Il danno gastrico da FANS è geneticamente determinato

Data 26 aprile 2008
Categoria gastroenterologia

I portatori dell'allele 3 del gene che codifica per il citocromo CYP2C9, che metabolizza molti FANS, sono sette volte più a rischio di danno gastrico rispetto ai portatori dell'allele 1.

Un gruppo di ricercatori italiani ha esaminato in uno studio caso controllo 26 pazienti con sanguinamento gastroduodenale indotto da FANS e 52 soggetti di controllo, omogenei per età, sesso ed esposizione ai FANS, che non avevano presentato all'endoscopia lesioni a seguito di assunzione degli antinfiammatori non steroidei. Sia i casi che i controlli erano HP negativi ed erano stati trattati con antinfiammatori sia COX selettivi che non selettivi quali celecoxib, diclofenac, ibuprofene, naprossene, o piroxicam, metabolizzati dal citocromo P450-2C9.
Sono stati valutati gli alleli 1, 2 e 3 del gene che codifica per il citocromo CYP2C9 e l'allele 1 è stato considerato quello diriferimento.
I soggetti portatori dell'allele 3 del CYP2C9 presentavano un rischio di sanguinamento molto superiore a quello dei soggetti portatori dell'allele 1 (adjusted OR, 7.3; 95% CI, 2.058–26.004), mentre i portatori dell'allele 2 presentavano un rischio intermedio rispetto ai soggetti portatori dell'allele 1.
Gli Autori concludono che la tipizzazione del polimorfismo del gene codificante per il CYP2C9 può identificare sottogruppi di soggetti potenzialmente a maggior rischio di insorgenza di sanguinamento gastroenterico conseguente ad assunzione di FANS metabolizzati da CYP2C9. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia sul campo di una strategia basata sulla tipizzazione dei soggetti da trattare con FANS per i polimorfismi del gene codificante per il CYP2C9 prima di introdurla nella pratica clinica.

Fonte:

Gastroenterology 2007, 133: 465-471

Commento di Luca Puccetti

Si tratta di uno studio molto importante e dalle prospettive davvero rilevanti dato il fardello causato dagli eventi gastroenterici dovuti ai FANS. Si deve tuttavia puntualizzare che trattasi di uno studio caso controllo e non prospettico e dunque da interpretrare con tutte le solite cautele con cui si devono considerare i risultati di questo tipo di studi.
Dal punto di vista metodologico vale la pena di sottolineare che i confounding factors sono moltissimi e che un appaiamento omogeneo appare piuttosto problematico dati il numero di pazienti e casi considerati e le variabili in gioco. Oltre al diverso rischio GI legato al tipo di FANS, ci sono molti altri fattori confondenti, diversi da età, sesso ed infezione da HP, ben codificati quali la comorbidità, la storia di ulcera o di pregressi eventi avversi da FANS, la contemporanea assunzione di cortisonici o di anticoagulanti, le terapie concomitanti (basti pensare non solo agli antiaggreganti classici, ma anche a quelli meno immediatamente identificabili, quali ad esempio gli antidepressivi).
Inoltre lo studio ha comparato soggetti che avevano avuto un sanguinamento indotto verosimilmente da FANS con soggetti di controllo che presentavano una mucosa indenne all'esame endoscopico dopo una terapia con antinfiammatori non steroidei. Ad essere rigorosi si dovevano comparare soggetti che avevano sanguinato con soggetti che non avevano sanguinato, senza discriminare in base alla normalità endoscopica. E' ben noto infatti che moltissime lesioni endoscopiche non sono molto rilevanti dal punto di vista clinico, almeno se si considerano gli eventi avversi G-I maggiori.

Comunque un OR così rilevante induce a dare molto credito ai risultati di questo studio poiché è improbabile che una tale differenza sia legata solo a fattori casuali o a difetti del protocollo. Dato anche il costo dell'esame di tipizzazione è tuttavia necessario che questi risultati siano confermati mediante studi più dal disegno più robusto e numericamente molto più rilevanti. Se tali risultati fossero confermati, si potrebbe applicare una strategia di tipizzazione selettiva, testando cioè i soggetti a rischio intermedio in cui la protezione con PPI o la scelta di usare farmaci meno gastrolesivi, ma più costosi, come i Coxib, è opinabile, in tal modo potrebbe essere possibile recuperare almeno in parte i costi della tipizzazione che non servirebbe verosimilmente nei soggetti ad alto rischio e neppure in quelli a basso rischio.

Quanto ai motivi per cui i portatori dell'allele 3 del CYP2C9 presentano un rischio maggiore di eventi emorragici GI rispetto ai portatori dell'allele 1 è verosimile che possano risiedere in una minore capacità di metabolizzare i FANS con rischio di accumulo od in una maggiore produzione di metaboliti a maggior potere gastrolesivo, oppure che si tratti di un linkage disequilibrium con geni codificanti diversi.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 22/11/2026 alle ore 13:43 | Pagina 1 di 1