

## La duplice terapia antiaggregante piastrinica richiede sempre una gastroprotezione?

### La gastroprotezione con inibitori della pompa protonica è consigliata in tutti i pazienti che necessitano di duplice terapia antiaggregante piastrinica

Sergio Morini, Angelo Zullo

U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 488-492)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Sergio Morini  
U.O.C. di  
Gastroenterologia  
ed Endoscopia Digestiva  
Ospedale Nuovo  
Regina Margherita  
Via E. Morosini, 30  
00153 Roma  
E-mail:  
sergio.morini@gmail.com

#### Le emorragie digestive superiori: dimensione del problema

Le emorragie del tratto digestivo superiore (ED) costituiscono per la loro frequenza, morbilità e mortalità, un rilevante problema clinico. Infatti, le ED si manifestano con un'incidenza compresa tra i 40 ed i 150 casi su 100 000 persone nelle diverse casistiche<sup>1</sup>, e rappresentano una frequente causa di ospedalizzazione, soprattutto tra i soggetti anziani, con circa 107 000 ricoveri per anno negli Stati Uniti<sup>2</sup>. Inoltre, in letteratura è riportata una mortalità complessiva che varia tra lo 0.9% ed il 26.5% dei casi<sup>1</sup>, con circa 16 000 decessi negli Stati Uniti e 100 000 stimati nel mondo ogni anno<sup>3</sup>. La mortalità, a sua volta, è in gran parte legata all'età dei pazienti, risultando pressoché assente sotto i 40 anni di età mentre raggiunge il 30% nei pazienti ottuagenari<sup>4</sup>.

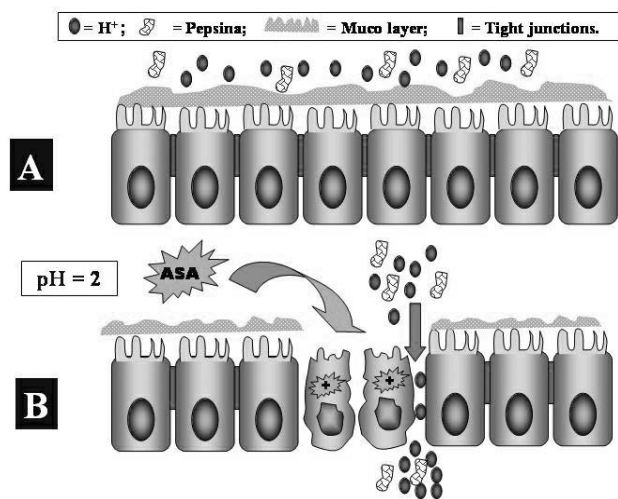
#### Replica di Marcucci a pag. 492

Poiché nei paesi sviluppati, ed in particolar modo in Italia, si sta verificando un progressivo invecchiamento della popolazione generale, è facilmente pronosticabile che l'entità di questi fenomeni sia destinata a crescere ulteriormente nel prossimo futuro, con importanti risvolti anche sul piano della spesa sanitaria. Pertanto, la conoscenza dei meccanismi patogenetici coinvolti, l'identificazione dei fattori di rischio e l'individuazione di strategie di prevenzione risultano di primaria importanza per una corretta gestione delle ED nella pratica clinica.

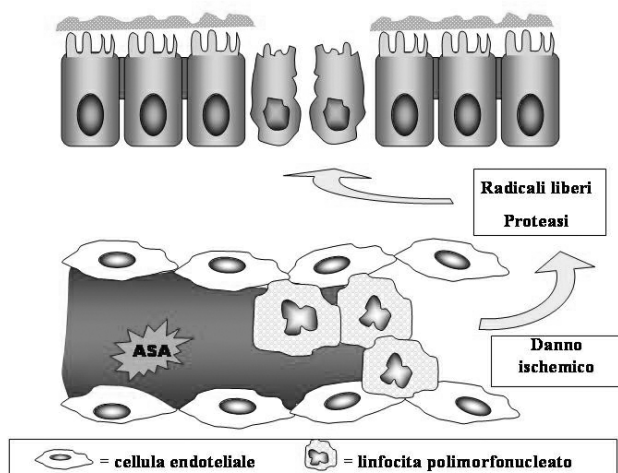
#### La gastrolesività da farmaci antinfiammatori non steroidei

Sebbene nella patogenesi delle ED siano coinvolti diversi fattori, sicuramente la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresenta la causa più frequente, seguita dall'infezione da *Helicobacter pylori*<sup>1,5</sup>. I FANS, infatti, agiscono non solo determinando la formazione della lesione (erosione e/o ulcera) a carico della mucosa gastrica o duodenale, ma anche favorendone il sanguinamento proprio per la loro azione, più o meno spiccata, di antiaggregazione piastrinica.

La gastrolesività dei FANS si esplica per azione sia topica che sistemica<sup>6</sup>, come schematizzato nelle Figure 1 e 2. Il danno mucosale topico, ben descritto per l'acido acetilsalicilico ed altri FANS carbossilici che fungono da acidi deboli, consiste nel contatto diretto del farmaco con l'epitelio gastrico, seguito dal passaggio dello stesso all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali con successiva acidificazione e citolisi. Ne consegue la rottura delle "tight junctions" tra le cellule e la retrodiffusione degli idrogenioni H<sup>+</sup> con formazione delle erosioni e/o ulcere. Il danno sistemico si esplica sostanzialmente attraverso un danno da parte dei FANS a carico dell'endotelio dei piccoli vasi della parete gastroduodenale, con aggregazione dei linfociti polimorfonucleati e formazione di un trombo con conseguente danno ischemico. Questo spiega perché la somministrazione di FANS per via orale con formulazioni tamponate, così come quella per via parenterale o rettale, non ridu-



**Figura 1.** Danno topico sulla mucosa gastrica da acido acetilsalicilico (ASA). A: epitelio gastrico normale dove le cellule cilindriche sono tenute insieme da "tight junctions" e sono protette dall'azione lesiva del succo gastrico da uno strato di muco. B: l'ASA si comporta da base debole, entra nel citoplasma della cellula e causa citolisi da acidificazione con rottura delle cellule e delle "tight junctions"; ne consegue retrodiffusione degli idrogenioni e pepsina con formazione di lesioni.



**Figura 2.** Danno sistemico sulla mucosa gastrica da acido acetilsalicilico (ASA). L'ASA danneggia le cellule endoteliali dei piccoli vasi gastrici con conseguente aggregazione di linfociti polimorfonucleati e danno ischemico; si liberano radicali liberi ed enzimi che danneggiano l'epitelio dal versante mucoso con successiva retrodiffusione di idrogenioni e pepsina e formazione di lesioni.

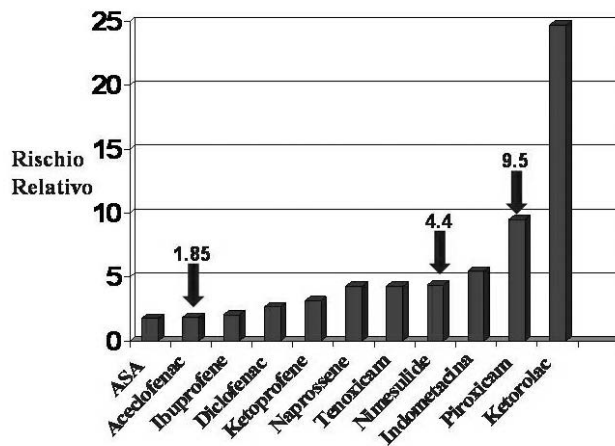
ce significativamente il rischio di comparsa di lesioni gastroduodenali<sup>6</sup>.

Si distinguono due meccanismi attraverso i quali si attua il danno da FANS, uno idiosincrasico e l'altro dose-dipendente<sup>6</sup>. Il primo è responsabile di ED occasionali e si verifica dopo l'assunzione anche di una singola dose di farmaco a dosaggio standard e dipende sostanzialmente da una sorta di "intolleranza" della mucosa gastroduodenale di un particolare soggetto ad una particolare molecola o classe di FANS. Il secondo meccanismo dipende dalla dose del farmaco e si verifica generalmente dopo un uso cronico oppure a dosaggi elevati, soprattutto se coesistono altri fattori di rischio predisponenti. Sebbene la gastrolesività dei FANS dif-

ferisca tra le diverse molecole (Figura 3), è bene ricordare che non esistono FANS privi di tossicità sulla mucosa gastroduodenale, anche quando utilizzati a dosaggi standard o addirittura bassi. Infatti, le ED si verificano anche in corso di terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico alle dosi di 75-325 mg/die<sup>7,8</sup>, ossia quelle ampiamente utilizzate nella pratica clinica per la cardioprevenzione. In una recente metanalisi è stato calcolato che l'uso di aspirina al dosaggio di 75 mg/die incrementa significativamente il rischio di ED di 2.07 volte rispetto al placebo<sup>9</sup>. Inoltre, in un vasto studio di popolazione condotto in Spagna è stato calcolato che circa un terzo delle morti da ED dovute all'uso di FANS era attribuibile alla sola terapia con aspirina a basso dosaggio<sup>10</sup>.

D'altra parte, la sostituzione dell'aspirina con altri farmaci antiaggreganti non sembra essere vantaggiosa sul piano della prevenzione del sanguinamento digestivo superiore<sup>10</sup>. Infatti, è stato osservato che, in corso di terapia con clopidogrel o ticlopidina a dosaggio standard, il rischio di sanguinamento è simile, se non superiore, a quello osservato con la terapia con 100 mg di acido acetilsalicilico risultando, rispettivamente, aumentato di 2.7-4 volte e 2.3-3.1 volte rispetto al placebo<sup>11</sup>. Infine, occorre sottolineare che persino gli anti-COX<sub>2</sub> non sono privi di gastrolesività<sup>12</sup>. In ampi studi osservazionali è stato rilevato che l'incidenza di lesioni gastriche e di sanguinamento in seguito alla terapia con questi farmaci è generalmente dimezzata rispetto ai FANS tradizionali, ma il rischio non si azzerava<sup>12-14</sup>. Nello studio CLASS<sup>13</sup>, l'incidenza di ulcere complicate da sanguinamento o perforazione è risultata pari allo 0.76% nei pazienti trattati con celecoxib e pari all'1.47% in quelli che hanno assunto ibuprofene o diclofenac, mentre nello studio MEDAL<sup>14</sup>, che ha coinvolto circa 35 000 pazienti, non è stata riscontrata alcuna differenza di incidenza di ulcere complicate tra la terapia con etorocoxib e diclofenac (0.30 vs 0.32%). Infine, la mortalità da ED non differisce significativamente se l'eziologia è da FANS o da anti-COX<sub>2</sub><sup>15</sup>.

Tutte queste osservazioni evidenziano come l'indubbio vantaggio clinico dell'uso di FANS a basso dosaggio come terapia antiaggregante per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari o della loro recidiva viene, almeno in parte, compromesso dalla possibilità di ED con potenziale esito letale.



**Figura 3.** Gastrolesività dei diversi farmaci antinfiammatori non steroidei. ASA = acido acetilsalicilico.

## I fattori di rischio

Sono stati identificati diversi fattori di rischio per le ED nei pazienti in terapia con FANS. Tra questi vi è senza dubbio l'età, che incrementa il rischio non solo per il sanguinamento digestivo, ma anche per la mortalità ad esso correlato. Il rischio di ED aumenta significativamente a partire dai 60 anni, quando risulta 5.7 volte più alto rispetto ai soggetti più giovani e diventa addirittura 12.7 volte più elevato dopo i 75 anni<sup>16</sup>. L'età, quindi, rappresenta un fattore di rischio indipendente e non modificabile che deve essere tenuto sempre in considerazione quando si prescrivono FANS, anche a basso dosaggio come avviene per gli antiaggreganti. Un ruolo importante è svolto anche da una storia personale di pregressa ulcera peptica (gastrica e/o duodenale) che aumenta il rischio di sanguinamento di 8.6-17.2 volte rispetto ai controlli, mentre la probabilità aumenta fino a 21.1 volte se si è verificato un precedente episodio emorragico da ulcera<sup>11,17</sup>. L'insorgenza di ED, e soprattutto la mortalità da sanguinamento digestivo, aumenta inoltre in presenza di comorbidità. Le patologie croniche, tra cui quelle cardiovascolari, epatiche, renali, ed il diabete mellito, rappresentano altri fattori di rischio<sup>18</sup>. È bene quindi ricordare che le comorbidità sono molto frequenti nella popolazione generale, soprattutto tra gli anziani. Infatti, è stato osservato che in Italia il 91% di soggetti con età >75 anni assume da 3 ad 8 farmaci al giorno per malattie croniche<sup>19</sup>, esponendo quindi questi soggetti a maggior rischio di ED in caso di terapia antiaggregante. L'incidenza di ED, inoltre, aumenta di 6.4 volte quando vi è una contemporanea somministrazione di un FANS con un farmaco anticoagulante e di 4.4 volte quando si associa un FANS con la terapia steroidea<sup>17</sup>. Il ruolo dell'assunzione di alcool e del fumo di sigarette nella patogenesi delle ED nei pazienti che assumono aspirina anche a basso dosaggio è stato documentato in alcuni studi dai quali è emerso che questi fattori incrementano il rischio, rispettivamente, di 2.8 e 2.3 volte, sebbene i dati non siano univoci<sup>10,20</sup>.

Infine, vi sono evidenze che la terapia di associazione con acido acetilsalicilico ed un FANS, così come quella con due FANS, aumenta l'incidenza di ED<sup>21</sup>. In uno studio con follow-up di 6 mesi è stata osservata un'incidenza di ED pari a 90/100 000 nei pazienti che assumevano l'associazione di due farmaci contro 40/100 000 in quelli in monoterapia<sup>22</sup>. In un recente studio di popolazione condotto in Danimarca è stato osservato che la duplice terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi e clopidogrel incrementa di 7.4 volte il rischio di ED mentre la monoterapia con aspirina di 1.8 volte<sup>23</sup>, ed è stato calcolato un evento emorragico ogni 124 pazienti trattati con l'associazione di antiaggregante ed uno ogni 833 pazienti con la monoterapia<sup>7</sup>. Questa osservazione è molto rilevante sul piano clinico se si considera la frequenza con la quale si prescrive la duplice terapia antiaggregante nella cardiopatia ischemica, dato che riduce significativamente la recidiva di eventi coronarici dopo un infarto del miocardio rispetto alla monoterapia<sup>24</sup>. D'altra parte, non bisogna dimenticare che nella popolazione anziana, all'assunzione di aspirina a basso dosaggio per la cardioprevenzione si somma frequentemente l'uso di altri FANS per altre patologie, come per esempio l'osteoartrosi, e non raramente questo utilizzo avviene senza alcuna prescrizione medica, sfuggendo così ad ogni possibile strategia di prevenzione.

Per riassumere quanto detto sinora possiamo affermare che esistono dei soggetti a rischio aumentato di sviluppare una ED in corso di terapia con FANS anche a basso dosaggio. Si tratta sostanzialmente di soggetti anziani (>60 anni) con comorbidità, soprattutto cardiovascolari e diabete mellito. La storia personale di ulcera peptica o la contemporanea terapia con altri farmaci, come gli anticoagulanti, gli steroidi o un altro antiaggregante, incrementano ulteriormente il rischio. Se consideriamo la ben documentata mortalità da sanguinamento da FANS ed i costi legati al suo *management* (ricovero ospedaliero, trattamento endoscopico, chirurgia, ecc.) e la disponibilità di terapie efficaci in grado di abbattere il rischio di ED, risulta difficilmente giustificabile la non attuazione di strategie di prevenzione. Purtroppo, la mancata protezione gastroduodenale è un fenomeno ricorrente nella pratica clinica. Infatti, in uno studio retrospettivo olandese che ha coinvolto 69 648 pazienti in terapia con FANS è stato osservato che oltre l'80% di soggetti a rischio aumentato non assumeva alcuna gastroprotezione<sup>25</sup>. Analogamente, in uno studio prospettico effettuato nel Veneto su 774 soggetti anziani (>65 anni), solo il 15.9% di quelli in terapia con un FANS riceveva un'adeguata terapia per la prevenzione delle ED<sup>19</sup>, pur essendo soggetti a rischio aumentato e nonostante la dispensabilità del trattamento di gastroprotezione con la nota 1 dell'AIFA.

## Come fare la prevenzione

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) gastrica sono indubbiamente le molecole più efficaci attualmente disponibili per l'inibizione della secrezione acida<sup>26</sup>. Vi sono evidenze che dimostrano la significativa superiorità degli IPP rispetto agli H<sub>2</sub>-antagonisti nella prevenzione del danno gastroduodenale e dei sanguinamenti da FANS<sup>27</sup>. In uno studio caso-controllo italo-spagnolo che ha valutato 2813 casi di ED è emerso che solo la terapia con IPP annulla la probabilità di sanguinamento in corso di terapia antiaggregante con aspirina, clopidogrel o ticlopidina [odds ratio (OR) 1; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.5-2.0], mentre il rischio rimane significativamente elevato in caso di gastroprotezione con H<sub>2</sub>-antagonisti o misoprostolo<sup>11</sup>. Altri studi, invece, hanno documentato un ruolo protettivo anche per il misoprostolo, che sembra ridurre del 70% il rischio di formazione di ulcera da FANS e del 40% la probabilità di una sua complicanza come il sanguinamento, la perforazione o la stenosi<sup>28</sup>. Tuttavia, per esplicitare tale effetto protettivo è necessaria la somministrazione di 800 mg (4 cpr/die), dosaggio che causa frequentemente diarrea e dolori addominali che richiedono la sospensione della terapia. Inoltre, il misoprostolo non svolge alcun effetto sui sintomi dispeptici, che si manifestano in circa il 25-30% dei pazienti in terapia cronica con FANS, che possono ridurre pericolosamente la compliance all'assunzione dell'antiaggregante. Inoltre, per ogni mese di trattamento, la terapia con misoprostolo (800 mg/die) costa 31.29 euro mentre quella con omeprazolo (20 mg/die) costa 16.92 euro, una differenza che diventa particolarmente rilevante se si considera che la gastroprotezione deve essere effettuata a lungo termine. È opportuno rilevare che la gastroprotezione con IPP, pur riducendo le ED a livello del tratto digestivo superiore, non appare efficace nella prevenzione

dei danni a carico della mucosa del tenue o del colon che possono essere fonti di sanguinamento.

Gli IPP vanno somministrati mezz'ora prima di colazione a dosaggio standard (omeprazolo 20 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg ed esomeprazolo 20 mg) e non sono emerse sostanziali differenze tra le diverse molecole per quanto concerne la gastroprotezione. In un recente studio canadese, tuttavia, è stato segnalato che questi farmaci, ad eccezione del pantoprazolo, possono contrastare l'azione del clopidogrel, interferendo con il citocromo P450 2C19 epatico responsabile dell'attivazione dell'antiaggregante<sup>29</sup>. In pazienti infartuati trattati con clopidogrel è stato osservato un aumento del rischio di reinfarto in quelli che assumevano contemporaneamente un qualsiasi IPP (OR 1.4; IC 95% 1.10-1.77), tranne il pantoprazolo (OR 1.02; IC 95% 0.70-1.47) che non dovrebbe interferire significativamente con il citocromo P450 2C19<sup>30</sup>. Tuttavia, questo studio ha molti limiti per cui i dati devono essere considerati con estrema cautela. In particolare, i pazienti trattati con IPP presentavano più frequentemente scompenso cardiaco, diabete mellito con complicazioni ed insufficienza renale rispetto a quelli non trattati con IPP e ricevevano nel contempo meno frequentemente terapia con statine. Queste osservazioni evidenziano come i due gruppi di pazienti non erano appaiati per condizioni cliniche e che differivano anzi per importanti fattori di rischio<sup>29</sup>. Inoltre, i dati riguardanti il pantoprazolo, peraltro relativi a soli 46 pazienti, sono stati artificiosamente estrapolati dal *pool* dei restanti IPP anziché essere valutati in un modello di regressione multipla. Infine, il ruolo del pantoprazolo è stato confrontato con quello di tutti gli altri IPP che sono stati considerati insieme, anche se le diverse molecole possono interferire in maniera differente sul citocromo P450 epatico, in particolar modo il rabeprazolo che viene metabolizzato prevalentemente per via non enzimatica ed indipendente dai citocromi<sup>31</sup>. Quindi sono necessarie ulteriori e più ampie conferme prima di suggerire l'uso di uno specifico IPP in corso di terapia con clopidogrel o sconsigliare l'uso di altri IPP<sup>29</sup>, anche perché diversi studi non hanno evidenziato un metabolismo epatico attraverso il citocromo P450 2C19 significativamente diverso tra il pantoprazolo ed altri IPP<sup>32</sup>.

La possibile interferenza tra IPP e terapia con clopidogrel è stata valutata anche in una recente analisi di due studi randomizzati che hanno arruolato complessivamente 13 809 pazienti<sup>33</sup>. Sebbene nei pazienti che assumevano IPP sia stata dimostrata *in vitro* una ridotta inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel, ma non da prasugrel, al follow-up non è stato osservato un significativo incremento degli episodi di morte cardiovascolare, di infarto e di ictus. D'altra parte, non bisogna dimenticare che, oltre al dimostrato ruolo di protezione nei confronti delle ED, gli IPP aumentano l'assorbimento di aspirina potenziandone l'azione antiaggregante<sup>34</sup> e questo effetto potrebbe essere rilevante in caso di doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel.

## Chi deve fare la prevenzione

La gastroprotezione con IPP è indicata in tutti i pazienti a rischio aumentato di sviluppare ED in corso di terapia con

FANS. Questi includono i soggetti anziani, particolarmente se con comorbilità, e quelli con pregressa storia di ulcera o con contemporanea assunzione di steroidi o anticoagulanti, indipendentemente dall'età, come indicato nella nota 1 dell'AIFA. Se la gastroprotezione è riconosciuta come vantaggiosa per la monoterapia con FANS nei soggetti a rischio aumentato sul piano di costo-efficacia, risulta intuibile quanto sia necessaria nei pazienti che assumono la duplice terapia antiaggregante. La terapia con aspirina a basso dosaggio e clopidogrel, infatti, incrementa notevolmente (7.4 volte) il rischio di ED rispetto alla monoterapia con uno dei due farmaci (1.8-2.2 volte)<sup>23</sup>. In pratica, l'associazione di due antiaggreganti svolge un effetto sinergico, ossia più che additivo, nell'insorgenza di ED, rendendo i pazienti a rischio aumentato indipendentemente dall'età. Non bisogna dimenticare che il sanguinamento digestivo è sempre un evento drammatico e potenzialmente letale, particolarmente nei pazienti con patologie cardiovascolari o con comorbilità, quali sono appunto i candidati ad una duplice terapia antiaggregante. L'aver individuato fattori di rischio e disporre di una valida strategia preventiva rendono difficilmente giustificabile sul piano etico, oltre che economico, la mancata gastroprotezione in questi pazienti.

## Bibliografia

- Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging* 2007; 24: 815-28.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
- Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: who should receive prophylaxis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 2): 59-64.
- Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213-22.
- Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411-20.
- Guslandi M. Patologia gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei. Milano: Springer-Verlag Italia, 1995.
- Laine L. Gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897-908.
- Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 489-95.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-38.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-8.
- Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-42.
- Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325: 624-30.



13. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
14. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771-81.
15. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, McLaughlin Jk, Sørensen HT. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1431-8.
16. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126-30.
17. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96.
18. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factor and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27-31.
19. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging* 2003; 20: 701-10.
20. Hawkey CJ. Risk of ulcer bleeding in patients infected with *Helicobacter pylori* taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 310-1.
21. Straus WL, Ofman JJ. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: epidemiologic and economic issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 895-920.
22. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
23. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726-30.
24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognini G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
25. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJD, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology* 2003; 42 (Suppl 3): iii23-iii31.
26. Stedman CA, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-78.
27. Chan FK, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1051-61.
28. Micklewright R, Lane S, Linley W, McQuade C, Thompson F, Maskrey N. NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 321-32.
29. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
30. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-7.
31. Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 3): 27-36.
32. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935-51.
33. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
34. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-84.

## Replica a Morini e Zullo

Rossella Marcucci

I recenti risultati del TRITON-TIMI 38 e del COGENT (questi ultimi preliminari e non ancora pubblicati) sottolineano il problema dell'esatta correlazione esistente tra una misurazione *ex-vivo* – in questo caso la funzione piastrinica in pazienti con e senza inibitori della pompa protonica (IPP) associati a clopidogrel – e i "reali" effetti clinici. I dati incoraggianti e rassicuranti sul mancato aumento del rischio di eventi avversi in presenza dell'associazione clopidogrel-omeprazole (l'IPP che tutti gli studi *ex-vivo* hanno indicato ridurre gli effetti di inibizione della funzione piastrinica del clopidogrel) portano chiaramente alla luce il concetto che gli studi osservazionali *ex-vivo* non possono essere considerati sostituti di un trial randomizzato controllato.

D'altra parte, la complessità del fenomeno "iperreattività piastrinica" in terapia antiaggregante potrebbe far ipotizzare che la ridotta inibizione della funzione piastrinica, determinata dall'associazione IPP e clopidogrel, sia in grado di dare eventi clinicamente evidenti solo nel sottogruppo di pazienti in doppia terapia antiaggregante in cui è presente un'iperreattività piastrinica globale (misurata come aggregazione piastrinica indotta da diversi agonisti: ADP, acido arachidonico, collagene, ecc.). Solo ulteriori studi *ad hoc* per rispondere a questo quesito potranno dare un'indicazione definitiva: nel frattempo, la medicina "personalizzata" sul singolo paziente dovrebbe prevalere sul concetto di una prescrizione *a priori* indiscriminata di IPP in associazione a clopidogrel.