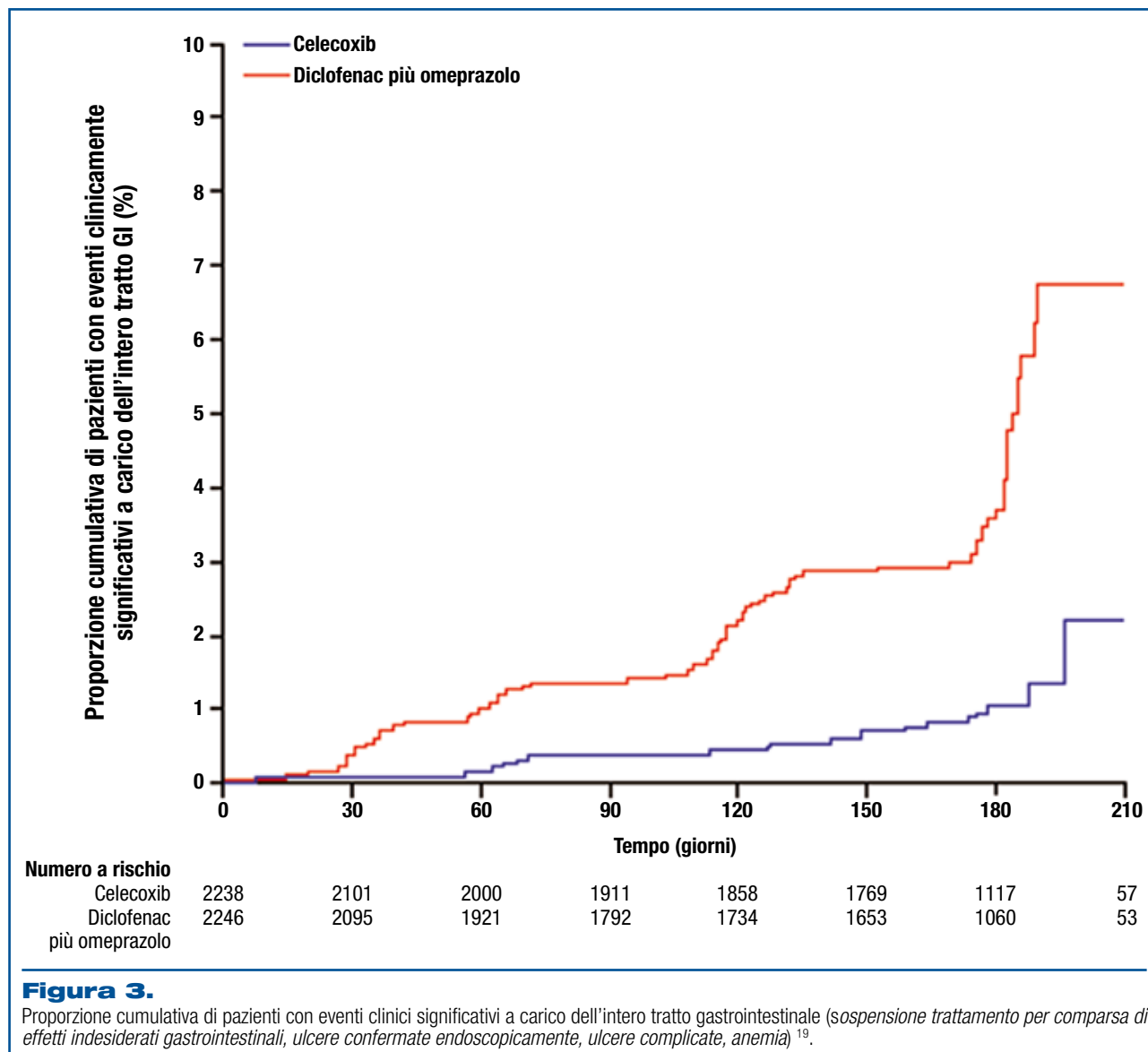
Nell'ambito dello studio retrospettivo includente 21 trial clinici e volto a comparare la tollerabilità gastrointestinale di celecoxib vs. FANS non selettivi in pazienti anziani, si dimostrava una significativa più bassa incidenza di eventi avversi gastrointestinali con il celecoxib.

Infine lo studio CONDOR¹⁸ in cui l'incidenza di eventi avver-

si gastrointestinali del celecoxib a dosi di 400 mg/die sono stati confrontati con quelli di pazienti affetti da osteoartrite o artrite reumatoide e assunti diclofenac e gastroprotezione con omeprazolo ha dimostrato che il rischio di outcome clinici (sospensioni del trattamento in seguito a comparsa di effetti indesiderati gastrointestinali, di ulcere confermate endoscopicamente e di ulcere complicate) a carico dell'intero tratto gastrointestinale è risultato inferiore nei pazienti trattati con celecoxib rispetto a quelli trattati con FANS non selettivo più omeprazolo, ma anche che l'anemia clinicamente significativa di presunta origine occulta, compresa eventuale perdita ematica nel tenue, era significativamente più bassa nel gruppo trattato con celecoxib (Fig. 3).

Valutazione del danno gastrointestinale da FANS

L'endoscopia è di sicuro il gold standard per la valutazione dei danni gastrointestinali da FANS. È una metodica ampiamente diffusa, precisa, sensibile e relativamente semplice, sebbene invasiva, costosa e non routinaria. Pertanto, test non-invasivi e sensibili anche in fase precoce di danno sono fortemente ricercati. Tra questi, i test di permeabilità gastrointestinale stanno diventando un metodo sempre più affidabile. Il test al saccarosio valuta efficacemente la permeabilità gastroduodenale; questo zucchero è rapidamente degradato a livello intestinale, per cui è specifico per il tratto digestivo superiore. La permeabilità



intestinale può invece essere studiata con il test EDTA-Cr⁵¹ o con l'escrezione urinaria di lattulosio/ramnosio, entrambi con alta specificità e sensibilità. Il test al saccarosio ha dimostrato un'invariata permeabilità gastrica in corso di trattamento con coxib, a differenza dei FANS tradizionali che la aumentano, è semplice da eseguire, ha potenziale utilizzo nella pratica clinica ambulatoriale anche a fronte di costi relativamente contenuti. La permeabilità intestinale risulta essere aumentata già 24 ore dopo ingestione di FANS tradizionali e inalterata da coxib e FANS in formulazione di profarmaco (sulindac, nabumetone). Un altro metodo di studio dell'enteropatia da FANS è la misurazione della calprotectina fecale, proteina derivante dai leucociti e macrofagi attivati, e pertanto associata all'infiltrazione infiammatoria della mucosa²⁷. In studi recenti è stato dimostrato come la somministrazione di celecoxib non vari la concentrazione fecale di calprotectina, al contrario dell'associazione FANS tradizionale più gastroprotettore. Tuttavia, la calprotectina fecale è un marcatore di infiammazione intestinale totalmente aspecifico (non identifica le cause sottostanti) ma altamente sensibile (riconosce e quantifica il processo infiammatorio intestinale).

Altro parametro che suggerisce un danno gastrointestinale da FANS è l'anemia, in genere microcitica con riduzione dell'ematokrito e delle riserve di ferro. La perdita di sangue può manifestarsi sia in forma di sanguinamento rettale, melena, ma anche di sanguinamento occulto. In quest'ultimo caso, l'Hemocult può essere utile se il sanguinamento è dal tratto colico, molto meno se più alto. In studi controllati, la perdita di sangue con le feci era presente in corso di uso di FANS classici, quali per esempio ibuprofene, già 3-5 giorni dall'inizio dell'assunzione, ma assente nel caso di coxib. L'endoscopia è un utile strumento diagnostico in presenza di anemia e sintomi gastrointestinali in pazienti in terapia con FANS. L'endoscopia può tuttavia essere negativa in caso di sanguinamenti dall'intestino tenue, sospettabili quando l'anemia sideropenica e il sangue occulto nelle feci persistono in presenza di endoscopia (EGDS) negativa.

Sono di crescente uso gli score per la quantificazione del danno da FANS. Il più diffuso è lo score di Lanza che si basa sulla numerazione di erosioni ed emorragie petecchiali all'endoscopia. Un altro sistema è stato di recente sviluppato da un team di esperti (CSULGIE) e permette la valutazione del danno lungo tutto il tratto digerente²⁸. Questo sistema è stato di recente usato anche nel trial CONDOR.

Conclusioni

La necessità di cure farmacologiche aumenta con l'età così come con l'invecchiamento aumentano i rischi di eventi avversi da farmaci. Questi ultimi dipendono spesso dalla contemporanea presenza di più fattori di rischio inclusa l'età. I pazienti a rischio di eventi avversi gastrointestinali dovrebbero considerare misure preventive per ridurre l'incidenza.

Bibliografia

- 1 Jones R. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future*. Am J Med 2001;110(Suppl 1A):4S-7.
- 2 Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne J-F, et al. *Working team report: towards a GI safer antiinflammatory therapy*. Gastroenterology Int 1999;12:186-215.
- 3 Hunt RH, Lanasa A, Stichtenoth DO, et al. *Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs*. Ann Med 2009;8:1-16.
- 4 Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA 2003;289:1107-16.
- 5 Pilloto A, Franceschi M, Vitale D, et al.; FIRI (Fondazione Italiana Ricerca Invecchiamento), SOFIA Project Investigators. *Drug use by the elderly in general practice: effects on upper gastrointestinal symptoms*. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:65-73.
- 6 Rainsford KD. *Structure-activity relationships of non-steroid anti-inflammatory drug 1. gastric ulcerogenic activity*. Inflamm Res 1978;8:587-605.
- 7 Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. *Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34701 arthritis patients*. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1240-8.
- 8 Wallace JL, de Lima OM Jr, Fiorucci S. *Lipoxins in gastric mucosal health and disease*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73:251-5.
- 9 Ng SC, Chan FK. *NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury*. Curr Opin Gastroenterol 2010;26:611-7.
- 10 Rainsford KD, Whitehouse MW. *Paracetamol-induced gastrotoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute or chronic inflammation*. Inflammopharmacology 2006;14:150-4.
- 11 Kean WF, Rainsford KD, Kean IR. *Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: Opinions on oral medications*. Inflammopharmacology 2008;16:53-75.
- 12 Rainsford KD, Kean IRL, Kean WF. *Gastro-intestinal complications of anti-rheumatic drugs*. In: Font J, Ramos-Casals M, Rhodes J, editors. *Handbook of systemic autoimmune diseases* (vol. 8, chapter 18). Elsevier: Amsterdam 2008, pp. 243-75.
- 13 Rainsford KD. *Side effects and toxicology of the salicylates*. In: Rainsford KD, editor. *Aspirin and related drugs*. Boca Raton, FL: CRC Press 2004, pp. 367-554.
- 14 Lichtenberger LM, Barron M, Marathi U. *Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity*. Drugs Today 2009;45:877-90.
- 15 Rainsford KD, Whitehouse MW. *Biochemical gastroprotection from acute ulceration induced by aspirin and related drugs*. Biochem Pharmacol 1980;29:1281-9.
- 16 Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. *Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis*. Lancet 2002;359:14-22.
- 17 Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. *Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease*. N Engl J Med 1983;309:21-4.
- 18 Chan FK, Lanasa A, Scheiman J, et al. *Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial*. Lancet 2010;376:173-9.
- 19 Adebayo D, Bjarnason I. *Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy?* Postgrad Med J 2006;82:186-91.
- 20 Scarpignato C, Hunt RH. *Nonsteroidal antiinflammatory drug-related*

injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. Gastroenterol Clin N Am 2010;39:433-64.

- ²¹ Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, et al. *Metronidazole reduces inflammation and blood loss in NSAID enteropathy.* Gut 1992;33:1204-8.
- ²² Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. *A quantitative analysis of NSAID induced small bowel pathology by capsule enteroscopy.* Gastroenterology 2005;128:1172-8.
- ²³ Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* JAMA 2000;284:1247-55.
- ²⁴ Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.; VIGOR Study Group. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.* VIGOR Study Group. New Engl J Med 2000;343:1520-8.
- ²⁵ Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. *Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials.* Br Med J 2002;325:619-28.
- ²⁶ Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. *Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Br Med J 2002;325:624-7.
- ²⁷ Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, et al. *High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test.* Gut 1999;45:362-6.
- ²⁸ Hawkey CJ. *A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal effects of NSAID through the entire GI tract: introducing CSULGIE.* J Rheumatol 2010;37:6-8.

Key messages

- I danni gastrointestinali da farmaci rappresentano un'importante causa di mortalità e soprattutto il più comune motivo di ricovero per eventi avversi
- La mucosa gastroduodenale possiede diversi sistemi di difesa e i FANS hanno effetti deleteri su quasi tutti
- I fattori che aumentano la gastrolesività da FANS sono: associazione ad ASA (anche a basse dosi), assunzione contemporanea di più FANS, anamnesi positiva per ulcera peptica, anticoagulanti orali, *H. pilory*, fumo, alcol, stress, corticosteroidi, età
- L'esistenza di un'enteropatia da FANS è stata recentemente confermata
- Il confronto FANS-coxib dimostra una maggiore sicurezza d'uso e tollerabilità gastrointestinale dei coxib valutata in base al numero di sospensioni del trattamento in seguito a comparsa di effetti indesiderati gastrointestinali, di ulcere confermate endoscopicamente e di ulcere complicate
- La sicurezza d'uso dei coxib è però ridotta dall'assunzione contemporanea di ASA sebbene rimanga significativamente superiore all'associazione ASA-FANS