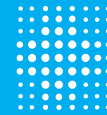




SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

LINEE GUIDA TERAPEUTICHE

Raccomandazioni per l' utilizzo dei farmaci inibitori della secrezione acida gastrica

2

STRUMENTI PER IL GOVERNO CLINICO

a cura di: Commissione Linee-guida, Indicatori, Farmaci e Farmacovigilanza
Azienda USL di Bologna - Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi

Gruppo di lavoro multidisciplinare:

L.Bagnoli (MMG AUSL di Bologna), A.Balduzzi (MMG AUSL di Bologna), F.Bazzoli (Gastroenterologo, AOSP e Università di Bologna), R.DePalma (Medicina d'Urgenza AUSL di Bologna), M.Guidi (MMG AUSL di Bologna), E.Maestri (Endocrinologo CeVEAS), N.Magrini (Farmacologo Clinico CeVEAS), G.Marchesini (Internista AOSP e Università di Bologna), P.Pandolfi (Epidemiologo AUSL di Bologna), C.Puggioli (Farmacista AOSP di Bologna), M.Sanò (Farmacista AUSL di Bologna), V.Solfrini (Medico di Organizzazione AUSL di Bologna), M.Taglioni (Medico di Organizzazione AOSP di Bologna), L.Toni (Farmacista AUSL di Bologna), F.Torresan (Gastroenterologo AOSP di Bologna), M.Ventrucci (Gastroenterologo AUSL di Bologna)

Premessa

I **farmaci inibitori della pompa protonica (IPP)** sono principi attivi importanti che hanno modificato la storia di alcune patologie; grazie alla loro buona tollerabilità essi sono ampiamente utilizzati anche per indicazioni non registrate, con usi talvolta inappropriati.

Nonostante l'uso dei farmaci inibenti la secrezione acida sia regolato da precise note ministeriali dell'AIFA, vi sono aree (es. il trattamento della dispepsia) per le quali i dati di letteratura non sono univoci; questo si riflette in diverse linee guida pubblicate, che riportano spesso raccomandazioni non uniformi.

Esistono inoltre situazioni di impiego in cui la somministrazione degli antisecretori viene decisa in base a criteri "prudenziali" (per esempio in associazione a bisfosfonati o eparine). Per questi nuovi scenari clinici, in rapida espansione, non sono reperibili studi a supporto e non esiste indicazione autorizzata dalla scheda tecnica.

Per ottimizzare l'uso appropriato di questi farmaci, importanti sia per i Medici di Famiglia sia per gli Specialisti, sono state analizzate le più recenti Linee Guida disponibili e revisionati gli studi più rilevanti.

Obiettivi

Scopo del presente documento è di fornire indicazioni per il corretto uso dei farmaci inibenti la secrezione acida nel trattamento della dispepsia, della malattia da reflusso gastro-esofageo, dell'ulcera peptica e nella prevenzione del danno gastrointestinale da farmaci. Nel fare questo si è anche cercato di fornire suggerimenti o raccomandazioni di comportamento sulla diagnostica e sul management complessivo dei singoli scenari, con revisioni dei dati disponibili riguardo aree di utilizzo emergenti.

Destinatari del documento

Le presenti raccomandazioni sono destinate ai Medici di medicina generale, ai Medici di continuità assistenziale, ai Medici specialisti ambulatoriali e ai Medici ospedalieri della provincia di Bologna.

ARGOMENTI TRATTATI

Dispepsia

Malattia da reflusso gastro-esofageo

Ulcera peptica e patologia da *Helicobacter pylori*

Gastroprotezione:

FANS tradizionali e anti-COX2

ASA

Doppia terapia antiaggregante

Eparine

Corticosteroidi ed anticoagulanti

Bisfosfonati

Pazienti sottoposti a trapianto

Pazienti dializzati

Pazienti affetti da Cirrosi epatica

Pazienti affetti da neoplasia

La CLIFF (Commissione Linee-Guida Farmaci Farmacovigilanza AUSL-AOSP di Bologna) è stata istituita nel 1999 in seguito ad un accordo integrativo azienda-FIMMG al fine di definire modalità e contenuti della collaborazione fra specialisti sia dell'Azienda USL, sia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi, e i Medici di Medicina Generale sui temi della valutazione e promozione dell'appropriatezza dei comportamenti clinico-assistenziali ovvero sulle politiche di governo clinico con particolare riguardo all'uso dei farmaci.

Fin dalla sua istituzione la CLIFF ha scelto di occuparsi prevalentemente di patologie di grande diffusione che coinvolgono specialisti e medici di medicina generale.

Obiettivi dell'intervento

- Esclusione di patologie organiche
- Controllo dei sintomi dispeptici
- Informazione e rassicurazione del paziente

Definizione - Problema Clinico

Il termine "dispepsia" viene utilizzato per descrivere un insieme di sintomi riferiti al tratto digestivo superiore.

La dispepsia viene comunemente definita come "**dolore o malessere cronico o recidivante localizzato a livello addominale superiore**".¹

La dispepsia può essere organica quando legata alla presenza di malattia peptica, neoplasia, malattia bilio-pancreatica, ecc. e viene definita funzionale dopo esclusione di patologia organica.

La gastrite cronica è una diagnosi anatomopatologica e non possiede un correlato sintomatologico specifico. La presenza di gastrite cronica non rappresenta un equivalente di dispepsia e non necessita di per se' di alcun trattamento farmacologico.

In medicina generale, nell'approccio alla dispepsia va tenuta in considerazione l'importanza dei fenomeni di somatizzazione alla base della elevata risposta al placebo, antidepressivi e psicoterapie.

In base alla **tipologia del sintomo** possono distinguersi le seguenti condizioni con implicazioni terapeutiche:

1. dispepsia simil-ulcerosa con sintomi suggestivi di ulcera peptica
2. dispepsia simil-motoria con sintomi suggestivi di rallentato svuotamento gastrico
3. dispepsia non-specificata con sintomi non inquadrabili nelle categorie descritte^{1,2}.

Il termine dispepsia simil-reflusso non viene più utilizzato in quanto la presenza di sintomi quali pirosi e rigurgito acido è sufficiente per orientare alla diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo (in quanto sintomi tipici e specifici di questa malattia) e orientare pertanto la scelta terapeutica in tal senso².

Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche

1. La **PRESENZA DEI SEGNALI DI ALLARME** (anemia, calo ponderale immotivato, vomito ricorrente, disfagia, linfonodi sospetti) E/O LA **COMPARSA DI DISPEPSIA IN PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 50*** ANNI, pongono l'indicazione alla esecuzione della esofagogastroduodenoscopia (EGDS) per escludere la presenza di malattia neoplastica.

In linea generale, in assenza di questi segnali, il medico curante può trattare direttamente la dispepsia senza sottoporre i pazienti ad esame endoscopico vista l'incidenza molto bassa di neoplasie in tali casi.

2. **IN OGNI CASO RISULTANO RACCOMANDABILI**^{3 4}:

- a. **anamnesi farmacologica** (bisfosfonati, calcio antagonisti, nitroderivati, teofillinici, steroidi, FANS, oppioidi, metformina, sali di ferro o potassio) anche per gli esiti di eventuali automedicazioni;
- b. ricerca sistematica di eventuali **disturbi tipici per reflusso gastro-esofageo**;
- c. ricerca dei "**segnali di allarme**" per patologia organica grave;

* tale limite di età, inferiore rispetto a quello raccomandato nelle principali linee guida, è proposto in ragione della elevata prevalenza della neoplasia gastrica nella nostra regione

d. suggerire una dieta equilibrata e sana, l'abolizione del fumo e del caffè, l'astensione dal consumo di alcolici, anche se non esistono evidenze scientifiche di correlazione diretta tra particolari stili di vita e insorgenza di dispepsia⁴.

3. **NEI PAZIENTI DI ETÀ < 50 ANNI E CON SINTOMI DI RECENTE INSORGENZA** può essere indicato un trattamento empirico con procinetici †, alginati, antiacidi^{3,4}.

4. **NEL CASO IN CUI I SINTOMI PERSISTANO DA TEMPO, NON ABBIANO RISPOSTO ALLE PRECEDENTI TERAPIE O SIANO GIUDICATI DAL PAZIENTE PARTICOLARMENTE IMPEGNATIVI**, le Linee Guida suggeriscono un trattamento empirico con anti H₂ o IPP a dose standard per 2-4 settimane^{3,4}.

I risultati degli studi differiscono se vengono considerati pazienti trattati in modo empirico **non investigati** (comprendendo verosimilmente anche pazienti con ulcera o esofagite) oppure pazienti con diagnosi di **dispepsia funzionale** (formulata dopo endoscopia).

Se consideriamo il trattamento empirico occorre trattare 5 pazienti con **IPP** per ottenere un miglioramento rispetto al placebo mentre il numero di pazienti da trattare sale a 9 se consideriamo i pazienti con diagnosi endoscopica di dispepsia funzionale⁵.

In alternativa viene suggerita⁶ la strategia del "Test and Treat" cioè la ricerca dell'*Helicobacter pylori* mediante test non invasivo (urea breath test o antigene fecale, limitando l'uso della sierologia dove i primi due non siano disponibili).

Nei pazienti positivi al test la **terapia eradicante** risulta di efficacia modesta dovendosi trattare 9 pazienti non investigati con endoscopia e ben 17 pazienti con diagnosi endoscopica di dispepsia funzionale per ottenere un miglioramento in uno di essi ad un anno dall'eradicazione^{5,7}.

Nella pratica clinica, la forza di tali raccomandazioni è limitata dal modesto beneficio evidenziato negli studi: il trattamento con PPI o terapia eradicante fornisce risultati solo del 10% superiori rispetto al placebo.

5. **NEI PAZIENTI CHE RISPONDONO AL TRATTAMENTO EMPIRICO** non sono necessari ulteriori accertamenti, mentre nei **PAZIENTI CHE NON RISPONDONO AL TRATTAMENTO EMPIRICO** o alla strategia del "Test and Treat" si pone l'indicazione ad **eseguire la EGDS**^{3,4,8}.

6. **IN CASO DI NEGATIVITÀ DELLA ENDOSCOPIA** è opportuno **assicurare** il paziente e proporre, in caso di ricomparsa dei sintomi, il trattamento precedentemente risultato efficace³ oppure un ciclo di 2-4 settimane con antisecretori al dosaggio efficace più basso^{3,4}.

7. Trattamenti psicoterapici o volti a migliorare lo stato emotivo dei pazienti sono risultati efficaci **IN PAZIENTI CON DISPEPSIA CRONICA** (NNT 3-4) anche se nel complesso gli studi sono al momento poco numerosi^{9,10,11} e le evidenze a supporto dovrebbero essere considerate limitate.

† a favore dei farmaci attivi sulla motilità gastro-intestinale, indicati da alcune revisioni e Linee Guida come trattamento efficace e di prima scelta, esistono in realtà studi essenzialmente basati sull'impiego della cispripride e quindi non direttamente trasferibili alla attuale realtà se non come effetto di classe. I risultati con altri procinetici (sulpiride, metoclopramide ed altri) presentano tuttavia problemi metodologici.

Gli IPP nel trattamento della dispepsia

In questo scenario clinico gli antisecretori IPP e la strategia Test & Treat sono di efficacia di poco superiore al placebo e poco prevedibile. Sono raccomandati, se i sintomi sono molto impegnativi per il paziente dopo fallimento di altri trattamenti quali:

- Rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e *counselling* del paziente
- Approcci rivolti a migliorare lo stato emotivo del paziente
- Altri trattamenti empirici tradizionali (procinetici, antiacidi)

Nel trattamento della dispepsia gli antisecretori IPP sono indicati per periodi di 2-4 settimane a dosi standard:

- in trattamento empirico in pazienti < 50 a.
- dopo esclusione di patologia organica anche in soggetti di età superiore

Per i modesti effetti sulla storia clinica dei pazienti dispeptici, la nota AIFA 48 non include la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione degli antisecretori in fascia A

La nota **AIFA 48** e la nota **AIFA 1** non includono la dispepsia tra le indicazioni autorizzate per la prescrizione di anti H₂ e IPP in fascia A a carico del SSN.

Obiettivi dell'intervento

- Alleviare la sintomatologia dovuta al reflusso.
- Ottenere la guarigione delle forme erosive.
- Prevenire le complicanze.

Classificazione di Los Angeles

Grado A: presenza di una o più erosioni alla sommità delle pliche, di lunghezza inferiore ai 5 mm, non confluenti fra 2 pliche contigue.

Grado B: presenza di una o più erosioni alla sommità delle pliche, di lunghezza superiore ai 5 mm, non confluenti fra 2 pliche contigue.

Grado C: presenza di una o più erosioni confluenti fra due o più pliche contigue, che interessano meno del 75% della circonferenza esofagea.

Grado D: presenza di una o più erosioni confluenti e che interessano più del 75% della circonferenza esofagea.

Decisioni cliniche nell'Esofago di Barrett

(ACG Practice Guidelines, Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-95)

Quadro istologico e Indicazione

No displasia

Endoscopia a 3 anni

Displasia a basso grado

Endoscopia a 6-12 mesi

Displasia ad alto grado

Revisione dell'istologia da secondo patologo:
se confermata → esofagectomia

Definizione - Problema Clinico

La MRGE è una malattia complessa e molto comune, definita dalla presenza di sintomi cronici e/o di danno della mucosa esofagea secondari all'abnorme reflusso del contenuto gastrico nell'esofago^{12,13,14}.

Il bruciore retrosternale ed il rigurgito acido, singolarmente o insieme, prevalentemente dopo il pasto, con frequenza tale da indurre una riduzione della qualità della vita (almeno 1 episodio/settimana) vengono considerati sintomi altamente specifici e pertanto sufficienti per la diagnosi^{3, 12,13,14}.

Clinicamente la MRGE oltre alla presenza di sintomi tipici (bruciore retrosternale e rigurgito acido) può presentare altri sintomi di origine esofagea quali la disfagia, la odinofagia ed il dolore toracico non cardiaco. Può inoltre presentare sintomi di origine extraesofagea quali asma, tosse cronica e laringofaringite^{3, 12,13,14}.

La maggior parte dei pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo ha un quadro endoscopico negativo (Non Erosive Reflux Disease: NERD) e solo meno della metà dei pazienti presenta un quadro endoscopico di esofagite erosiva (Erosive Reflux Disease: ERD); peraltro, talvolta la ERD può verificarsi anche in assenza di sintomi^{3, 12-14}.

La presenza di malattia erosiva (ERD) si basa sulla diagnosi endoscopica di esofagite. Esistono diverse classificazioni di gravità dell'esofagite, attualmente la più utilizzata è quella di Los Angeles.^{15,16}

Le complicanze della MRGE includono: esofago di Barrett, stenosi, emorragie e perforazioni. Per esofago di Barrett si intende la sostituzione dell'epitelio squamoso esofageo con epitelio metaplastico colonnare di tipo intestinale. Pertanto la diagnosi non può essere solo endoscopica (evidenza di risalita a fiamma di mucosa rosea oltre la giunzione squamocolumnare) ma necessita anche della conferma istologica (evidenza di epitelio colonnare di tipo intestinale cioè con presenza di cellule calciformi)¹⁶.

Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche

1) **NEI SOGGETTI NON A RISCHIO, CON SINTOMI TIPICI, SENZA SEGNI DI ALLARME** (calo ponderale non spiegato, vomito o rigurgito ricorrenti, disfagia, sanguinamento gastrointestinale) la terapia può essere impostata su base empirica senza esecuzione di endoscopia.

L'endoscopia viene raccomandata nei pazienti che:

- non rispondono alla terapia.
- necessitano di terapia cronica.
- con MRGE di lunga durata a rischio di Esofago di Barrett.

2) **NEI PAZIENTI CON NERD** sia gli IPP che gli anti H2 sono più efficaci del placebo. Gli IPP mostrano una modesta superiorità nel controllo dei sintomi rispetto agli anti H2 (RR 0,81 vs RR 0,55)¹⁷. Non vi sono studi clinici randomizzati su trattamenti prolungati, tuttavia il comportamento più conveniente sulla base del rapporto costo/efficacia sembra essere la terapia intermittente "al bisogno"^{3, 12-14}.

3) **NEI PAZIENTI CON ESOFAGITE EROSIVA DI GRADO A E B** (classificazione di Los Angeles) si raccomanda un trattamento iniziale con dose standard di IPP per 4-6/settimane, essendo questi, secondo diversi studi randomizzati concordanti, più efficaci degli anti H2 (22% di guarigione con placebo, 39% con anti H2 e 76% con IPP)^{3, 12-14}

4) **NEI PAZIENTI CON ESOFAGITE EROSIVA DI GRADO C E D O NEI PAZIENTI CON PERSISTENZA DEI SINTOMI A DOSE STANDARD O CON SINTOMI EXTRAESOFAGEI** sono consigliati IPP a dose doppia per 8 settimane ^{3, 12-14}.

5) **NEI PAZIENTI CON ESOFAGO DI BARRETT** la terapia con IPP deve essere mantenuta indipendentemente dai sintomi, poiché la presenza o meno di questi non si correla né con la presenza di esofago di Barrett, né con il grado di displasia. Il rischio di degenerazione neoplastica di questa condizione è di entità modesta e l'insorgenza è lenta. In questi pazienti è quindi indicata una attenzione particolare, ma senza allarmismo come si vede dalla bassa intensità dei follow up attualmente previsti¹⁸.

6) **LA TERAPIA EMPIRICA E LA TERAPIE DELLA NERD O MRGE DI GRADO LIEVE** dovrebbero prevedere una **fase iniziale**, avente l'obiettivo di controllo dei sintomi, seguite da una **fase di riduzione** della terapia sino alla **sospensione** o alla **assunzione al bisogno**. In caso di recidive è previsto l'impiego di dosi standard di antisecretori per periodi limitati (4-6 settimane) oppure delle dosi minime efficaci per periodi protratti in base alla risposta dei pazienti.

IL TRATTAMENTO DELLE FORME PIÙ SEVERE, dopo verifica endoscopica, prevede l'impiego di dosi maggiori di antisecretori e la prosecuzione della terapia a dosi piene per lunghi periodi ^{3, 12-14}.

a. Terapia iniziale

Nei pazienti con sintomi da MRGE non sottoposti a endoscopia e nei pazienti con esofagite di grado lieve (A-B) si suggerisce l'utilizzo di dosi standard di IPP per 4-6 settimane ^{3, 13, 14}.

Nei pazienti con esofagite da reflusso di grado C e D o con sintomatologia resistente alla dose standard si suggerisce l'uso di una dose doppia di IPP per 4-8 settimane ^{3, 13, 14}.

L'uso combinato di anti-H2 e procinetici non è raccomandato ¹²⁻¹⁴.

Non vi sono evidenze convincenti del fatto che antiacidi ed alginati siano di qualche beneficio nel trattamento dell'esofagite, ma possono essere utilizzati empiricamente per sintomi lievi o nel trattamento a lungo termine dopo la terapia iniziale con IPP ^{3, 12-14}.

b. Fase di riduzione (step down)

Nei pazienti che hanno una risposta al trattamento iniziale è consigliata la riduzione al 50% della dose di IPP per 2-4 settimane ed - in caso di continua remissione clinica - è possibile sospendere la terapia ^{3, 13, 14}.

c. Terapia di mantenimento con IPP a dosi standard:

La terapia di mantenimento con dosi standard è consigliabile ^{3, 13, 14}:

- Nei pazienti con esofagite severa (grado C e D)
- Nei pazienti con esofago di Barrett
- Nei pazienti con frequenti recidive della sintomatologia, tipica o atipica
- Nei pazienti con persistenza di sintomi anche in presenza di guarigione endoscopica che non rispondono adeguatamente alla terapia al bisogno.

d. Terapia intermittente "al bisogno"

La terapia intermittente alla dose minima efficace per 2-4 settimane al bisogno è **consigliabile** ^{13, 14}:

- Nei pazienti con sintomi lievi e recidive infrequenti.

IPP e Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE)

Nella MRGE gli IPP sono indicati:

Terapia iniziale:

- dosi standard per 4-6 settimane nei pazienti con diagnosi clinica o con esofagite di grado lieve (A-B)
- dose doppia di IPP per 4-8 settimane nei pazienti con esofagite di grado C e D o non responsivi a dosi standard

Dopo la remissione dei sintomi la dose viene dimezzata per 4 settimane quindi sospesa, se possibile.

Terapia intermittente "al bisogno":

- dose minima efficace per 2-4 settimane in caso di recidive infrequenti

Terapia di mantenimento:

- dose standard nei pazienti con esofagite severa o esofago di Barrett o in caso di recidive frequenti o in pazienti con persistenza di sintomi anche dopo guarigione endoscopica non controllati con la cura al bisogno

MALATTIA PEPTICA E INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI

Obiettivi dell'intervento

- Guarigione dell'ulcera
- Risoluzione della sintomatologia dolorosa
- Eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* (quando presente)
- Prevenzione delle recidive
- Prevenzione delle complicanze

IPP ed Infezione da *Helicobacter pylori*

Primo ciclo di terapia

Triplice terapia:

- **IPP** a dosi standard (vedi tabella) (2 volte al dì)
- **claritromicina** (500 mg due volte al dì),
- **amoxicillina** (1 g 2 volte al dì) o **nitroimidazolico** (metronidazolo o tinidazolo) (500 mg 2 volte al dì) per la durata di 7 giorni.

In caso di mancata eradicazione

Quadruplica terapia:

- **IPP** (dosi standard 2 volte al dì),
- **bismuto** (120 mg 4 volte al dì),
- **metronidazolo** (500 mg 3 volte al dì) o **tinidazolo** (500 mg 3 volte al dì),
- **tetraciclina** (500 mg 4 volte al dì) per un minimo di 7 giorni

IPP e Malattia Peptica

Nella terapia dell'ulcera peptica gli IPP sono indicati:

Nei pazienti con infezione da *Helicobacter pylori*

- Secondo gli schemi di terapia eradicante

Nei pazienti con ulcere senza *Helicobacter pylori*

- Ulcera gastrica: Dosi standard 8-12 settimane.
- Ulcera duodenale: Dosi standard per 4-8 settimane

Nei pazienti con ulcere in corso di trattamenti con farmaci gastrolesivi (eradicazione dell'*Helicobacter pylori* se presente)

- Ulcera gastrica: Dosi standard 8-12 settimane
- Ulcera duodenale: Dosi standard per 4-8 settimane

Definizione - Problema Clinico

L'ulcera peptica è una soluzione di continuità della mucosa gastrica o duodenale legata all'azione peptica della secrezione gastrica.

La quasi totalità delle ulcere duodenali (> 90 %) ed il 70 % delle ulcere gastriche è legata all'infezione da *Helicobacter pylori*¹⁹. Una percentuale minore di ulcere, variabile dal 5 al 15%, è correlata con l'assunzione di aspirina (ASA) e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)²⁰.

Raccomandazioni diagnostico-terapeutiche

1. La terapia dell'ULCERA HELICOBACTER PYLORI-CORRELATA consiste nel trattamento di eradicazione dell'infezione. La terapia eradicante induce la cicatrizzazione a 6 settimane nel 96% delle ulcere duodenali e nell'83% delle ulcere gastriche^{19, 21}.

L'avvenuta eradicazione deve essere controllata con un test accurato (13 C urea breath test, preferibilmente)

- nelle ulcere gastriche a 6-8 settimane dalla conclusione della terapia eradicante (eventualmente nel corso dell'endoscopia di controllo)
- nelle ulcere duodenali in caso di persistenza o recidiva dei sintomi^{4, 22}

In caso di mancata eradicazione il paziente deve essere sottoposto ad un trattamento di seconda scelta, la cosiddetta quadruplica terapia.

In caso di ulteriore fallimento il paziente va inviato allo specialista. In caso di recidiva dell'ulcera, nonostante l'eliminazione del batterio, è consigliata una terapia continuativa con antisecretori, previa esclusione di altre cause.

La terapia di mantenimento con IPP si rende necessaria in caso di precedenti complicanze o di situazioni di comorbidità che rendono pericolose eventuali complicanze.

Nelle ulcere duodenali non è necessaria la rivalutazione endoscopica, mentre nei pazienti affetti da ulcera gastrica la cicatrizzazione deve essere documentata mediante endoscopia²².

2. La terapia dell'ULCERA PEPTICA ASSOCIATA AD ASSUNZIONE DI FANS o ASA e infezione da *Helicobacter pylori* consiste nell'astensione dall'assunzione di questi farmaci quando possibile, nel trattamento di eradicazione dell'infezione e nella terapia con IPP (vedi capitolo precedente) alla dose minima efficace.

La terapia dell'ulcera associata all'assunzione di FANS o ASA in **assenza di infezione** da *Helicobacter pylori* consiste nella sospensione dei farmaci gastrolesivi (se possibile) e nell'impiego di IPP a dose standard²².

3. Le ULCERE PEPTICHE NON CORRELATE AD HELICOBACTER PYLORI richiedono un trattamento con IPP per 4-8 settimane.

Nelle infrequenti condizioni cliniche con ulcera peptica non correlata all'*Helicobacter pylori* o all'uso di ASA o FANS, è indicata una terapia con IPP a dosaggio standard per 4-8 settimane (ulcere duodenali) o 8-12 settimane (ulcere gastriche)²².

Definizione - Problema Clinico

Diverse categorie di farmaci di comune impiego possono essere causa o concausa di danni gastrointestinali anche gravi.

La possibilità di ridurre questo rischio con provvedimenti diversi rappresenta un argomento importante nella pratica clinica.

Nella adozione delle scelte comportamentali risulta indispensabile:

- limitare l'uso dei FANS più gastrolesivi quali ketorolac e piroxicam²³
- identificare i pazienti a rischio
- distinguere tra profilassi primaria e secondaria del danno gastrointestinale

Gli inibitori delle COX-2 presentano efficacia clinica simile a quella dei FANS tradizionali, e sono dotati di inferiore gastrolesività, pur comportando anch'essi un certo grado di rischio. I COX-2 inibitori espongono i pazienti ad un aumentato rischio di eventi trombotici rispetto ai FANS tradizionali.

L'assunzione di ASA a dose antiaggregante in soggetti a rischio cardiovascolare ischemico vanifica la minore gastrolesività degli inibitori delle COX-2²³

Raccomandazioni di prevenzione del danno gastrointestinale

1. Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS

Nei pazienti con uno o più dei fattori di rischio citati nella Nota 1 AIFA ove si prevedano terapie con FANS protratte, i farmaci gastroprotettori dovrebbero essere utilizzati sin dall'inizio del trattamento²⁴.

Scelta dei farmaci per la gastroprotezione:

Gli IPP in dosi standard (v.Tabella) sono efficaci nella prevenzione delle ulcere, ma mancano i dati sulle complicanze²³.

Misoprostolo (200 microgrammi 4 volte/die), è efficace anche sulle complicanze, ma gravato di effetti collaterali fastidiosi (crampi addominali, diarrea) che ne limitano la compliance²⁵.

L'uso di H₂-bloccanti a scopo profilattico con dosi standard non è raccomandato. L'impiego di dosi doppie, è efficace ma non presenta vantaggi economici o gestionali rispetto all'impiego di dosi standard di IPP²³

2. Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da ASA

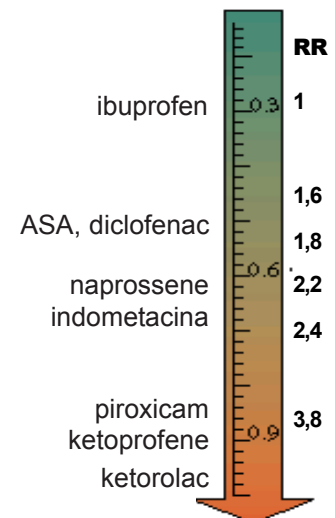
La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA (inteso come impiego protratto di dosi antiaggreganti) dovrà essere valutata, caso per caso, in relazione al rischio di base del paziente (pregresso sanguinamento, ulcera peptica o altri fattori di rischio concomitanti)²⁶.

È utile a questo riguardo ricordare che l'ASA in prevenzione primaria è indicato (100 mg/die o a di alterni) nei soggetti il cui rischio cardiovascolare a 10 anni superi il 10%. A queste dosi, l'incremento del rischio assoluto per ulcera e sanguinamento grave è molto modesto: rispettivamente +0,6% e +0,1 nelle donne²⁷ +0,2 e +0,1 % nei maschi²⁸.

Obiettivi dell'intervento

- Orientamento all'impiego di FANS a bassa gastrolesività
- Riduzione dei danni gastrointestinali legati all'assunzione di farmaci
- Eliminazione dei comportamenti prescrittivi di non riconosciuta efficacia in quest'area clinica.

Bassa Gastrolesività



Alta Gastrolesività

Tossicità gastrointestinale di FANS tradizionali confrontati con ibuprofene alle dosi prescritte in 12 studi.

Nota 1 AIFA: Fattori di Rischio per sanguinamento gastrointestinale (criteri di concedibilità in fascia A)

- precedente ulcera peptica o emorragia digestiva superiore
- età > 75 anni
- concomitante uso di steroidi o anticoagulanti

3. Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS e ASA

Nella profilassi **secondaria** del sanguinamento gastrointestinale da ASA o FANS è indicata la ricerca dell'*H. pylori* e l'eventuale eradicazione in caso di infezione documentata: ad eradicazione avvenuta e nei pazienti *H. pylori* negativi, è indicato il trattamento protratto con dosi standard di IPP²⁹.

4. Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale in corso di doppia terapia antiaggregante

La somministrazione di due diversi farmaci antiaggreganti è indicata in pazienti portatori di stent coronarici: in questa popolazione il rischio di emorragia risulta superiore a quello della terapia antiaggregante in popolazioni non selezionate.

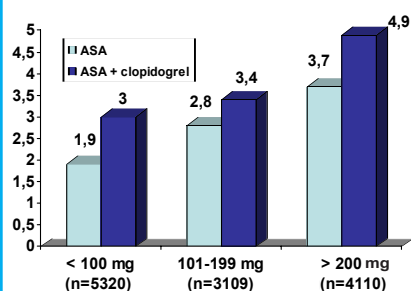
Il rischio di sanguinamento è fortemente correlato alle dosi di ASA somministrate: l'associazione di ASA a dose 75 -100 mg/die con clopidogrel (300 mg/die per 3 mesi e 75 mg/die per 9 mesi) presenta un rischio analogo a quello riscontrato nei pazienti trattati con solo ASA a dosi > 200 mg.³⁰ (vedi figura)

Va precisato che le emorragie digestive rappresentano il 60 % dei sanguinamenti gravi³¹.

Al momento mancano dati sull'efficacia preventiva del trattamento con antisecretori in pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione: in considerazione dell'elevato rischio di sanguinamento e della gravità di questi pazienti, la somministrazione di PPI sembra avere un rapporto beneficio/rischio favorevole.

Studio CURE: ASA, clopidogrel e rischi di emorragia

% rischio di sanguinamenti gravi (digestivi e non digestivi)



Circulation 2003;108:1682-1687; originally published online Sep 22, 2003;

5. Trattamenti per i quali la profilassi con antisecretori non è raccomandata

Corticosteroidi ed anticoagulanti orali - Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2-bloccanti, IPP o misoprostolo per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi³² o da anticoagulanti orali³³, se non in associazione con FANS.

In prevenzione secondaria, dopo diagnosi di ulcera peptica o sanguinamenti, è raccomandato l'uso di farmaci antisecretori²³.

La comparsa di dispepsia in trattamento con steroidi può suggerire l'uso empirico degli IPP, con le raccomandazioni d'impiego già descritte per la dispepsia, ma non in prevenzione primaria.

Eparine - La somministrazione profilattica di eparine a basso peso molecolare è molto diffusa nelle situazioni a rischio tromboembolico (traumi maggiori, immobilizzazione protratta post-operatoria). Il rischio di emorragie gravi riscontrato nei diversi studi differisce notevolmente, ma è sostanzialmente molto basso: casistiche citano incrementi assoluti del +0,35 - +1,2 % del rischio complessivo di emorragia^{34 35}, mentre altri studi non riferiscono incremento di rischio significativo³⁶.

L'uso di antisecretivi in associazione a eparine non è supportato da studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nel ridurre ulcere o sanguinamenti gastrointestinali.

L'uso routinario di farmaci antisecretivi in pazienti che fanno uso di eparine non è raccomandato. Il loro uso può essere giustificato in pazienti con particolari condizioni di rischio (p. es. pregressi sanguinamenti digestivi) o che fanno un uso concomitante di FANS e corticosteroidi o con anamnesi di ulcera peptica.

Bisfosfonati - La somministrazione dei bisfosfonati orali è stata posta in relazione all'induzione di dispepsia ed esofagite. Questi effetti collaterali risultano minimizzati dalla corretta postura

dopo l'assunzione del prodotto e vengono descritti con minore frequenza con i preparati orali per somministrazione settimanale. La somministrazione di IPP è spesso effettuata a scopo preventivo in pazienti trattate con bisfosfonati, ma non esistono documentazioni di una sua efficacia in queste condizioni. L'innalzamento del pH gastrico indotto dagli IPP, potrebbe inoltre interferire sfavorevolmente con l'assorbimento dei bisfosfonati che sono molecole acide da assumere a stomaco rigorosamente vuoto lontane dalla assunzione di antiacidi.

6. Scenari clinici particolari

Alcune situazioni cliniche vengono spesso trattate come condizioni "a rischio" senza essere indicazioni approvate ad un trattamento con antisecretori.

Per tali situazioni, l'assenza di documentate prove di efficacia, non consente di valutare il rapporto beneficio/rischio dell'impiego degli antisecretori come trattamento preventivo.

Nei casi più severi è applicabile il concetto di "buona pratica clinica" per cui il rapporto beneficio/rischio di un trattamento con IPP può essere considerato favorevole e possono essere ipotizzate modalità di erogazione dei farmaci tramite canali di distribuzione diretta.

Antisecretori nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo -

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo presentano problematiche legate ad una patologia di base ed a trattamenti con farmaci potenzialmente gastrolesivi. Essi rappresentano una situazione clinica dove l'impiego preventivo di antisecretori può costituire un esempio di "buona pratica clinica" anche se le evidenze non sono attualmente disponibili.

Insufficienza renale - La frequente insorgenza di sintomi dispeptici e di problemi digestivi nei pazienti con insufficienza renale cronica severa si traduce nella pratica corrente nella prescrizione di antisecretori a scopo gastroprotettivo. Attualmente, non esistono evidenze che dimostrino un'utilità a trattamenti in prevenzione primaria. L'impiego degli IPP dovrebbe essere preso in considerazione caso per caso in presenza di sintomi o nei pazienti più gravi.

Cirrosi epatica - L'ipertensione portale conseguente a condizioni di cirrosi epatica avanzata è causa di gastropatia congestizia e di varici esofagee; questo riscontro porta frequentemente all'impiego di IPP nonostante non siano disponibili adeguate prove di efficacia se non nella profilassi del ri-sanguinamento dopo legatura o sclerosi delle varici esofagee ³⁷.

L'impiego di antisecretori in pazienti affetti da cirrosi epatica è quindi consigliato nelle situazioni più gravi o in caso di comparsa di sintomi riferibili a specifici problemi clinici (es. sanguinamenti o dispepsia).

Chemioterapie antitumorali e neoplasie avanzate - Il riscontro di danni alla mucosa del tratto digestivo in corso di chemioterapia antineoplastica soprattutto in pazienti sottoposti a terapie contenenti 5-fluorouracile ³⁸ porta al frequente impiego di antisecretori. Nonostante esistano documentazioni endoscopiche di un effetto gastroprotettivo per IPP e H2 antagonisti, ³⁹ non ci sono dati sulla prevenzione di eventi clinici rilevanti.

La somministrazione di antisecretori a scopo preventivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale dovrebbe essere valutata caso per caso in considerazione del rapporto benefici/rischi in particolare per la frequente associazione con terapie potenzialmente gastrolesive (FANS o corticosteroidi).

IPP nella Gastroprotezione

Nella prevenzione dei danni da FANS tradizionali gli IPP sono indicati:

In prevenzione primaria

- età > 75 anni
- concomitante uso di steroidi o anticoagulanti orali

In prevenzione secondaria

- pazienti con pregressa ulcera gastrica o duodenale
- pazienti con pregresso sanguinamento digestivo

Nei pazienti trattati con doppia terapia antiaggregante, o sottoposti a trapianto d'organo, o affetti da cirrosi epatica grave, neoplasie avanzate o dializzati in insufficienza renale, il trattamento con PPI può rappresentare una **buona pratica clinica**

Nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare, steroidi glicoattivi, anticoagulanti orali o bisfosfonati gli IPP **non sono raccomandati** nella prevenzione primaria dei sanguinamenti o del danno intestinale.

Bibliografia

- 1 A Multinational Consensus Document on functional Gastrointestinal Disorders. Rome II. Gut 1999; supplement n. 2, volume 45.
- 2 Talley NJ, Vakili M and the PPC ACG Am J Gastroenterol 2005; 100: 2324-2337
- 3 New Zealand Guidelines Group "Management of Dyspepsia and Heartburn" – Evidence Based best practice Guideline www.nzgg.org.nz , Giugno 2004
- 4 NICE Dyspepsia Management of dyspepsia in adults in primary care – Clinical Guideline 12 Agosto 2004
- 5 Moayyedi P et al Cochrane coll. Pharmacological interventions for NUD 2005
- 6 American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia Gastroenterology 2005; 129: 1756-1780
- 7 Moayyedi P et al Cochrane coll. Eradication of Helicobacter pylori for NUD 2005
- 8 American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia Gastroenterology 2005; 129: 1753-1755
- 9 Jackson JL et al. Am J Med 2000; 108: 65-72
- 10 Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Gastroenterology 2002; 123: 1778-1785
- 11 Wu CY, Chou LT, Chen HP, Chang CS, Wong PG, Chen GH Effect of fluoxetine on symptoms and gastric dysrhythmia in patients with functional dyspepsia. Hepatogastroenterology 2003; 50: 278-83.
- 12 VHA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of Adults with Gastro-oesophageal Reflux Disease in Primary care practice Marzo 2003
- 13 University of Michigan Health System, "Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Guidelines for Clinical Care", marzo 2002.
- 14 De Vault KR, Castell DO Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200
- 15 Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology. 1996; 111: 85-92.
- 16 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45: 172-80
- 17 Bart van Pinxteren, Mattijs E. Numans, Joseph Lau, Niek J. de Wit, A. Pali S. Hungin, Peter A. L. Bonis J Gen Intern Med 2003; 18: 755-762
- 18 ACG Practice Guidelines, Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-95
- 19 Ford A, Delaney B, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD003840
- 20 Guidelines for management of Peptic Ulcer Disease", a cura della University of Michigan Health System. 2001
- 21 Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-180.
- 22 Prodigy Guidance Dyspepsia - proven Duodenal Ulcer, Gastric ulcer NSAID associated ulcer July 2005
www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=dyspepsia-provenDUorGU
- 23 Simon LS. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 1011-1025.
- 24 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD002296. Review
- 25 Delmas PD, Lambert R, Capron MH. Misoprostol in the prevention of gastric erosions caused by nonsteroidal anti-inflammatory agents. Rev Rhum Ed Fr 1994; 61: 126-131
- 26 Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, et al. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. Dig Dis Sci 2001; 46: 1924-1936.
- 27 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. N Engl J Med. 2005; 352: 1293-1304..
- 28 PHS Study Group N Engl J Med 1989; 321: 129-35
- 29 Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. Lancet 2002; 359: 9-13
- 30 The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: Observations From the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. Circulation 2003;108:1682-1687
- 31 The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators N Engl J Med 2001; 345: 494-502
- 32 Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol 2001; 153: 1089-1093.
- 33 Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. Ann Pharmacother 1995; 29: 1274-1283.
- 34 Reiertsen O, Larsen S, Storkson R, Trondsen E, Lovig T, Andersen OK, Lund H, Mowinckel P.. Scand J Gastroenterol. 1993; 28: 1015-20.
- 35 Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group..Circulation 2004; 110: 874-9. Epub 2004 Aug 2
- 36 Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. et al Arch Intern Med. 2005;165:341-5
- 37 Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. Hepatology. 2005; 41: 588-94.
- 38 Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. Semin Oncol 2004; 31: 35-44
- 39 Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Panzini I, Abbasciano V Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine Versus Placebo in the Prevention of Chemotherapy-Induced Gastroduodenal Injury J Clin Oncol 18:463-467.