

PPI e prevenzione del sanguinamento gastrointestinale farmaco indotto

■ Questa revisione della letteratura si pone l'obiettivo di precisare quali farmaci o associazioni di farmaci siano realmente gastrolesivi e in grado di determinare un aumentato rischio di sanguinamento, quali pazienti richiedano una gastroprotezione e quali evidenze sostengano l'indicazione ai PPI (Inibitori Pompa Protonica) nella prevenzione primaria e secondaria del sanguinamento gastrointestinale (G-I) farmaco indotto.

Pietro Occhipinti
Calcedonio Calcara
Silvia Saettone
Laura Broglia

S.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale SS Trinità - ASL NO
di Borgomanero (NO)

Introduzione

Numerosi farmaci sono considerati lesivi per la mucosa gastrointestinale, cioè in grado di alterarne il suo fisiologico meccanismo citoprotettivo e quindi in grado di poter causare eventi avversi quali sintomi e/o lesioni mucose e/o gravi complicanze tra cui il sanguinamento. Tale lesività può coinvolgere qualsiasi tratto G-I, ma in particolare il tratto G-I superiore. La prevenzione del sanguinamento G-I superiore farmaco indotto sarà l'oggetto della nostra revisione della letteratura. La gastroprotezione è un argomento rilevante in considerazione dell'elevata prevalenza dell'uso di farmaci lesivi come i FANS, gli antiaggreganti, gli SSRI (inibitori selettivi reuptake della serotonina). Evidenze dimostrano ancora un inappropriato utilizzo della gastroprotezione sia in senso di *over prescription* (attuata per farmaci in realtà non gastrolesivi o per pazienti "non a rischio") sia in senso di *under prescription* (non attuata per pazienti "a rischio" di gravi complicanze) (1). Anche in rapporto al problema della limitatezza delle risorse si preciserà quale possa essere l'appropriata indicazione dei PPI nella prevenzione del sanguinamento gastrointestinale (G-I) farmaco indotto.

Farmaci gastrolesivi

FANS e ASA "a basse dosi"

Nel mondo vengono consumate ogni anno più di 500 milioni di compresse e circa 70 milioni di individui assumono FANS/ASA ogni giorno; il 40-50% degli utilizzatori ha un'età superiore a 60 anni. Negli USA e in Gran Bretagna ogni anno si registrano rispettivamente circa 100.000 e 10.000 ricoveri e 7-10.000 e 2.000 decessi correlati all'uso di FANS/ASA (2,3,4). Negli USA ogni anno vengono spesi 4 miliardi di dollari per le complicanze gastrointestinali da FANS. Non disponiamo di dati così precisi per l'Italia: da uno studio osservazionale il 30% dei pazienti di età superiore a 65 anni farebbe uso di FANS, di cui il 45% in modo cronico (per un periodo di tempo > 1 mese). La prevalenza degli eventi avversi G-I nei pazienti in terapia con FANS/ASA è costituita per il 50% da dispepsia, per il 50-70% da lesioni superficiali della mucosa, per il 25-30% da ulcere gastroduodenali, per l'1-3% da *complicanze severe* (sanguinamento, ostruzione, perforazione) le quali devono rappresentare l'obiettivo della prevenzione (2).

La meta-analisi di *Gabriel et al* indica che il rischio relativo per complicanze severe per i FANS è pari a 2.74. La meta-analisi di *McQuaid e Laine* indica che il rischio relativo di complicanze severe per ASA è pari a 2.07. L'associazione FANS e ASA ed *Helicobacter pylori* sembra aumentare di 2-6.13 volte il rischio di sanguinamento G-I (2,6).

Tienopiridine

La Ticlopidina e il Clopidogrel sono molecole prescritte per la loro azione antiaggregante piastrinica. Gli studi disponibili dimostrano che Clopidogrel determina un rischio di emorragia digestiva sostanzialmente sovrapponibile o inferiore ad ASA "a basse dosi". Uno studio RCT (CAPRIE) descrive eventi emorragici G-I dello 0.52% per il Clopidogrel vs 0.72% per ASA (3).

Ticlopidina e Clopidogrel presentano un modesto effetto gastrolesivo diretto, ma attraverso l'inibizione dell'angiogenesi indotta dall'attivazione piastrinica, influenzano negativamente la guarigione di lesioni peptiche prodotte da altri farmaci o da *Helicobacter pylori* (Hp). Questo meccanismo fisiopatologico spiega il perché il rischio di sanguinamento G-I superiore di Clopidogrel in monoterapia (OR 1.1-1.6), si incrementa in caso di doppia aggregazione (OR 3.9-7) (7,8,9).

Attualmente l'associazione Clopidogrel e ASA è indicata per circa un anno sia dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta che dopo il posizionamento dei nuovi stents coronarici farmaco-trattati i quali risultano ad altissimo rischio di trombosi. Sono disponibili diversi studi (CURE, COMMIT, CLARITY) in cui è stata misurata l'incidenza del sanguinamento conseguente alla doppia antiaggregazione che è risultata essere di circa 1.5%.

La tripla antiaggregazione ASA, Clopidogrel ed eparina LMW, che costituisce il trattamento standard nella sindrome coronarica acuta in caso di angina instabile o IMA senza elevazione ST, si associa ad eventi emorragici nel 1.5% - 2.7% dei pazienti trattati (8).

Steroidi

La loro presunta gastrolesività è un concetto radicato ma non sostenuto dalle evidenze. La metanalisi di *Conn et al* che valuta 93 RCT conferma che l'associazione tra uso di steroidi e patologia peptica (quindi delle sue complicanze) non è significativa, dimostrando l'insorgenza di ulcera peptica in 9/3267 (0.4%) pazienti nel gruppo placebo verso 13/3335 (0.5%) pazienti in terapia steroidea. Studi osservazionali dimostrano che l'associazione con FANS aumenta il rischio di sanguinamento (OR 1.8-4.4).

SSRI (Inibitori Selettivi Reuptake della Serotonina)

In Italia gli antidepressivi, insieme alle benzodiazepine, sono i farmaci attivi sul SNC più prescritti. Nell'ultimo

decennio il consumo di SSRI in Italia è triplicato. È stato calcolato che la prevalenza dei pazienti depressi sia il 4.3% della popolazione. Date queste premesse è evidente che gli effetti indesiderati anche di questa classe di farmaci possono assumere un impatto epidemiologico significativo. La serotonina svolge un ruolo importante nell'aggregazione piastrinica. Gli antidepressivi SSRI impediscono, come effetto indesiderato, la captazione della serotonina da parte delle piastrine e aumentano così il rischio emorragico.

Studi osservazionali dimostrano un rischio assoluto di sanguinamento G-I superiore per SSRI pari a 1:300 pazienti trattati/anno. Tale rischio sembra aumentare nel caso di associazione con ASA (1:200) o con FANS (1:80) (12). Una metanalisi conferma che l'associazione con i FANS incrementa tale rischio (OR 6.33)(10).

Indicazione ai PPI

FANS e ASA a "basse dosi"

Tutti i pazienti in trattamento con FANS/ASA sono teoricamente a rischio di sanguinamento G-I, ma ovviamente anche per motivi di costo/beneficio non tutti possono essere sottoposti a gastroprotezione preventiva.

La sintomatologia purtroppo non correla con la gravità delle lesioni: il 50% dei pazienti ricoverati per sanguinamento da FANS/ASA non presenta alcuna sintomatologia soggettiva, pertanto è necessario identificare alcuni sottogruppi di "pazienti a rischio" per complicanze severe verso cui la prevenzione è appropriata.

In letteratura sono stati individuati diversi fattori di rischio. I più rilevanti sono indicati nella **tabella 1** (1,2,9).

tab. 1: fattori di rischio* per sanguinamento G-I superiore con l'uso di FANS o di ASA "a basse dosi"

Fattori di rischio	OR
Storia di precedente ulcera complicata	13.5
Età avanzata (età > 70 anni)	5.6
Contemporaneo utilizzo di Anticoagulanti (Warfarin)	6.4
Contemporaneo utilizzo di più Antiaggreganti	4-7
Contemporaneo utilizzo di Steroidi	2.2
Alte dosi di FANS	7.0
Associazione ASA "basse dosi" + FANS	8.9

* **Alto rischio:** storia di precedente ulcera complicata o > 2 altri fattori rischio

Moderato rischio: 1- 2 fattori rischio escluso storia di precedente ulcera complicata

La Nota 1 AIFA, anche se lacunosa in alcune specifiche, è quella che attualmente regola la prescrizione di questi farmaci a carico del SSN nella prevenzione del sanguinamento G-I superiore.

Per prevenire il sanguinamento G-I farmaco indotto è innanzitutto necessario attuare alcune strategie “generiche” come evitare, ove possibile, associazioni tra FANS o antiaggreganti o utilizzare FANS meno gastrolesivi. Non esistono molecole che garantiscono un profilo di sicurezza assoluto, ma vi sono FANS che presentano minore incidenza di gastrolesività e di complicanze maggiori (1,9) (tabella 2).

tab. 2: classificazione dei FANS in base alla loro gastrolesività

FANS a bassa tossicità	Ibuprofene Aceclofenac Diclofenac
FANS a media tossicità	Naproxene Sulindac Diflunisal Indometacina Ketoprofene Meloxicam
FANS ad alta tossicità	Piroxicam Ketorolac

Esistono poi strategie “specifiche” che sono rappresentate dall’uso di COXIBs e dalla co-terapia con misoprostolo o con PPI, che sono oggetto di questa revisione. La efficacia dei PPI viene dedotta da studi RCT sulla prevenzione di recidiva di ulcera, da studi RCT sulla prevenzione della recidiva di sanguinamento e da studi osservazionali (13).

Nella prevenzione di recidiva di ulcera gastrica o duodenale da FANS/ASA diversi sono gli studi RCT che hanno dimostrato un’efficacia dei PPI significativamente superiore sia verso placebo, che verso anti H₂ a dosi standard o verso misoprostol (400 mg/die) (2,13).

Nella prevenzione della recidiva di sanguinamento G-I superiore, nei pazienti che richiedono una terapia antinfiammatoria, l’associazione di PPI e FANS, valutata a 6 mesi verso COXIBs in due studi RCT, non annulla il rischio di recidiva (6.4-6.3% vs 4.9-3.7%) (13).

Uno studio RCT dimostra invece un bassissimo rischio di recidiva a circa 1 anno con l’associazione COXIBs e PPI in confronto al solo COXIB (0% vs 8.9%) (14).

Sempre nella prevenzione della recidiva di sanguinamento G-I superiore, nei pazienti che richiedono una

terapia antiaggregante, l’associazione PPI e ASA, valutata a 3 mesi e a 1 anno in due studi RCT, risulta significativamente più efficace rispetto all’uso di Clopidogrel (0-0.7% vs 13.6-8.6%) (4).

Uno studio RCT condotto tra pazienti con ulcera sanguinante secondaria a ASA ha dimostrato che la prosecuzione della terapia con ASA, dopo trattamento endoscopico emostatico in associazione a PPI, determina una recidiva di sanguinamento a 30 giorni non significativamente superiore rispetto alla sospensione, ma una mortalità (soprattutto per cause cardiovascolari) significativamente inferiore (15).

Nella prevenzione del sanguinamento G-I in pazienti che assumono FANS/ASA e che sono Hp positivi è controverso se sia più efficace l’uso dei PPI o l’eradicazione. Mentre due metanalisi hanno confermato l’efficacia dell’eradicazione di Hp nel prevenire l’insorgenza di ulcere nei pazienti che necessitano di terapia antinfiammatoria *long term* soprattutto se *naive*, l’eradicazione da sola non sembra essere sufficiente nella prevenzione del risanguinamento da FANS/ASA. Uno studio RCT ha evidenziato che nella prevenzione del risanguinamento da ASA l’efficacia dell’eradicazione è comparabile al mantenimento con PPI (2% vs 1%) che invece sembra essere significativamente più efficace rispetto all’eradicazione (4% vs 19%) nella prevenzione del risanguinamento da FANS. In un altro studio RCT invece la recidiva di risanguinamento da ASA risulta essere significativamente inferiore nel gruppo in mantenimento con PPI (1.6% vs 14.8%) (2,4,6).

Tienopiridine

È stato dimostrato che nella popolazione generale il rischio di emorragia digestiva da Clopidogrel è basso e non giustifica l’uso di gastroprotezione con PPI. Come già precedentemente citato, Clopidogrel nei pazienti che hanno già presentato sanguinamento G-I da ASA non costituisce un’alternativa adeguata rispetto all’associazione ASA e PPI (4). Va sottolineato che in questo gruppo di pazienti anche l’associazione Clopidogrel e PPI è in grado di prevenire la recidiva emorragica (16). Il documento congiunto delle Società ACCF/ACG/AHA consiglia la gastroprotezione con PPI nei pazienti in doppia antiaggregazione (3).

La gastroprotezione con PPI dimezza il rischio emorragico nei pazienti in tripla terapia antiaggregante (ASA, Clopidogrel ed eparina LMW) ed appare pertanto consigliabile (8).

In questi ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi che mostrano un incremento della mortalità cardiovascolare qualora si assuma Clopidogrel in associazione ad un PPI, ma non è chiaro come i PPI possano ridurre l’efficacia. Si ipotizza che l’incremento del pH gastrico indotto dai PPI potrebbe ridurre l’assorbi-

mento di Clopidogrel. In alternativa i PPI potrebbero ridurre la conversione di Clopidogrel nel suo metabolita attivo, attraverso un meccanismo di competizione per il citocromo CYP2C19. Alcuni studi clinici osservazionali hanno evidenziato una riduzione dell'efficacia di Clopidogrel in associazione con PPI ed un eccesso di mortalità conseguente alla doppia prescrizione. In particolare un ampio studio osservazionale ha riportato una mortalità di 4.7% vs 1.8 % nei soggetti che assumono Clopidogrel e PPI rispetto a Clopidogrel in monoterapia. Al contrario una revisione critica (17) di due studi randomizzati e controllati di confronto tra Clopidogrel e Prasugrel sembra escludere un incremento del rischio cardiovascolare. I dati al momento disponibili in letteratura forniscono conclusioni non univoche così che sia l'EMA che la FDA attualmente sconsigliano tale associazione.

È in corso di pubblicazione una metanalisi sull'interazione tra Clopidogrel e PPI che ha analizzato 23 studi per oltre 93.000 pazienti. Dall'analisi emerge una sostanziale eterogeneità dei dati disponibili. Mentre gli studi randomizzati non evidenziano un aumento del rischio cardiovascolare, diversi studi osservazionali mostrano un aumento del rischio.

Gli Autori della metanalisi concludono che:

"i dati disponibili appaiono conflittuali e non vi è evidenza consistente dell'impatto dell'interazione Clopidogrel-PPI sugli outcome cardiovascolari" (19).

Al momento non è pertanto possibile giungere a conclusioni definitive e si attende la pubblicazione di studi randomizzati prospettici espressamente mirati per rispondere a tale quesito.

In una recente review gli Autori suggeriscono che:

"distanziare la somministrazione di PPI e Clopidogrel di almeno 12-20 ore in teoria previene l'inibizione competitiva del metabolismo di CYP2C19 e minimizza ogni potenziale, seppur al momento non dimostrata, interazione clinica" (18).

Steroidi

La monoterapia con steroidi non determina gastrolesività per cui non risulta appropriata la gastroprotezione con PPI che è consigliata solo quando gli steroidi sono utilizzati in associazione a FANS/ASA.

tab. 3: raccomandazioni

Nei pazienti in terapia con ASA o FANS i PPI sono efficaci nella prevenzione delle ulcere gastro-duodenali e delle loro complicanze	Grado A
I pazienti ad "alto rischio" per sanguinamento G-I che necessitano terapia antinfiammatoria possono essere trattati in co-terapia PPI e COXIBs	Grado B
I pazienti a "moderato rischio" per sanguinamento G-I che necessitano terapia antinfiammatoria possono essere trattati in co-terapia PPI e FANS	Grado B
Nei pazienti ad "alto rischio" per sanguinamento G-I che richiedono profilassi cardiovascolare la co-terapia PPI e ASA è da preferirsi al solo clopidogrel	Grado B
I pazienti che sono in terapia con ASA "a basse dosi" e che necessitano terapia antinfiammatoria possono essere trattati in co-terapia PPI e FANS (Naproxene)	Grado C
Nei pazienti HP positivi con pregresso sanguinamento da ulcera che richiedono terapia con FANS long-term il mantenimento con PPI è preferibile alla sola eradicazione da HP	Grado A
I pazienti in monoterapia con steroidi non richiedono trattamento con PPI	Grado A
I pazienti in singolo trattamento antiaggregante con clopidogrel o ticlopidina di norma non richiedono gastroprotezione con PPI	Grado C
I pazienti in trattamento antiaggregante con clopidogrel associato ad altri farmaci antitrombotici richiedono gastroprotezione con PPI	Grado C
La sicurezza dell'associazione clopidogrel- PPI non è ancora definitivamente chiarita. Nei soggetti a rischio emorragico in cui si voglia prescrivere gastroprotezione con PPI è prudente un adeguata distanza temporale nell'assunzione dei due farmaci	Grado C
Nei pazienti in terapia con SSRI in associazione a FANS/ASA sembra giustificata la gastroprotezione con PPI	Grado C

SSRI

Ad oggi non sono disponibili studi che abbiano valutato specificatamente l'effetto dei PPI nella prevenzione del sanguinamento G-I superiore. Non sembra comunque giustificato l'uso di PPI nei pazienti che assumono SSRI in monoterapia. Studi osservazionali sembrano evidenziare un ridotto rischio relativo (OR 0.39) di sanguinamento nei pazienti che utilizzano SSRI in associazione a FANS/ASA se gastroprotetti con PPI (20).

Conclusioni

Alla luce delle evidenze esposte e in particolare delle linee guida AGC (2) della Canadian Consensus (5), dell'International Consensus on NVUG Bleeding (4) e dell'ACCF/AGC/AHA Expert Consensus Document (3) si riassumono alcune raccomandazioni sulla prevenzione del sanguinamento G-I farmaco indotto (vedi **tabella 3** pagina a fianco).

Corrispondenza

Pietro Occhipinti
 S.C. Gastroenterologia
 ed Endoscopia Digestiva
 Ospedale SS Trinità
 V.le Zoppis 10 - 28010 Borgomanero (NO)
 Tel. + 39 0322 848246
 Fax + 39 0322 848479
 e-mail: pocchip@tin.it

Bibliografia

- Occhipinti P, Tonini M, De Angelis C et al. Appropriately della terapia con PPI nelle patologie acido-correlate. *Suppl Rec. Progressi in Med.* 2009;Vol100n.12:1-47.
- Lanza LF, Chan KLF, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2008;118:1894-1909.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendation on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R et al. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefit versus risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:481-496.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- Ng FH, Wong SY, Lam KF et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
- Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharm Ther* 2008;27(1):31-40.
- Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT et al. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Dec;7(12):1314-21.
- De Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with SSRI and Venlafaxine Therapy. *Arc Gen Psychiatry* 2008;54(7):795-803.
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Management of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity. Focus on PPI. *Drugs* 2009;(1):51-69.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY et al. Combination of a cyclooxygenase-2-inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind, randomized trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.
- Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
- Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk: a single-blind, randomized controlled study. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2004;19(3):359-365.
- O'Donoghue MI, Brawald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of Clopidogrel and Prasugrel with or without PPI: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374(9694):989-97.
- Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010 Jan;105(1):34-41.
- Kwoks S, Loke YK. Meta-analysis: effect of PPI on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 (Postprint;doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04247.x).
- Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ et al. SSRI are associated with a modest increase in the risk of upper G-I bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009;Jun 104 (6):1475-82.