



# REAZIONI AVVERSE GASTROENTEROLOGICHE

# DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

# ESTRAZIONE DALLE RNF ANNO 2017

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie gastrointestinali						
Data Reazione: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	0	46	305	4	355	4,3%
ACIDO ACETILSALICILICO	3	246	91	1	341	4,1%
WARFARIN SODICO	3	267	57	3	330	4%
DABIGATRAN ETEXILATO	13	112	107	0	232	2,8%
CLOPIDOGREL	1	90	119	5	215	2,6%
OXALIPLATINO	0	53	154	3	210	2,5%
TRAMADOLO CLORIDRATO	0	73	123	2	198	2,4%
PARACETAMOLO	0	80	112	0	192	2,3%
FLUOROURACILE	0	41	139	0	180	2,2%
IBUPROFENE	0	80	94	0	174	2,1%
KETOPROFENE SALE DI LISINA	0	72	101	0	173	2,1%
RIVAROXABAN	4	93	55	0	152	1,8%
AMOXICILLINA TRIIDRATA/POTASSIO CLAVULANATO	0	61	82	4	147	1,8%
PACLITAXEL	0	21	118	0	139	1,7%
APIXABAN	4	85	30	0	119	1,4%
CODEINA FOSFATO	0	40	79	0	119	1,4%
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	0	19	96	3	118	1,4%
VACCINO DIFTERICO/EPATITICO B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSICO	0	14	101	2	117	1,4%

# DANNI ESOFAGEI DA FARMACI

La somministrazione orale di quasi tutti i farmaci si può associare ad effetti collaterali a carico dell'apparato digerente. Le ADR a farmaci possono interessare tutto l'apparato digerente, dalla bocca al colon.

I rischi di esofagite da farmaci appaiono correlati a tre gruppi di fattori:

- *Caratteristiche e abitudini dei pazienti*, l'abitudine frequente tra gli anziani e tra i pazienti ospedalizzati di ingerire farmaci con **quantità minime o nulle di acqua**, immediatamente prima di coricarsi o in posizione supina, e la concomitante assunzione di alcol;
- *Disturbi motori esofagei*, primari o secondari a malattie sistemiche o ad **alterazioni strutturali dell'esofago**;
- **Caratteristiche chimico-fisiche del composto ingerito**. L'effetto lesivo è prevalentemente diretto, da contatto, e compare in relazione a diversi fattori: formula chimica, concentrazione, formulazione farmaceutica, agenti favorevoli al rilascio del p.a.. Il rivestimento di gelatina delle cps, favorisce l'adesione alle pareti dell'esofago, per periodi prolungati, se ingerite con poca acqua; questo favorisce il rilascio di elevate concentrazioni su superficie limitate.

# FARMACI CHE CAUSANO DANNI ESOFAGEI

Le principali categorie di farmaci coinvolti sono:

- *Antibiotici ed antivirali*

Sono responsabili del 50% delle lesioni esofagee da farmaci. Le molecole più frequentemente coinvolte le **tetracicline**;

- *Fans*

Rappresentano una **causa importante di esofagite**, non tanto per la lesività esofagea delle singole molecole, quanto per la **diffusione** di tali composti e per le (anziani in politerapia). Aspirina, naprossene, ibuprofene e indometacina sono le molecole più frequentemente associate a rischio di danno esofageo, in particolare stenosi ed emorragia;

- **Bifosfonati**

La lesività in termini assoluti non è elevata ma è probabilmente la grande diffusione, soprattutto tra i pazienti anziani, che rende richiede attenzione per questa classe di farmaci;

- **Potassio cloruro, sali di ferro e chinidina**

Potassio cloruro è ritenuto una causa di importanti disturbi della mucosa esofagea, con elevata frequenza delle complicanze: stenosi emorragia o perforazione, anche con esito fatale, associate in particolare a formulazioni in compresse a lento rilascio, più raramente all'ingestione della formulazione liquida. Il pH del cloruro di potassio è simile a quello della saliva, si ipotizza che le lesioni compaiano in seguito a prolungato contatto della mucosa con elevate concentrazioni locali dell'elettrolita e a produzione di radicali liberi di NO, altamente reattivi.

# ESEMPI DI FARMACI ASSOCIATI A DANNO ESOFAGEO

**TABELLA 2** Alcuni farmaci più frequentemente associati a danno esofageo

Antibiotici e antivirali	FANS	Altri farmaci
Tetracicline (in particolare <b>doxiciclina</b> )	<b>Tutti i FANS</b> assunti per via orale possono causare danno esofageo. Il maggior numero di segnalazioni riguarda l' <b>aspirina</b>	<b>Potassio cloruro</b>
Penicilline (amoxicillina, ampicillina, cloxacillina)		<b>Alendronato</b>
Ciprofloxacina		<b>Solfato o succinato ferroso</b>
Clindamicina		Acido ascorbico
Claritromicina		Acido valproico
Eritromicina		Captopril
Lincomicina		Chinidina
Rifampicina		Clozapina
Tinidazolo		Corticosteroidi
Trimetoprim-sulfametoxazolo		Glibenclamide
Zalcitabina		Mexiletina
Zidovudina	Morfina solfato	
	Nifedipina	
	Teofillina	
	Verapamil	

In grassetto i farmaci col maggior numero di segnalazioni

# ADR GASTRODUEDENALI DA ASPIRINA E FANS

Le ADR da FANS ed altri FANS, sono tra quelle digestive le più importanti per frequenza e rilevanza clinica. L'avvento e la diffusione degli inibitori di pompa protonica, i **trattamenti eradicanti di Helicobacter pylori** che hanno ridotto incidenza e severità, la diffusione dei **trattamenti antiaterotrombotici con aspirina e aspirina associata a clopidogrel** ha aumentato il numero degli esposti e tende ad aumentare il numero delle ADR.

Aspirina e FANS possono essere responsabili di:

- **Dispepsia**
- **Ulcera**

Il trattamento a lungo termine con FANS è in generale prescritto a pazienti con malattie reumatiche, ai quali si riferiscono i dati di prevalenza di ulcera gastrica o duodenale associate ai FANS

- **Eventi avversi gravi come emorragia e perforazione**

La perforazione è una complicanza dell'ulcera, le emorragie possono essere o meno associate all'ulcera. Il rischio è maggiore per alcuni FANS (ketorolac, piroxicam) e per quelli a emivita più lunga, è inoltre correlato alla dose. L'associazione con anticoagulanti cumarinici moltiplica per 3 o 4 volte il rischio emorragico da FANS. L'aspirina condivide con i FANS non selettivi il rischio di emorragia, tale rischio è dose-correlato, ma è presente anche alle dosi usuali di prevenzione cardiovascolare.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2015

**MEDICINALI A BASE DI KETOROLAC TROMETAMINA**

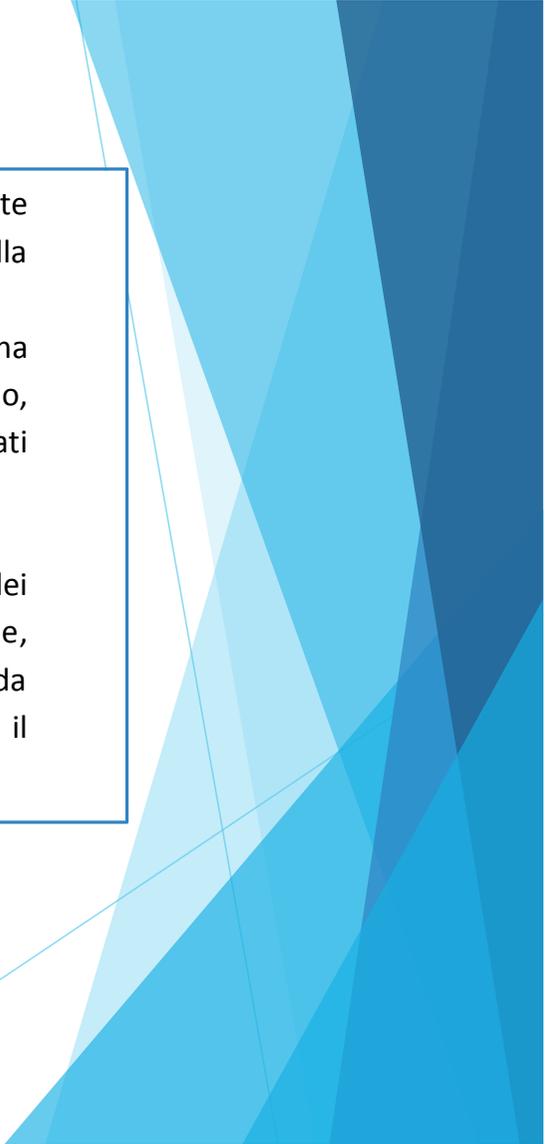
Medicinali contenenti il principio attivo KETOROLAC trometamina per uso sistemico: BENKETOL<sup>®</sup>, EUMAT<sup>®</sup>, GIROLAC, KETOROLAC ABC<sup>®</sup>, KETOROLAC ACTAVIS<sup>®</sup>, KETOROLAC DOC Generici<sup>®</sup>, KETOROLAC EG<sup>®</sup>, KETOROLAC FG<sup>®</sup>, KETOROLAC MYLAN<sup>®</sup>, KETOROLAC PENSA<sup>®</sup>, KETOROLAC SANDOZ<sup>®</sup>, KEVINDOL<sup>®</sup>, KROLLER<sup>®</sup>, LIXIDOL<sup>®</sup>, NASVICAL<sup>®</sup>, RIKEDOL<sup>®</sup>, TORA-DOL<sup>®</sup>

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

Questa Nota Informativa Importante intende richiamare l'attenzione sulle raccomandazioni d'uso da seguire nella prescrizione dei medicinali contenenti ketorolac trometamina per uso sistemico:

1. la forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (**massimo due giorni**) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;
2. la forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (**massimo cinque giorni**) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato;
3. l'uso del ketorolac trometamina non è indicato per il trattamento di altri tipi di dolore quali ad esempio lombosciatalgia, artrosi, cefalea, colica biliare, pulpite ed altre affezioni dolorose odontoiatriche, etc etc...;
4. ketorolac trometamina può essere associato a un più alto rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto agli altri FANS, soprattutto se usato al di fuori delle indicazioni e della durata d'uso autorizzata.

Ai medici prescrittori si raccomanda, quindi, di attenersi alle indicazioni terapeutiche e alla posologia indicata per non pregiudicare la sicurezza dei pazienti e di non usare contemporaneamente ketorolac trometamina con altri farmaci antinfiammatori non steroidei.



Queste raccomandazioni si sono rese necessarie a seguito dei risultati delle analisi effettuate sui dati di prescrizione e di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

I risultati di queste analisi evidenziano un elevato utilizzo di ketorolac trometamina per una durata di terapia superiore a quanto indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o, ancora più frequentemente, per indicazioni terapeutiche non autorizzate. Inoltre, sono stati segnalati numerosi casi di sanguinamenti gastrointestinali.

Il principio attivo ketorolac appartiene alla classe dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la cui attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, e i relativi medicinali per uso sistemico sono prescrivibili tramite ricetta non ripetibile (RNR) anche da parte dei medici di medicina generale (determina AIFA del 13/04/2007 pubblicata in GU n. 91 il 19/04/2007)

# ADR GASTRODUEDENALI DA ASPIRINA E FANS

## Fattori di rischio

L'assenza di correlazione tra le manifestazioni soggettive e lesioni mucose rende molto importante il tentativo di identificare i fattori di rischio di complicità e le modalità per ridurre tale rischio. Sono state definite due classi di fattori di rischio certi:

- **Pazienti correlati:** età avanzata, comorbidità; pregressa ulcera peptica, concomitante uso di altri FANS, di anticoagulanti e di corticosteroidi; infezioni da H. pylori, per l'aspirina a basse dosi il concomitante uso di altri antiaggreganti;
- **Farmaco correlati:** tipo di FANS, dosaggio e durata del trattamento. Il rischio è maggiore nel primo mese di trattamento e si riduce nel tempo.

**Altri fattori (sesso femminile, fumo, alcol, modalità di assunzione in relazione ai pasti),** si sono rilevati inconsistenti.

L'età avanzata costituisce un rischio di complicanze da FANS importante e nella NOTA AIFA n.1 è riconosciuta come condizione che autorizza la prescrizione profilattica degli inibitori di pompa protonica. Rispetto ai soggetti di età inferiore a 60 anni, il rischio di ADR è infatti tre volte maggiore nei soggetti di oltre 60 anni.

**TABELLA 3****Danno gastroduodenale associato ad ASA e FANS non-ASA, somministrati singolarmente, in combinazione tra loro o con altri farmaci**

	Hawkey, 1994 <sup>48</sup> (RR)	Langman et al, 1994 <sup>72</sup> (RR)	Weil et al, 1995 <sup>119</sup> (RR)	Gabriel et al, 1991 <sup>38</sup> (OR)	Shorr et al, 1993 <sup>101</sup> (RR)	Hallas et al, 2006 <sup>47</sup> (RR)
ASA soltanto	3,3	3,1	3,3			1,8 (per dosi antiaggreganti: ca. 100 mg)
FANS non-ASA	3,1	4,9	3,5	6,24 età ≥ 60 3,07 età < 60		
ASA + FANS non-ASA			7,7			
ASA + antiaggreganti piastrinici						7,2 Clopidogrel 2,3 Dipiridamolo
FANS + anticoagulanti cumarinici					12,7	
FANS + corticosteroidi				1,83 rispetto ai soli FANS non-ASA		

RR: rischio relativo. OR: odds ratio.

**TABELLA 4** Rischio di emorragia, perforazione o ulcera da FANS, aspirina o COX-2 inibitori

Laporte et al, 2004 <sup>74</sup>	Hippisley-Cox et al, 2005 <sup>49</sup>	Lanas et al, 2006 <sup>68</sup>	Moore et al, 2007 <sup>85</sup>
Studio caso-controllo OR casi vs controlli Emorragia: uso di FANS nella settimana precedente	Studio caso-controllo OR casi vs controlli Emorragia, ulcera: uso di FANS nei ≤90 gg precedenti	Studio caso-controllo RR casi vs controlli Emorragia da ulcera: uso di FANS fino a 7 gg prima dell'evento	Review sistematica di trial randomizzati, metanalisi e studi di coorte Emorragia, perforazione, ulcera
Aspirina ≤500 mg/die: 7,1 500-1500 mg/die: 13,4 Ketorolac 24,7 Piroxicam 15,5 Indometacina 10,0 Naprossene 10,0 Diclofenac 3,7 Ibuprofene 3,1	Aspirina: 1,87 Naprossene: 2,73 Diclofenac: 2,17 Ibuprofene: 1,65	FANS con emivita <12 h – dosi basse/medie: 2,1 – dosi alte: 3,3 con emivita ≥12 h – dosi basse/medie: 3,4 – dosi alte: 6,4  Aspirina 100 mg/die: 2,7 500 mg/die: 5,6 1000 mg/die: 7,6  Ketorolac: 14,4 Piroxicam: 12,6 Indometacina: 9,0 Ketoprofene: 8,6 Naprossene: 7,3 Ibuprofene: 4,1 Diclofenac: 3,1 FANS + anticoagulanti cumarinici: 19,3  COX-2 inibitori: 1,5 Celecoxib: 1,0 Rofecoxib: 2,1	FANS non selettivi vs COX-2 inibitori eventi avversi/1000/anno – gastrointestinali*: 13,6 vs 5,6 – cardiovascolari**: 8,9 vs 9,7  Valutazione complessiva: per 1000 pazienti trattati per un anno con COX-2 inibitori si hanno 8 eventi avversi gastrointestinali in meno, e 1 evento avverso cardiovascolare in più

\* Eventi gastrointestinali: perforazione, emorragia o ulcera.

\*\* Eventi cardiovascolari: infarto cardiaco fatale e non fatale, stroke, morte da cause cardiovascolari.

OR: odds ratio. RR: rischio relativo.

- Il maggior numero di emorragie è associato a FANS
- Il rischio è maggiore per i FANS ad emivita più lunga
- Il rischio è correlato alla dose
- L'associazione con anticoagulanti cumarinici moltiplica di 3° 4 volte il rischio emorragico da FANS
- Il rischio di emorragia da ASA è dose correlato
- Le formulazioni tamponate o gastroprotette di ASA forniscono una protezione solo nei primi gg di trattamento, nella terapia a lungo termine prevalgono i rischi dell'inibizione sistemica della ciclossigenasi

# ADR INTESTINALI DA ASPIRINA E FANS

I FANS non selettivi determinano un incremento significativo del rischio di lesioni intestinali.

Le alterazioni anatomiche compaiono già dopo 2-5 gg di assunzione di FANS e ASPIRINA, con persistenza del rischio per tutta la durata della terapia antinfiammatoria, le manifestazioni cliniche dell'enteropatia da FANS sono spesso assenti e quasi sempre aspecifiche (nausea, dispepsia, dolori addominali, diarrea) o attribuibili a patologie persistenti.

Caratteristica del danno da FANS sul tenue è la formazione di stenosi anulari o a diaframma, singole o multiple, conseguenti a ulcere ricorrenti con successiva cicatrizzazione e fibrosi. I setti determinano riduzione del lume, arresto della progressione del contenuto con manifestazioni subocclusive o francamente occlusive e con dolore addominale, accentuato dai pasti, nausea e vomito.

Colopatia da FANS non ASA, più frequentemente si associa alla somministrazione di acido mefenamico, diclofenac e indometacina.

Le lesioni coliche indotte da FANS che sono state segnalate possono essere:

- **Ulcere mucose isolate**, più frequentemente dopo introduzione di composti a rilascio ritardato;
- **Coliti emorragiche**;
- **Stenosi del diaframma**, associate soprattutto ai FANS a rilascio ritardato probabilmente per effetto tossico locale. Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da dolori addominali, disturbi dell'evacuazione e calo del peso;
- **Lesioni ano-rettali**, per FANS somministrati per via rettale, che includono reazioni infiammatorie di gravità variabile (friabilità della mucosa, petecchie, erosioni, ulcere).

# DIARREA DA ANTIBIOTICI

Le diarrea è una reazione avversa molto comune a molti antibiotici: amoxicillina+acido clavulanico; fluoroquinoloni, claritromicina, azitromicina e cefalosporine.

Nella maggioranza dei casi, le diarree da antibiotici hanno genesi batterica; tra queste il 15-25% sono dovute a infezioni da *Clostridium difficile*, bacillo Gram positivo, anaerobio, sporigeno, presente nell'intestino del 3% circa dei soggetti sani. La patogenicità di *C. difficile* è dovuta alle sue tossine, tossina A (enterotossina) e tossina B (citotossina).

La diarrea da *C. difficile*, in particolare nelle forme più severe, è una patologia prevalente negli anziani in cattive condizioni generali, in regime nosocomiale, per la frequenza e la severità in tali pazienti questa patologia è un problema emergente in sanità pubblica. L'alterazione anatomica caratteristica delle forme gravi da *C. difficile* è la colite pseudomembranosa, in genere nell'ultimo tratto del colon che può evolvere in megacolon tossico e perforazione. La mortalità è elevata.

Gli antibiotici maggiormente implicati sono: clindamicina, ampicillina, cefalosporine e fluoroquinoloni.

Il trattamento consiste nella sospensione della terapia antibiotica (se in corso) e nella somministrazione orale di vancomicina o di metronidazolo

# PANCREATITE ACUTA DA FARMACI

Numerose classi di farmaci sono in grado di determinare pancreatite acuta. L'applicazione dei criteri generali per il riconoscimento del rapporto di causalità tra pancreatiti e farmaco utilizzabile sembrano essere poco convincenti.

Il rechallenge, che costituisce uno dei fattori più forti, non è applicabile ad una condizione clinica spesso severa come la pancreatite acuta; i rari casi di rechallenge sono involontari, in pazienti nei quali la pancreatite era stata inizialmente attribuita ad altre cause.

L'esclusione di altre cause si basa sull'anamnesi (per esempio alcol) sulle indagini di laboratorio (ipertrigliceridemia, ipercaliemia) e sul imaging (calcolosi biliare, tumori).

La latenza tra inizio del trattamento ed insorgenza della pancreatite è correlata alla patogenesi.

Le pancreatiti dovute all'effetto tossico di dosi cumulative di farmaci cronicamente somministrati o di loro metaboliti (acido valproico, pentamidina, didanosina) hanno latenza di molti mesi.

La prognosi della pancreatite da farmaci è considerata sfavorevole.

**TABELLA 6** Farmaci che possono causare pancreatite acuta per classe di appartenenza

<b>Classe IA</b> , Almeno 1 segnalazione con rechallenge positivo, dopo esclusione di altre concause: biliari, metaboliche, virali, alcol, altri farmaci	<b>Acido valproico</b> Bezafibrato Cannabis Codeina Dipentum Enalapril Isoniazide <b>L-asparaginasi</b>	Metronidazolo Pravastatina Simvastatina <b>Sulfonamidi (sulfasalazina, mesalazina)</b> <b>Sulindac</b> <b>Tetracicline</b>
<b>Classe IB</b> Almeno 1 segnalazione con rechallenge positivo, ma senza sicura esclusione di altre concause	Amiodarone <b>Azatioprina/6-mercaptopurina</b> <b>Citosina arabinoside</b> Dapsone Desametasone <b>Didanosina</b> <b>Estrogeni</b> <b>Furosemide</b>	Idrocortisone Lamivudina Losartan Metildopa Omeprazolo <b>Pentamidina</b> <b>Trimetoprim-sulfametoxazolo</b>
<b>Classe II</b> Almeno 4 segnalazioni in letteratura con soddisfazione del criterio di ragionevole latenza tra somministrazione del farmaco e manifestazione clinica in oltre il 75% dei casi	Acetaminofene Acido mefenamico Clofibrato Eritromicina	Idroclorotiazide Propofol
<b>Classe III</b> Almeno 2 segnalazioni, latenza variabile, assenza di rechallenge	Carbamazepina Diclofenac Piroxicam	Prednisone Prednisolone Rabeprazolo
<b>Classe IV</b> Farmaci che non rientrano nelle classi precedenti, singoli casi senza rechallenge	H <sub>2</sub> -antagonisti Nitrofurantoina	Octreotide Orlistat

In **grassetto** i farmaci delle classi IA e IB con almeno 20 segnalazioni.  
 Dati tratti da: Badalov et al, 2007;<sup>9</sup> Frossard et al, 2008.<sup>37</sup>

# CASO CLINICO

## L'automedicazione non è sempre raccomandabile

Luigi R., di 60 anni, in terapia con aspirina 100 mg/die da 1 anno per protesi aortica addominale, assumeva spontaneamente da almeno 3 mesi, 2-3 volte alla settimana, FANS per bocca per dolori muscolo-scheletrici, la cui natura non era mai stata mai indagata. La tollerabilità soggettiva di questa automedicazione era apparentemente buona; il paziente lamentava infatti solo sporadiche manifestazioni dispeptiche trattate con antiacidi al bisogno.

Il paziente si recò al pronto soccorso lamentando astenia ingravescente, dispnea per minimo sforzo e palpitazioni da circa 1 settimana; nell'anamnesi raccolta dal medico di guardia negò manifestazioni macroscopiche di emorragia digestiva. All'esame obiettivo: spiccato pallore cutaneo e mucoso; dispnea senza segni di stasi polmonare; PA 140/90 in clinostatismo, 110/70 in ortostatismo; frequenza respiratoria 24/min. ECG: tachicardia sinusale (106 bpm). Rx torace e addome smc: nei limiti. Ecotomografia addome e TC addome in urgenza: protesi aortica normofunzionante. L'esplorazione rettale evidenziò la presenza di feci melaniche.

Si riscontrava anemia severa (Hb 5,8 g/dL; volume corpuscolare medio 70 fL; leucociti 13.800; eritrociti 2.120.000); urea 8,2 mmol/L; creatinina 115 mmol/L.

L'esofagogastroduodenoscopia in urgenza rivelò ernia iatale di 20 mm circa e una mucosa gastrica priva di lesioni, ma con mazzatura in sede antrale. A livello del bulbo duodenale si evidenziava sulla parete anteriore un'ulcera superficiale con piccolo spot nero, senza segni di sanguinamento in atto. Nel corso dell'esame vennero effettuate biopsie risultate positive per *H. pylori*. A giudizio dell'endoscopista non sussistevano motivi per trattamento endoscopico; il paziente fu ricoverato in gastroenterologia e trattato con inibitori di pompa protonica e.v. per 24 ore e quindi con terapia orale. Venne inoltre instaurato trattamento eradicante per *H. pylori*. In settima giornata il paziente fu dimesso con terapia anti-secretiva a dosi piene per 8 settimane e indicazione di:

- proseguire con una terapia di mantenimento con inibitori di pompa protonica a basse dosi (indipendentemente dal successo della terapia eradicante);
- evitare l'assunzione di farmaci antinfiammatori;
- sostituire l'aspirina con ticlopidina per il trattamento antiaggregante.

Il caso si presta a due ordini di considerazioni: la facilità di assunzione dei FANS senza controllo medico e il rischio associato alla co-terapia con FANS o aspirina; le modalità di trattamento delle complicazioni gastroenteriche nei pazienti *H. pylori* positivi. Il paziente è consumatore di FANS in automedicazione, che si sommano all'aspirina a base dosi prescritta per la protesi aortica; rientra cioè in una categoria di soggetti a maggior rischio di complicanze gastroenteriche (tabella 3 e box 1). In questo caso si è anche verificato un evento relativamente frequente nei pazienti che assumono FANS: la comparsa di complicanze gastroenteriche (emorragia digestiva) in assenza di sintomi. Il paziente presenta un'infezione da *H. pylori*, che è un fattore di rischio specie nei soggetti che assumono aspirina anche a basse dosi o che assumono FANS per la prima volta. La gestione terapeutica a breve e lungo termine è stata corretta; il trattamento eradicante si è reso necessario in presenza di ulcera, indipendente dall'eziologia della lesione. A differenza dei pazienti con ulcera peptica emorragica – nei quali un trattamento eradicante efficace consente un follow-up clinico anche senza terapia di mantenimento – in studi controllati si è dimostrato che, per la prevenzione di recidive emorragiche, nei pazienti che assumono FANS o ASA è più efficace l'associazione di terapia eradicante seguita da trattamento a lungo termine con inibitori di pompa protonica.<sup>24</sup>