

Enzo Ubaldi, Ignazio Grattagliano

Area Gastroenterologica, SIMG

Il danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei: prevenzione in Medicina Generale

Introduzione

È noto che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più prescritti nei paesi occidentali per il progressivo aumento delle patologie osteoarticolari dovuto all'invecchiamento della popolazione e per l'aumentato utilizzo dell'acido acetil-salicilico (ASA) nella prevenzione cardiovascolare (CV). Sappiamo che l'uso dei FANS espone gli utilizzatori a rischi anche gravi di morbilità e mortalità legati agli effetti collaterali a vari organi e apparati, in particolare a livello gastrointestinale (GI). Il rischio di esposizione a questi farmaci è ulteriormente aumentato dal loro utilizzo senza prescrizione medica e in Italia i FANS sono ai primi posti come spesa tra i farmaci OTC (*Over The Counter* = farmaco da banco).

Possiamo dire che quasi quotidianamente al medico di medicina generale (MMG) si pone il problema della valutazione del rischio di effetti collaterali derivanti dall'uso di FANS e quindi di un loro uso razionale e di quando e come prevenire il danno GI. Questo compito è particolarmente complesso nel singolo individuo per le numerose variabili da prendere in considerazione in termini di rischio-beneficio.

Le difficoltà che si incontrano nella pratica clinica sono state messe in luce da numerosi studi che hanno valutato il grado di inadeguata gastroprotezione dei soggetti a rischio di complicanze GI da FANS.

In particolare, un recente studio condotto nell'ambito della Medicina Generale italia-

na¹ ha rilevato un'inappropriata gastroprotezione nei pazienti che fanno uso cronico di FANS con inadeguata protezione dei soggetti a rischio a fronte di un sovrautilizzo di gastroprotettori nei soggetti non a rischio di complicanze GI. La gastroprotezione era praticata nel 68,2% di 869 pazienti utilizzatori cronici di FANS ed era appropriata, secondo le linee guida internazionali, solo nel 34,4% dei soggetti. Un sottoutilizzo di gastroprotezione si aveva nel 30,6% dei pazienti oltre i 65 anni di età e un sovrautilizzo si aveva nel 57,5% dei pazienti al di sotto dei 65 anni senza fattori di rischio. L'importanza di questo studio sta proprio nell'aver rilevato il grado di inapproprietezza, più che di sola inadeguatezza, che ci porta a considerare le implicazioni di natura economica, oltre che clinica, dell'utilizzo della gastroprotezione.

L'inappropriatezza prescrittiva in termini di gastroprotezione non è propria della sola Medicina Generale ma riguarda tutta la classe medica, essendosi riscontrati livelli elevati di inapproprietezza anche all'atto delle dimissioni ospedaliere², con inevitabili ricadute sulle prescrizioni del territorio. In un nostro studio sull'utilizzo degli inibitori di pompa protonica (IPP) in Medicina Generale abbiamo riscontrato che il 46% delle prescrizioni di IPP avveniva dopo dimissione ospedaliera e/o visita specialistica, il 27% veniva effettuato per gastroprotezione e non c'era accordo con gli specialisti nel 15% delle prescrizioni suggerite (o "indotte")³.

L'obiettivo di questa trattazione è quello di mettere a punto le strategie di prevenzione del danno GI da FANS analizzando preliminarmente le caratteristiche dei FANS e la loro modalità di impiego, le caratteristiche dei pazienti a rischio e le comorbidità che espongono i pazienti a un aumento del rischio.

Caratteristiche dei FANS

I FANS tradizionali non selettivi hanno un differente grado di tossicità GI che è minore per l'ibuprofene e maggiore per il piroxicam e l'indometacina, con valori intermedi per gli altri FANS. Il grado di tossicità è proporzionalmente legato anche alla dose di FANS utilizzata e a dosi basse si ha una odds ratio inferiore a 3 per diversi FANS, come aceclofenac, diclofenac, ibuprofene, desketoprofene e nimesulide⁴.

Studi osservazionali e trial randomizzati hanno rilevato che il danno GI da FANS si realizza sia nel trattamento a lungo termine sia nel breve termine, a partire dalla prima dose, con alterazioni rilevabili anche endoscopicamente⁵. Quindi è bene praticare opportune misure di gastroprotezione nei soggetti a rischio anche per esposizioni occasionali o per breve termine (come nel dolore post-operatorio o nel dolore muscoloscheletrico acuto).

Il danno dose-correlato e da dose singola rilevato per i FANS tradizionali è stato riscontrato anche con l'uso dell'ASA che, utilizzata a basse dosi a scopo antiag-

gregante, determina un rischio di sviluppare complicanze del tratto digestivo superiore 1,5-3 volte aumentato rispetto all'uso del placebo ⁶. Tale rischio aumenta ulteriormente nei soggetti sani quando l'ASA a basse dosi viene associato a un altro FANS o a un inibitore selettivo della COX-2 (o coxib) ⁷.

Numerosi studi hanno dimostrato che, complessivamente, i coxib presentano una minore tossicità per il tratto GI rispetto ai FANS tradizionali. Questa maggiore sicurezza d'impiego dei coxib è stata riscontrata anche in uno studio retrospettivo caso-controllo condotto sulla popolazione generale attraverso l'analisi di 1.561 casi di complicanze del tratto digestivo superiore (UGIC) derivante dall'uso di FANS tradizionali e coxib ⁸. Il rischio relativo di UGIC era di 3,7 (95% IC: 3,1-4,3) con l'uso di FANS tradizionali e di 2,6 (95% IC: 1,9-3,6) con l'uso di coxib. Era confermato l'aumento del rischio dose-correlato e gli utilizzatori di FANS a più lunga emivita o di formulazioni a lento rilascio avevano un rischio aumentato di UGIC. Veniva altresì confermato che l'uso concomitante di ASA diminuisce drasticamente il maggior grado di sicurezza dei coxib rispetto ai FANS tradizionali.

A causa delle caratteristiche dei vari FANS e del loro grado di tossicità, non solo GI, l'autorità regolatoria italiana (AIFA) ha fatto apportare modifiche nella scheda tecnica delle singole specialità con indicazioni che debbono essere attentamente valutate dai prescrittori.

Il ketorolac, ad esempio, che rappresenta il 64% della spesa del gruppo muscoloscheletrico a livello delle strutture sanitarie, è autorizzato per il trattamento a breve termine del dolore postoperatorio e da colica renale e l'uso è limitato a 2 giorni per via parenterale e 5 giorni per via orale.

La formulazione iniettabile del diclofenac è autorizzata per il trattamento delle affezioni infiammatorie dell'apparato muscoloscheletrico e spasmi della muscolatura liscia e "non dovrebbe essere somministrato per più di 2 giorni (passaggio ad altre formulazioni)".

Recentemente l'AIFA, recependo le indicazioni dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) che non ha valutato favorevole il profilo rischio/benefico della nimesulide nel trattamento cronico "sintomatico dell'osteoartrite dolorosa", ha limitato le indicazioni all'uso della nimesulide al "trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie (sopra) descritte (nella nota 66)".

I pazienti a rischio

È noto che i sintomi non correlano con l'entità del danno della mucosa GI e quindi non sono utili in termini preventivi, per cui sono stati effettuati numerosi studi volti a identificare i soggetti e le condizioni di rischio per complicanze GI derivanti dall'uso di FANS e/o ASA.

Queste condizioni di rischio sono state prese in considerazione e riportate nelle note AIFA per l'uso appropriato dei farma-

ci. Nell'ultima revisione della Nota 1 del 2009, la rimborsabilità a carico del SSN dei gastroprotettori è limitata ai pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei e ai pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi "purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata".

Una più recente revisione su questo argomento è quella di Lanas ⁹ che riporta, in ordine crescente di fattori di rischio per sanguinamento del tratto digestivo superiore associato all'uso di FANS, la presenza e/o uso di corticosteroidi orali (OR 2,2), infezione da *Helicobacter pylori* (Hp), età maggiore dei 70 anni, storia di ulcera peptica non complicata, anticoagulanti orali, FANS ad alte dosi, uso di più FANS incluso l'ASA, storia di ulcera peptica complicata (OR 13,5).

Al di là del loro peso in termini di rischio, tutte queste condizioni vanno attentamente prese in considerazione per la prevenzione delle complicanze di cui si parlerà nel capitolo seguente.

L'età avanzata è uno dei fattori di rischio più importanti e il rischio di complicanze in pazienti con più di 70 anni è equivalente a quello dei pazienti con storia di ulcera peptica. Nella Nota 1 AIFA è riportato come età avanzata l'intervallo 65-75 anni, perché dai vari

TABELLA I.

Consensus Maastricht IV: *Helicobacter pylori* (Hp), aspirina e FANS ¹⁰.

N.	Statement	Livello Evidenza	Grado Raccom.
7	<ul style="list-style-type: none"> • L'infezione da Hp è associata con un rischio aumentato di ulcera gastroduodenale non complicata e complicata negli utilizzatori di FANS e ASA a basse dosi • L'eradicazione riduce il rischio di ulcere gastroduodenali non complicate e complicate associate sia ai FANS sia all'ASA a basse dosi 	2a	B
		1b	A
8	<ul style="list-style-type: none"> • L'eradicazione dell'Hp è vantaggiosa prima di iniziare un trattamento con FANS. È obbligatoria in pazienti con storia di ulcera peptica • Comunque la sola eradicazione dell'Hp non riduce l'incidenza di ulcere gastroduodenali in pazienti già in trattamento da lungo tempo con FANS. Questi richiedono un trattamento continuativo con IPP e l'eradicazione dell'Hp 	1b	A
		1b	A
9	<ul style="list-style-type: none"> • L'infezione da Hp dovrebbe essere sempre ricercata in pazienti in trattamento con ASA e storia di ulcera gastroduodenale. In questi pazienti, dopo l'eradicazione, l'incidenza di sanguinamento da ulcera peptica è bassa anche in assenza di trattamento gastroprotettivo 	2b	B

studi non è emerso un valore soglia in quanto il rischio aumenta di circa 4% per anno. L'infezione da *Hp* e i FANS sono fattori indipendenti per lo sviluppo di ulcera peptica e di sanguinamento, e la loro associazione aumenta il rischio di queste complicanze. Il ruolo dell'infezione da *Hp* negli utilizzatori di FANS e ASA e i benefici dell'eradicazione vengono riportati nel documento della recente Consensus Maastricht IV¹⁰ (Tab. I). Accanto a questi fattori più importanti e noti di rischio sono stati segnalati altri fattori, come il fumo, l'alcol, lo stress, malnutrizione e importanti comorbidità su cui però non ci sono forti evidenze e accordo tra i vari autori¹¹.

Strategie di prevenzione

La "gastroprotezione"

La gastroprotezione, termine comunemente utilizzato per indicare la prevenzione delle lesioni mucosali gastroduodenali indotte da FANS, si può ottenere con l'inibizione della secrezione acida gastrica (H2 antagonisti, o IPP) e attraverso la protezione della mucosa (misoprostolo, eradicazione dell'infezione da *Hp*).

Numerosi studi hanno dimostrato che gli IPP sono superiori agli H2 antagonisti sia nella prevenzione sia nel trattamento delle lesioni gastroduodenali provocate dai FANS¹².

Anche se gli H2 antagonisti hanno prove di efficacia in somministrazioni doppie giornaliere, in un recente studio la famotidina (40 mg b.i.d.) è risultata inferiore al pantoprazolo (20 mg o.d.) nel prevenire i sintomi o il sanguinamento da ulcere/erosioni in pazienti con lesioni peptiche da ASA a basse dosi¹³.

Il trattamento continuativo con IPP riduce il rischio di recidiva di ulcera peptica in pazienti che richiedono trattamento a lungo termine con FANS¹⁴.

Nei pazienti però con una storia di sanguinamento GI si ha ancora un rischio abbastanza elevato di risanguinamento, sia con l'utilizzo di un coxib sia di un FANS non selettivo associato a IPP.

A tal proposito è stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco che ha arruolato 441 pazienti consecutivi con artrite ospedalizzati per sanguinamento GI da FANS. Al follow-up medio di 13 mesi,

non si è verificato nessun caso di risanguinamento nei 137 pazienti trattati con celecoxib (200 mg b.i.d.) associato a esomeprazolo (20 mg b.i.d.) a fronte di 12 casi (8,9%) di risanguinamento nei 136 pazienti trattati con il solo celecoxib¹⁵. Questo risultato ha spinto gli autori a concludere che i risultati dello studio dovrebbero portare a una revisione delle raccomandazioni per il trattamento di pazienti che necessitano di terapia antinfiammatoria a lungo termine e sono a rischio elevato di recidiva di ulcera sanguinante.

È importante rilevare che gli studi di gastroprotezione sono stati effettuati con dosaggi standard di IPP in monosomministrazione e solo raramente in duplice somministrazione giornaliera, opzione quest'ultima che troverebbe giustificazione in termini di farmacocinetica e farmacodinamica. Non trova giustificazione, nella pratica clinica, l'uso di dosaggi ridotti di IPP ai fini della gastroprotezione. Nello studio in *primary care* di Morini¹ una larga quota dei pazienti (37,8%) era trattato con IPP a dosaggio ridotto.

Il misoprostolo ha prove di efficacia nella riduzione del rischio di complicanze GI da FANS e nella metanalisi Cochrane del 2002¹² è riportata una riduzione del 74% di ulcere gastriche e del 53% di ulcere duodenali rispetto al placebo. Il limitato uso del misoprostolo nella pratica clinica (soppiantato quasi totalmente dagli IPP, in Italia) è in realtà dovuto alla frequente comparsa di effetti collaterali (soprattutto nausea, diarrea e dolori addominali) che si ha con il dosaggio di 200 mg 4 volte al giorno utilizzato nei trial clinici.

Un'altra strategia di riduzione del danno mucosale è quella della ricerca dell'infezione da *Hp* e del conseguente trattamento eradicante in caso di positività, strategia che dovrebbe essere sempre attuata nei pazienti candidati al trattamento a lungo termine con FANS o ASA a basse dosi, in particolar modo se con storia di ulcera peptica (Tab. I). Il beneficio derivante dall'eradicazione dell'*Hp* è però maggiore nei pazienti "naïve" rispetto agli utilizzatori a lungo termine di FANS e, in quest'ultimi, la sola eradicazione non riduce l'incidenza di ulcere gastroduodenali per cui è necessario anche il trattamento continuativo con IPP¹⁰.

Prevenzione dell'enteropatia da FANS

In un nostro precedente articolo abbiamo fatto cenno alla clinica e al meccanismo di danno a carico del tratto digestivo inferiore da parte dei FANS¹⁶. Con l'avvento della videocapsula sono comparsi molti studi che hanno valutato il danno della mucosa intestinale derivante dall'uso dei FANS.

Per ciò che attiene ai coxib, in uno studio condotto in soggetti sani senza alterazioni endoscopiche di base alla videocapsula, le lesioni mucosali intestinali dopo somministrazione di celecoxib (200 mg b.i.d.) sono risultate sovrapponibili al placebo e significativamente ridotte rispetto alla somministrazione di ibuprofene (800 mg t.d.s.) + omeprazolo (20 mg o.d.) per 2 settimane¹⁷. In uno studio pilota randomizzato controllato verso placebo il celecoxib ha dimostrato una tollerabilità sovrapponibile al placebo nel trattamento di 2 settimane di pazienti con colite ulcerosa in remissione affetti da concomitante artrite o artralgia¹⁸.

Un recente studio prospettico randomizzato multicentrico è stato condotto per valutare la rilevanza clinica delle lesioni intestinali, oltre a quelle del tratto digestivo superiore, derivanti dall'uso di FANS non selettivi + IPP e dal solo coxib¹⁹. Lo studio, denominato CONDOR (celecoxib vs. omeprazolo e diclofenac in pazienti con osteoartrite e artrite reumatoide), ha arruolato 4.484 pazienti con aumentato rischio di lesioni GI (età > 60 anni o < 18 anni con storia di ulcera gastroduodenale o emorragia digestiva) che sono stati randomizzati a ricevere celecoxib 200 mg b.i.d. (2.238 pazienti) o diclofenac a rilascio prolungato 75 mg b.i.d. + omeprazolo 20 mg o.d. (2.246 pazienti) per la durata di 6 mesi. L'endpoint primario (eventi clinicamente significativi a carico del tratto GI superiore o inferiore) è stato riscontrato in 20 pazienti (0,9%) trattati con celecoxib e in 81 (3,8%) trattati con diclofenac più omeprazolo (hazard ratio 4,3, 95% IC 2,6-7,0; p < 0,0001). Lo studio è stato interrotto anticipatamente, a causa di eventi avversi GI, da 114 pazienti (6%) trattati con celecoxib e da 167 pazienti (8%) trattati con diclofenac più omeprazolo (p = 0,0006).

Secondo gli autori i risultati di questo studio avrebbero dovuto incoraggiare una revisione delle linee guida tese alla riduzione dei rischi legati al trattamento con FANS che

raccomandano l'uso di un FANS non selettivo associato a un IPP o di un coxib da solo. Sappiamo bene che il trasferimento dei dati della ricerca nella pratica clinica quotidiana è particolarmente arduo perché molto di rado abbiamo di fronte pazienti "puliti" con le identiche caratteristiche di quelli arruolati negli studi, come nell'esempio dello studio CONDOR in cui i criteri di esclusione erano: assunzione contemporanea di farmaci antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, vasculopatia periferica, malattia cerebrovascolare, emorragia GI o ulcera GI attiva meno di 90 giorni prima dello screening, malattia infiammatoria intestinale, chirurgia gastrica diversa da un *patch repair*, esofagite erosiva, neoplasia in atto, abuso di alcol e altre sostanze.

Uso cronico di ASA a basse dosi

Come riportato, l'uso di ASA a basse dosi aumenta il rischio di complicanze del tratto digestivo superiore in media di 2,5 volte e tale rischio è ulteriormente aumentato dall'uso combinato con un FANS non selettivo o con un coxib.

Nella necessità di dover utilizzare un antinfiammatorio nei pazienti in trattamento cronico con ASA a basse dosi, ci sono due aspetti da dover considerare.

Anche se il vantaggio in termini di minor danno GI dei coxib rispetto ai FANS non selettivi è fortemente ridotto dall'uso contemporaneo di ASA a basse dosi, ampi studi hanno dimostrato un ridotto numero di complicanze (non statisticamente significative) e minori ricoveri ospedalieri per sanguinamento dal tratto digestivo con l'uso dei coxib rispetto ai FANS non selettivi²⁰. Sono da tener presenti anche i risultati in termini di complicanze del tratto digestivo inferiore riportati nello studio CONDOR¹⁹.

Un secondo aspetto, di carattere farmacologico, riguarda l'interazione tra FANS e ASA. I FANS non selettivi competono con l'ASA nel legame con l'isoenzima COX-1 e, legandosi reversibilmente, alterano solo parzialmente la funzionalità piastrinica, con il potenziale effetto di riduzione della protezione CV dell'ASA, come è stato dimostrato con l'ibuprofene. In uno studio su pazienti infartuati è stato rilevato che l'uso regolare (ma non l'uso intermittente) di FANS non selettivi

vi inibisce il beneficio clinico dell'ASA nella prevenzione dell'infarto miocardico (IM)²¹. Considerando comunque la questione ancora aperta della tossicità cardiaca dei FANS e dei coxib nei pazienti ad alto rischio CV, i coxib sarebbero da preferire nei pazienti a rischio di complicanze GI che utilizzano l'ASA a basse dosi per la prevenzione CV.

Clopidrogel e gastroprotezione

Il clopidrogel è ampiamente utilizzato come antiaggregante piastrinico e il problema della gastroprotezione con il suo utilizzo è emerso dopo le prime segnalazioni di una ridotta efficacia del clopidrogel quando associato agli IPP.

Sono state emanate diverse raccomandazioni relative all'utilizzo del clopidrogel e ci sembra utile, nel nostro contesto, riportare alcuni punti della sintesi delle raccomandazioni formulate dalla consensus dei cardiologi americani del 2010²²:

1. il clopidrogel riduce gli eventi CV maggiori comparato al placebo o all'aspirina;
3. il clopidrogel da solo, l'aspirina da sola e la loro combinazione sono tutti associati con un aumentato rischio di sanguinamento GI;
8. le decisioni cliniche inerenti l'uso combinato di IPP e tienopiridine debbono bilanciare i rischi e i benefici, considerando le complicanze CV e GI;
9. studi di farmacocinetica e farmacodinamica, usando test sulle piastrine ed endpoint surrogati, indicano che l'uso concomitante di clopidrogel e IPP riduce l'effetto antiplastrinico del clopidrogel. L'evidenza più forte di interazione è tra omeprazolo e clopidrogel. Non è stabilito che variazioni in questi endpoint surrogati si traducono in differenze clinicamente significative;
10. studi osservazionali e un singolo trial clinico randomizzato (RCT) hanno dimostrato effetti inconsistenti sugli outcome CV con l'uso concomitante di tienopiridine e IPP. Un'interazione importante dal punto di vista clinico non può essere esclusa in taluni sottogruppi come i metabolizzatori lenti di clopidrogel;
11. non è stato ancora stabilito il ruolo di test farmacogenomici o di funzionalità piastrinica nella gestione della terapia con tienopiridine e IPP.

Rischio GI e rischio CV

Nel parlare di strategie di prevenzione del danno GI non si può trascurare l'altro problema della tossicità CV dei FANS, da tenere ben presente nel singolo paziente in termini di rischio/beneficio. Il problema della tossicità CV dei FANS è tornato alla ribalta dopo il ritiro dalla commercializzazione del refecoxib nel 2004 per l'aumentato tasso di incidenza di IM ed è stato poi preso in considerazione per gli altri coxib e FANS non selettivi, dopo che lo studio ADAPT fu interrotto per l'aumento di IM nei pazienti che assumevano naproxene.

I numerosi studi e metanalisi che si sono succeduti hanno concluso più o meno concordemente che sia i coxib sia i FANS non selettivi hanno un simile rischio CV e portano a un aumento di IM, scompenso cardiaco e morte improvvisa.

È importante quindi, nel singolo paziente, valutare i benefici derivanti dall'utilizzo di un FANS bilanciandoli con il rischio non solo GI ma anche CV. Una sintesi di queste valutazioni e delle scelte da operare sono riportate nella Tabella II ripresa dal lavoro di Lanas e Hunt²⁴.

Formulazione dei farmaci

Sono stati effettuati numerosi accorgimenti per ridurre l'azione lesiva diretta dei FANS come formulazioni tamponate, solubili, gastroprotette e profarmaci non acidi. Queste formulazioni possono offrire dei vantaggi nell'uso sporadico, ma nel lungo termine prevale l'effetto sistemico inibitorio sulle COX1 e il rischio di complicanze è simile a quello di formulazioni normali, come dimostrato per l'ASA a piccole dosi in forma gastroprotetta o tamponata in uno studio multicentrico caso-controllo²⁵.

Le formulazioni a lento rilascio, oltre agli effetti tossici sistemici, potrebbero provocare ulteriori danni anche nel tratto digestivo inferiore²⁶.

L'acidità gastrica è rilevante per l'azione lesiva topica e FANS non acidi (come il namubetone) e i coxib, non dissociandosi nello stomaco, non si concentrano nella mucosa gastrica con un conseguente miglior profilo di sicurezza.

Il complessare i FANS con la ciclodestrina offre i vantaggi di un più rapido effetto

TABELLA II.

Raccomandazioni e livelli di evidenza per il singolo paziente con diversi livelli rischio che necessitano di FANS (da Lanas e Hunt, 2006, mod.)²⁴.

Fattori di rischio GI	Fattori di rischio CV	Raccomandazione	Grado di Evidenza	Livello di Raccomandazione
No	No	FANS	1a	A
No	Sì	FANS + IPP/MSP Coxib + IPP	2b	B
Sì	No	Coxib FANS + IPP/MSP	1a 1c/1b	A
Sì	Sì	FANS + IPP/MSP Coxib + IPP	3b	B
Storia di sanguinamento da ulcera	No	Coxib + IPP Hp test/treat	2b 2a	B B
Storia di sanguinamento da ulcera	Sì	No FANS/coxib	5	D
Storia di sanguinamento del tratto digestivo inferiore	No	Coxib	2b	B
Storia di sanguinamento del tratto digestivo inferiore	Sì	Coxib	5	D

GI: gastrointestinali; CV: cardiovascolare; IPP: Inibitore di Pompa Protonica; MSP: misoprostolo; Hp: *Helicobacter pylori*.

dopo somministrazione orale e una minore gastrolesività. Da molto tempo è disponibile il piroxicam-ciclodessina e sono state preparate anche formulazioni con coxib che però non hanno ancora avuto diffusione²⁷.

Conclusioni

Il danno GI da FANS è legato alle caratteristiche dei FANS stessi e alle caratteristiche dei pazienti da trattare.

Per prevenire e limitare questo danno, possiamo riassumere alcune raccomandazioni per la pratica clinica che vengono generalmente suggerite da ogni revisione e/o linea guida:

- utilizzare i FANS solo se strettamente necessario ricorrendo a un analgesico se non è richiesta l'azione antinfiammatoria;
- impiegare FANS meno gastrolesivi, al minore dosaggio efficace e per il minor tempo possibile;
- evitare l'associazione di più FANS (compreso l'ASA) e di FANS con steroidi e anticoagulanti;
- non confidare nelle formulazioni "gastroprotette" e in quelle a lento rilascio, nei soggetti a rischio;
- valutare l'utilità dell'impiego di un coxib in alternativa ai FANS non selettivi, in particolare nei soggetti a rischio di sanguinamento GI.

Esistono categorie di soggetti a rischio per il danno GI da FANS, ma vanno tenute pre-

senti le comorbidità e il rischio CV associato, per la possibile tossicità CV dei FANS non selettivi e dei coxib. Difficilmente il rischio di danno GI da FANS potrà essere azzerato e questo problema rappresenta uno dei casi emblematici in cui è possibile esercitare "l'arte" medica. I sistemi informatici e di audit potranno essere di sicuro ausilio per il MMG nel minimizzare questo rischio, come è già da oggi possibile con il software Mille-

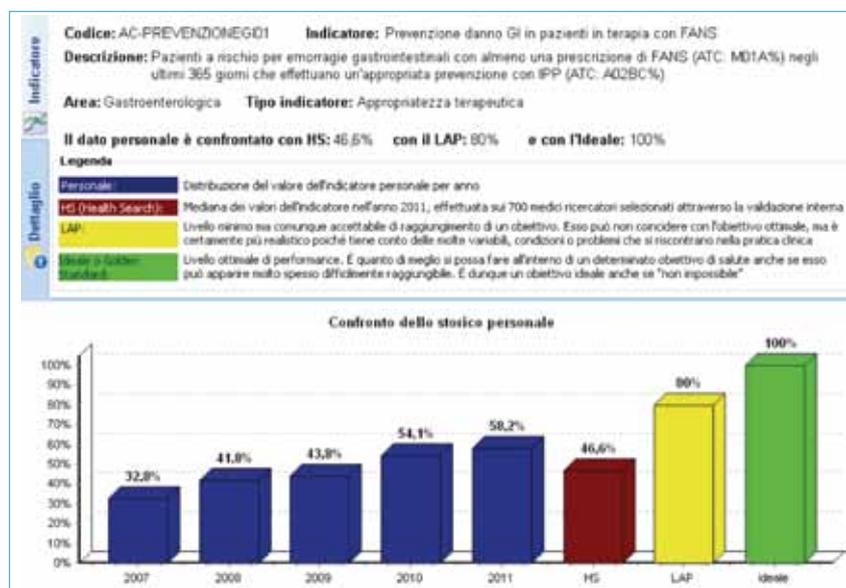
GPG sviluppato su specifiche della Società Italiana di Medicina Generale (Fig. 1).

Bibliografia

- 1 Morini S, Zullo A, Oliveti D, et al. A very high rate of inappropriate use of gastroprotection for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in primary care: a cross-sectional study. J Clin Gastroenterol 2011;45:780-4.
- 2 Parente F, Cucino C, Gallus S, et al. Hospital

FIGURA 1.

Valutazione dell'attività di gastroprotezione di un singolo medico tramite il software gestionale Mille-GPG.



Messaggi chiave

1. La possibilità di un danno GI va sempre tenuto presente al momento della prescrizione di un FANS. Oltre ai FANS tradizionali, lo stesso rischio di danno si corre con l'uso di ASA, anche alle basse dosi comunemente utilizzate per la prevenzione CV
2. Per minimizzare questo rischio, i FANS vanno utilizzati quando strettamente necessari, al minimo dosaggio efficace e per il minor tempo possibile
3. Nei soggetti a rischio vanno attuate misure di prevenzione ricordando che le lesioni possono instaurarsi sin dalla prima somministrazione dei FANS e che la "gastroprotezione" non previene il danno a livello del tratto digestivo inferiore
4. I coxib hanno dimostrato una sicurezza di impiego simile a quella di un FANS non selettivo associato a un IPP e offrono il vantaggio di minima tossicità a livello intestinale
5. Tra i coxib, il celecoxib ha dimostrato di provocare danno intestinale sovrapponibile al placebo e di essere particolarmente indicato nei soggetti con storia di sanguinamento GI se associato a un IPP
6. Una tossicità CV è stata dimostrata sia con i coxib sia con i FANS tradizionali ed è importante, nel singolo paziente, valutare i benefici derivanti dal loro utilizzo bilanciandoli con il rischio non solo GI ma anche CV

use of acid suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1503-6.

- 3 Ubaldi E, Tosetti C, Benedetto E, et al. *Dinamiche prescrittive degli inibitori di pompa protonica.* Rivista SIMG 2009;(2):6-8.
- 4 Ubaldi E, Picinocchi G, De Michieli R. *Uso cronico di FANS e danno gastroenterico. Fattori di rischio e prevenzione.* Rivista SIMG 2007;(1):32-6.
- 5 Smecuol E, Bai JC, Sugai E, et al. *Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Gut 2001;49:650-5.
- 6 Derry S, Loke YK. *Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis.* BMJ 2000;321:1183-7.
- 7 Goldstein JL, Aisenberg J, Zakko SF, et al. *Endoscopic ulcer rates in healthy subjects associated with use of aspirin (81 mg q.d.) alone or coadministered with celecoxib or naproxen: a randomized, 1-week trial.* Dig Dis Sci 2008;53:647-56.
- 8 Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. *Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population.* Gastroenterology 2007;132:498-506.
- 9 Lanas A. *A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective.* Rheumatology (Oxford) 2010;49(Suppl 2):S3-10.
- 10 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. *Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report.* Gut 2012;61:646-64.
- 11 Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. *Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients.* Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1240-8.
- 12 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. *Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers.* Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD002296.
- 13 Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. *Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions.* Gastroenterology 2010;138:82-8.
- 14 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. *Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks.* Aliment Pharmacol Ther 2009;29:481-96.
- 15 Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. *Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial.* Lancet 2007;369:1621-6.
- 16 Grattagliano I, Ubaldi E. *Il danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei: fisiopatologia e valutazione.* Rivista SIMG 2012;(1):88-95.
- 17 Goldstein L, Eisen GM, Lewis B, et al. *Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy.* Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1211-22.
- 18 Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. *Safety of Celecoxib in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study.* Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:203-11.
- 19 Chan FK, Lanas 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.
- 20 Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, et al. *Gastrointestinal effects of rofecoxib and celecoxib versus NSAIDs among patients on low dose aspirin.* Gastroenterology 2004;126(Suppl 2):A1-2.
- 21 Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. *Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs.* Circulation 2003;108:1191-95.
- 22 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. *ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use.* Circulation 2010;122:2619-33.
- 23 Singh G, Wu O, Langhorne P, et al. *Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis.* Arthritis Res Ther 2006;8:R153.
- 24 Lanas A, Hunt R. *Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies.* Ann Med 2006;38:423.
- 25 Laine L. *Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk?* Aliment Pharmacol Ther 2006;24:897-908.
- 26 Davies NM. *Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe?* J Pharm Pharm Sci 1999;2:5-14.
- 27 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.