

È stato riportato che oltre il 70% degli ultrasessantenni soffre di disturbi osteoarticolari; ciò implica la necessità di conoscere a fondo i rischi e i benefici dell'uso dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) nella terza età. È noto, infatti, che gli anziani sono i maggiori consumatori di farmaci e che, ovviamente, anche l'incidenza di reazioni avverse e di effetti indesiderati aumenta con il progredire dell'età. L'ampia indicazione all'uso di FANS comporta che questa categoria di farmaci rientri tra i preparati farmaceutici di maggior consumo nel mondo. A ciò contribuisce anche il diffuso concetto di maneggevolezza e facilità d'impiego dei FANS che talvolta induce i pazienti all'autoprescrizione e, in alcuni casi, anche all'abuso con conseguenze spesso rischiose, soprattutto in età geriatrica.

CONSUMO DI FANS IN ETÀ GERIATRICA

Nel mondo, oltre 30 milioni di individui si sottopongono quotidianamente a una terapia a base di FANS; di questi, il 40% è costituito da soggetti di età superiore ai 60 anni.

Da uno studio condotto nella città di Torino su una popolazione di 261 soggetti di età maggiore di 75 anni¹ è emerso che il 95% delle donne e il 91% degli uomini assumono almeno un farmaco con una media rispettivamente di 3,8 e 3,2 farmaci/persona.

Interessante è il dato che il 18,8% delle prescrizioni non erano note al medico di medicina generale (MMG), sottolineando come, in età geriatrica, il problema della iperprescrizione molto spesso viene amplificato dal fenomeno della autoprescrizione farmacologica.

Più recentemente, una indagine sulle prescrizioni farmacologiche dei soggetti anziani con età maggiore di 65 anni afferenti agli ambulatori degli MMG del Triveneto² ha riportato che su 3154 anziani (età media 74 anni, range 65-98 anni) ben 3042, pari al 96,4 %, assumevano farmaci. La media di farmaci assunti per soggetto è risultata essere 3,06 (donne 3,09, uomini 3,02) con un range da 1 a 14 farmaci/persona. Autoprescrizione farmacologica è stata riscontrata nel 4,6% dei soggetti, soprattutto nelle donne (5% versus 3,4% negli uomini). Valutando il tipo dei farmaci prescritti e assunti dai soggetti anziani è risultato che i FANS sono assunti dal 30,4% dei soggetti, con una significativa maggiore prevalenza di utilizzo da parte delle donne rispetto agli uomini (33,4% versus 25,8%, $p < 0,0001$).

I FANS sono risultati pertanto essere la seconda classe di farmaci assunti dai soggetti anziani, dopo gli antiipertensivi ACE-inibitori (38%) e molto di più rispetto a diuretici (26,8%), calcio antagonisti (20,4%), ansiolitici (20,3%), antiulcerosi (13,1%), antiaggreganti piastrinici (13,6%), digitale

(12,4%), antidiabetici (10,6%), beta-bloccanti (10,5%) e nitroderivati (8,8%) (tabella 15).

Un risultato interessante della ricerca riguarda la modalità di assunzione del FANS; è emerso, infatti, che solamente il 45% degli anziani in terapia con FANS assume il farmaco in modalità cronica, cioè

Tabella 15

Farmaci assunti da 3154 soggetti anziani (età > 65 anni) afferenti presso l'ambulatorio del MMG. Adattata da Pilotto et al.²

Farmaci	%
ACE-inibitori	38,0
FANS	30,4
Diuretici	26,8
Ca ++ antagonisti	20,4
Ansiolitici	20,3
Antiaggreganti piastrinici	13,6
Antiulcerosi	13,1
Digitale	12,4
Antidiabetici (orali, insulina)	10,6
Beta-bloccanti	10,5
Nitroderivati	8,8
Ipolipemizzanti	7,5
Vitamine/Elettroliti	7,0
Vasodilatatori periferici	6,9
Anticoagulanti	5,8
Antiarritmici	5,5
Procinetici	5,3
Analgesici	5,1
Cortisonici	5,0
Teofillina	4,8
Antibiotici	4,7
Prostatici	4,7
Beta ₂ -stimolanti	4,6
Antidepressivi	4,5
Lassativi	3,7

continuativa per un periodo prolungato di oltre un mese. Per converso, il 21% dei soggetti assume il FANS in maniera acuta, cioè con assunzione continuativa per un periodo di tempo compreso tra una settimana e un mese, mentre il 34% dei soggetti assume il FANS in maniera occasionale, cioè non continuativa, limitatamente a qualche giorno e comunque non oltre una settimana (figura 17). Questa elevata percentuale di assunzione acuta e/o occasionale del FANS giustifica il riscontro di una proporzione più elevata di autoprescrizione di FANS rispetto alle altre classi di farmaci: infatti il 32% del totale delle autoprescrizioni riguarda FANS, percentuale inferiore rispetto a quella dei lassativi (49%), ma sensibilmente superiore alle percentuali di auto-

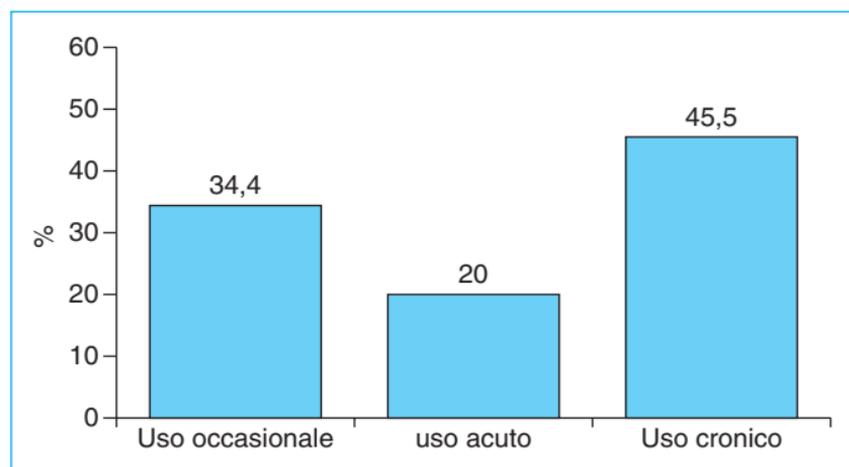


Figura 17

Modalità di assunzione dei FANS da parte dei soggetti afferenti presso l'Ambulatorio del MMG. Uso cronico: assunzione continuativa per un periodo di tempo prolungato per oltre un mese; uso acuto: assunzione continuativa per un periodo di tempo compreso tra una settimana ed un mese; uso occasionale: assunzione saltuaria, per qualche giorno, comunque non oltre una settimana.

prescrizione osservate per gli analgesici non FANS (7%), i vitaminici (4%), gli antiacidi (2%), i vasoprotettori (2%).

Da un punto di vista clinico questi dati confermano l'opinione che gli anziani assumono FANS in elevata percentuale, spesso con modalità acuta o addirittura occasionale e non di rado senza una prescrizione specifica da parte del medico curante. Se si considera che il danno da FANS della mucosa gastrica e duodenale si osserva principalmente nella prima settimana di assunzione³ e che nell'anziano è già stato dimostrato che le lesioni ulcerative dello stomaco e duodeno e le complicanze emorragiche⁴ sono legate a un utilizzo recente di FANS, appare evidente la necessità di instaurare programmi di educazione sanitaria rivolti a vari livelli al fine di ridurre il fenomeno della autoprescrizione e contenere al massimo la multi-prescrizione nell'anziano.⁵

FATTORI DI RISCHIO DI GASTROPATIA DA FANS

La gastropatia da FANS è un evento multifattoriale cui concorrono agenti locali e sistemici. Tuttavia, come per altre situazioni patologiche, gli studi epidemiologici hanno identificato alcuni fattori di rischio per lesioni gastroduodenali da FANS (tabella 16). L'età avanzata, in particolare, è risultata in molti studi il fattore di rischio più importante per lesioni gastroduodenali da FANS.⁶ Il rischio di danno aumenta linearmente con l'avanzare dell'età. Uno studio epidemiologico condotto in Friuli Venezia Giulia su 1505 casi sanguinanti e 20.000 controlli ha dimostrato che nei soggetti con età compresa tra i 75

Tabella 16

Fattori di rischio di danno gastroduodenale da FANS. Adattata da Wolfe et al.⁶

Fattori di rischio

1. Età avanzata (aumento del rischio lineare con l'avanzare dell'età)
 - Disabilità
 - Compromissione nelle ADL
 - Numero dei ricoveri ospedalieri
 - Malattie concomitanti
2. Elevato dosaggio del FANS
3. Impiego di più FANS contemporaneamente
4. Concomitante terapia con cortisonici
5. Concomitante terapia con anticoagulanti
6. Anamnesi positiva per ulcera peptica, disturbi dispeptici, impiego di farmaci gastroenterologici
7. Anamnesi positiva per precedenti effetti collaterali da FANS
8. Concomitante presenza di altre severe malattie

Fattori di rischio (possibili)

1. Fumo di sigaretta
2. Assunzione di alcolici
3. Infezione da *Helicobacter pylori*

e gli 89 anni il rischio di emorragia era doppio (rischio relativo, RR 4,1, intervallo di confidenza, IC al 95% 3,5-4,7) rispetto ai soggetti con età compresa tra i 60 e i 74 anni (RR 2,0, IC al 95% 1,8-2,3).⁷ All'interno della popolazione degli anziani, alcuni fattori sono associati a un particolarmente elevato rischio di danno gastrointestinale severo da FANS. Uno studio condotto su oltre 8000 anziani residenti negli Stati Uniti⁸ ha dimostrato che la disabilità fisica (RR 2,1, IC al 95% 1,5-2,9), la limitazione nelle *activities of daily living* (ADL) (RR 3,1, IC al 95% 2,1-4,6) e un numero uguale o maggiore a 2 ricoveri

ospedalieri nell'ultimo anno (RR 3,3, IC al 95% 2,2-4,8) sono fattori significativamente associati a severa emorragia gastroenterica.

Il concetto che il grado di disabilità è un fattore di rischio veramente importante di danno gastrointestinale nel soggetto di età geriatrica è ulteriormente consolidato dai risultati di un altro studio epidemiologico, che ha documentato come una attività fisica regolare (espressa anche come attitudine a passeggiare o svolgere attività di giardinaggio) è associata significativamente a un diminuito rischio di emorragia gastrointestinale severa.⁹ Ciò conferma che pur essendo la popolazione anziana, in quanto tale, a elevato rischio di danno da FANS, tuttavia, all'interno del gruppo degli anziani, è possibile identificare alcuni soggetti che presentano un rischio ancora superiore e per i quali risulta assolutamente obbligatorio instaurare strategie di tipo preventivo.

Altri fattori associati a danno gastrointestinale da FANS sono (tabella 16): un dosaggio più elevato del FANS o l'utilizzo contemporaneo di più FANS, la concomitante somministrazione di anticoagulanti cumarinici o di cortisonici, una anamnesi positiva per ulcera peptica o disturbi dispeptici, come pure il progressivo utilizzo di farmaci gastroenterologici (antiacidi, H₂-antagonisti). Particolarmente rilevante per i soggetti di età geriatrica, infine, è l'aumentato rischio di danno da FANS riscontrato in presenza di malattie concomitanti, in particolare insufficienza renale, diabete mellito o la presenza di epatopatie preesistenti.⁶

Meno chiare appaiono le relazioni tra danno gastro-duodenale da FANS e abitudini voluttuarie quali il fumo di sigaretta e l'assunzione di sostanze alcoliche. Allo stesso modo, non del tutto chiarito risulta il rapporto fisiopatologico, e naturalmente il significato clinico, tra danno gastroduodenale da FANS e infezione da H pylori.

ESISTE UN FANS MENO LESIVO?

Uno degli aspetti più controversi dell'associazione tra FANS e danno gastroduodenale riguarda l'esistenza o meno di un rischio distinto tra i diversi FANS. La maggior parte degli studi condotti negli ultimi 10 anni ha permesso di identificare una certa diversità di effetto lesivo tra i diversi FANS tradizionali. Uno studio di metanalisi ha valutato i rischi relativi aggregati per i singoli FANS come ottenuti dai lavori pubblicati nel periodo 1990-1995.¹⁰ L'ibuprofene ha presentato il più basso RR aggregato, seguito da aspirina (ASA) e diclofenac. Azapropazone, chetoprofene e piroxicam hanno presentato i più elevati RR, mentre indometacina e naprossene hanno dimostrato valori intermedi (tabella 17). Le ragioni di tale differente comportamento tra i vari FANS non sono del tutto chiarite, anche in virtù del fatto che in questi studi appaiono differenti la selezione dei pazienti ed anche i dosaggi impiegati. Ciò vale soprattutto per l'ibuprofene, che nella maggior parte degli studi sembra essere il FANS meno gastrolesivo, ma che presenta effetti gastrointestinali dannosi e simili ad altri FANS quando viene utilizzato alle dosi necessarie per ottenere un effetto antiinfiammatorio. Va

Tabella 17

Rischio relativo aggregato di danno gastroduodenale associato ai singoli FANS: studio di metanalisi su lavori pubblicati dal 1990 al 1995. Adattata da Henry et al.¹⁰

FANS	N. degli Studi	Rischio Relativo Aggregato
Ibuprofene	11	1,0
ASA	6	1,6
Fenoprofene	2	1,6
Diclofenac	9	1,8
Sulindac	5	2,1
Naprossene	11	2,2
Indometacina	12	2,4
Tolmetina	2	3,0
Piroxicam	11	3,8
Chetoprofene	7	4,2
Azapropazone	2	9,2

sottolineato infatti che l'ibuprofene, a differenza di molti altri FANS, viene impiegato principalmente a dosi analgesiche (inferiori alle dosi antiinfiammatorie) e queste basse dosi possono tradursi nel basso rischio riportato negli studi che non comprendono l'analisi dose-effetto.¹¹

Considerazioni analoghe possono essere fatte per l'aspirina, che alle dosi abitualmente utilizzate come antiaggregante piastrinico (75-300 mg/die) presenta un RR di danno severo gastrointestinale significativamente più basso di quello osservato per un dosaggio di 500 mg/die o ancora superiore.¹²

Interessanti sono i risultati dei recenti studi condotti con i nuovi farmaci inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2), enzima coinvolto nella

formazione delle prostaglandine infiammatorie, che salvaguardano l'attività della COX-1, enzima a sua volta responsabile della formazione delle prostaglandine costitutive, presenti fisiologicamente a livello gastrointestinale, renale e piastrinico. La recente commercializzazione di celecoxib e rofecoxib, i primi COX-2 selettivi approvati per l'impiego clinico dalle autorità sanitarie, non permette ancora di porre considerazioni definitive di tipo epidemiologico. Gli studi clinici indicano che anche nell'anziano tali farmaci risultano efficaci¹³ con il vantaggio di minor effetti collaterali gastrointestinali.^{14 15} Tuttavia rimangono da chiarire ancora alcuni punti clinicamente importanti quali l'effetto della inibizione della COX-2 sulla funzionalità renale¹⁶ e cardiovascolare e il ruolo di tale enzima nel processo di guarigione delle ulcere o erosioni attive. Lo studio dei meccanismi fisiopatologici delle attività della COX-2 rimane pertanto un punto irrinunciabile da approfondire prima di poter suggerire l'impiego su grande scala di tale molecole nel paziente di età geriatrica.

TERAPIA CON FANS E COSTI

Visto l'assai rilevante impatto epidemiologico delle prescrizioni di FANS, con le conseguenze cliniche favorevoli (miglioramento del dolore e dell'infiammazione) e sfavorevoli (complicanze renali, cardiovascolari e lesioni gastroduodenali con complicanze emorragiche) derivanti da un utilizzo così esteso di questi farmaci, assolutamente da non trascurare è l'aspetto economico.

Uno studio condotto nello stato americano del Tennessee ha valutato i costi per la diagnosi e il trattamento dei disturbi gastrointestinali legati all'uso dei FANS in 75.350 anziani di età uguale o maggiore di 65 anni.¹⁷ I soggetti sono stati suddivisi in base al consumo di FANS in tre gruppi:

1. non consumatori di FANS
2. consumatori occasionali di FANS
3. consumatori regolari di FANS.

Calcolando i pagamenti dell'assistenza medica per quanto riguardava:

1. ospedalizzazioni
2. visite in pronto soccorso
3. visite ambulatoriali per ulcera peptica, gastrite o sanguinamento del tratto gastrointestinale
4. esami radiologici
5. esami endoscopici
6. prescrizioni farmacologiche di H₂-antagonisti, sucralfato o antiacidi

è risultato che i non consumatori di FANS presentavano un costo annuo in dollari (134 US\$) significativamente inferiore rispetto ai consumatori occasionali di FANS (180 US\$, $p < 0,01$) e ai consumatori regolari di FANS (244 US\$, $p < 0,001$).

Un più recente studio canadese ha calcolato che nell'anziano a ogni dollaro canadese speso per la terapia con FANS debbono essere aggiunti, nella spesa globale per il paziente, 0,66 dollari canadesi per la gestione clinica delle complicanze gastrointestinali.¹⁸

In un modello farmacoeconomico, le spese legate alle complicanze gastrointestinali da FANS vanno

confrontate con la riduzione di spesa legata all'efficacia antidolorifica e antiinfiammatoria del trattamento con FANS e con la spesa di eventuali trattamenti gastroprotettivi (misoprostol, H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica).

Recentemente è stato costruito un modello farmacoeconomico sulla base degli studi epidemiologici e clinici pubblicati e dei costi sanitari ricavati dalle tabelle di spesa sanitaria della Svezia.¹⁹ Secondo questo modello, che include i costi sia diretti che indiretti, la spesa annua totale per gli effetti collaterali gastrointestinali da FANS è risultata essere di 438 US\$, mentre i costi approssimativi dovuti all'artrite sono risultati dell'ordine di 7692 US\$. Gli autori concludono che i benefici di un trattamento con FANS superano i costi delle complicanze gastrointestinali se i sintomi dell'artrite del paziente, espressi come differenza in utilità tra avere o non avere i sintomi, sono migliorabili dal trattamento con FANS di almeno un 6%.

In questo modello non viene inserito l'impatto economico derivante dall'impiego di FANS meno gastrolesivi (non necessariamente meno costosi di quelli più gastrolesivi) come pure non viene considerato il costo della terapia gastroprotettiva con farmaci che a loro volta presentano efficacia, effetti collaterali e costi ben differenziati.²⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Nobili A, Tettamanti M, Frattura L et al. Drug use by the elderly in Italy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 416-22.

2. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Dal Bò N on behalf of Geriatric-Gastroenterology Study Group of The Italian Gerontological and Geriatric Society. Drug use and upper gastrointestinal tract in the elderly: an epidemiological survey of general practitioners. *Gastroenterology* 2000; 118 (suppl): A1293.
3. Lipscomb GR, Campbell F, Rees WDW. The influence of age, gender, *Helicobacter pylori* and smoking on gastric mucosal adaptation to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 907-12.
4. Kemppainen H, Raiha I, Sourander L. Clinical presentation of bleeding peptic ulcer in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 1996; 8: 184-8.
5. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
7. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other non-steroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-9.
8. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME et al. Disability and severe gastrointestinal hemorrhage. A prospective study of community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 816-25.
9. Pahor M, Guralnik JM, Salive M et al. Physical activity and risk of severe gastrointestinal hemorrhage in older persons. *JAMA* 1994; 272: 595-9.

10. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of major upper gastrointestinal complications with individual NSAIDs. Importance of drug dose and half life: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 1563-6.
11. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
12. Slattery J, Warlow CP, Shorrok CJ, Langman MJS. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin. Analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995; 37: 509-11.
13. Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ et al. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M167-75.
14. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1681-90.
15. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
16. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1-9.

17. Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal diseases associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 461-9.
18. Rahme E, Joseph L, Kong SX et al. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with NSAIDs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 917-24.
19. Walan A, Wahlqvist P. Pharmacoeconomic aspects of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): S79-S88.
20. Haslock I. Clinical economics review: gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 127-33.