L'INTERNISTA 1997; 5: 145-154

©PCA Publishing

LINEE GUIDA DELL'OSPEDALE DI NIGUARDA

Dispepsia

Claudio Minella, Antonino Cartabellotta°, Luciana Bevilacqua**
*Uff. VRQ - Ar. Osp. Niguarda Ca' Granda e Gruppo Collaborativo Osp. Lombardi, °Ist. Medicina Interna e Geriatria Università degli Studi, Palermo

Livello di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni

Il metodo utilizzato per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche, in relazione alle caratteristiche degli studi clinici, è stato recentemente (1) ridefinito.

Tipo di evidenza	Livello di evidenza	Raccomandazione
RCTs o meta-analisi in cui il limite inferiore dell'IC è superiore al minimo beneficio clinico	I	Grado A
RCTs o meta-analisi in cui il limite inferiore dell'IC si sovrappone al minimo beneficio clinico	II	Grado B
Studi non randomizzati con controlli esterni	III	Grado C
Studi non randomizzati con controlli storici	IV	Grado C
Serie di casi senza controlli	V	Grado C

RCTs = trials clinici randomizzati
IC = intervallo di confidenza

Le evidenze scientifiche, oltre che pre il trattamento delle malattie responsabili di dispepsia, sono state verificate per altre condizioni in cui i farmaci °appartenenti alle seguenti Classi ATC, vengono utilizzati nella pratica clinica in maniera più o meno razionale:

- A02A Antiacidi
- A02B Anti-ulcera peptica
- A03F Procinetici
- A05AA Acidi biliari

°solo di fascia A o B

Per commento editoriale vedi pagg. 137 e 143

in collaborazione con il
GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Istituto Mario Negri: Unità Valutazione Interventi Sanitari
Gruppo Collaborativo Ospedali Lombardi

Ricevuto: 29 Luglio 1997
Corrispondenza: Dott. Claudio Minella
Uff. VRQ - Osp. Niguarda Ca' Granda
P.za Osp. Maggiore, 3 - 20162 Milano
tel.: 02-64442866 - fax: 02-64442319

Definizione di Dispepsia:

Dolore o discomfort addominale persistente o ricorrente localizzato ai quadranti superiori dell'addome, di natura organica o funzionale (2).

MALATTIE RESPONSABILI	FREQUENZA (%)
Dispepsia funzionale	50 - 60
Ulcera peptica	20 - 30
Esofagine da reflusso	10 - 15
Miscellanea*	5 - 10
Neoplasie**	1 - 2

Diverse casistiche riportano la litiasi biliare tra le cause di dispepsia: tuttavia una recente metanalisi (3) ha definito che, ad eccezione della nausea e del vomito, i sintomi dispeptici non hanno alcuna correlazione con la malattia litiasica.

* farmaci (FANS, antibiotici, ecc), alcool, deficit di lattasi, pancreatite cronica, malattia celiaca.
** carcinoma gastrico e pancreatico, linfoma gastrico

Management del paziente dispeptico
Linee guida generali

Problemi

- frequente sovrapposizione dei sintomi;
- influenza (4) della sindrome dell'intestino irritabile (IBS)
- limitata accuratezza diagnostica dei dati clinici nel distinguere le forme orgniche da quelle funzionali.

Conseguenze
- possibile "*misdiagnosis*"
- frequenti e costosi saggi terapeutici*
  - spesso inutili in pazienti con dispepsia funzionale
  - spesso inadeguati in pazienti con dispepsia organica.

* Vedi Appendice 1

RACCOMANDAZIONI

1. Valutazione clinica preliminare
2. Eventuale breve (5) saggio terapeutico (2-4 settimane) con farmaci di basso costo: antiacidi, sucralfato, domperidone.
3. EGDS*
   - ⇨ accuratezza diagnostica ≈ 100%
   - ⇨ annulla gli effetti della "*misdiagnosis*" e razionalizza la terapia
   - ⇨ effetto placebo superiore a quello dei saggi terapeutici (6)
     - riduzione dei controlli ambulatoriali
     - riduzione dell'ospedalizzazione
   - ⇨ miglior costo/beneficio (7-8-9) rispetto ai saggi terapeutici

* Vedi Appendice 2

1. Dispepsia essenziale

Definizione: dolore o discomfort cronico/ricorrente localizzato ai quadranti superiori dell'addome della durata di almeno un mese con presenza dei sintomi per almeno 25% del tempo, senza evidenza biochimica, endoscopica o ecografica di malattia organica che giustifichi i sintomi (2).

Tali disturbi vengono associati in "clusters" di sintomi ben definiti (10), il cui valore predittivo non elevato e spesso discusso (11), risulta di utilità pratica.

1. Ulcer-like
- Dolore, quasi sempre presente, ben localizzato all'epigastrio
- Insorgenza notturna o a digiuno
- Alleviato dal cibo e dagli antiacidi/antisecretori
- Carattere periodico

2. Dysmotility-like
- Discomfort addominale (aggravato dal cibo):
  Sazietà precoce
  Gonfiore epigastrico post-prandiale (spesso visibile)
  Dolore, quando presente, di tipo diffuso
- Eruttazione, nausea, vomito

3. Reflux-like
- Dolore/pirosi retrosternale
- Insorgenza/aggravamento in clinostatismo
- Rigurgito

4. Non specifica
- Forme di dispepsia non chiaramente inquadrabili in uno dei precedenti sottogruppi.

1.1 Prove di efficacia

Vi sono numerosi problemi nell'interpretazione delle evidenze disponibili:
- il razionale del trattamento farmacologico dei pazienti con dispepsia essenziale è basato sui meccanismi fisiopatologici potenzialmente responsabili dello sviluppo dei sintomi; tuttavia la sovrapposizione dei sintomi e l'influenza della sindrome dell'intestino irritabile rende non sempre logico questo approccio;
- numero limitato di RCTs con numerosi problemi metodologici (12). Infatti, come in tutte le patologie funzionali, è difficile pianificare studi controllati per diverse motivazioni: selezione dei pazienti (a un dato sintomo spesso corrispondono condizioni fisiopatologiche/malattie diverse), difficoltà nel valutare la risposta terapeutica (basata su end-point soft), scarsa compliance del paziente, ruolo di fattori psicogeni (risposta al placebo sino al 60%);
- ruolo dell'HP non ancora ben definito;
- gli studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza dell'infezione da HP nei pazienti con dispepsia essenziale è sovrappobibile a quella della popolazione generale, per cui l'eradicazione dell'HP in un paziente con dispepsia senza dimostrazione di ulcera, non è raccomandata (13);
- recenti segnalazioni evidenziano nel sottogruppo di pazienti con dispepsia ulcer-like un'elevata prevalenza di gastrite antrale HP positiva (14).

Pertanto, considerato che i dati dei RCTs sono poco consistenti, le raccomandazioni per il trattamento della dispepsia essenziale risultano dalla loro integrazione con il buon senso clinico.

RACCOMANDAZIONI

1. Misure non farmacologiche e rassicurazione del paziente sulla benignità della malattia
   Grado C
2. Antiacidi o sucralfato rappresentano i farmaci sintomatici di prima scelta nelle forme ulcer-like e reflux like.
   Grado C
3. Farmaci procinetici nelle forme dysmotility-like e in quelle reflux-like: praticare un saggio con domperidone prima di utilizzare la cisapride.
   Grado B
4. H_2-antagonisti nelle forme ulcer-like e reflux-like resistenti agli antiacidi-sucralfato.
   Grado B
5. Non esistono sufficienti evidenze per motivare l'eradicazione dell'HP nei pazienti positivi; gli esperti raccomandano tuttavia di effettuarla in pazienti con antrite attiva non responsivi ai provvedimenti 1,2,3,4.
   Grado C
6. Ansiolitici/antidepressivi possono essere utili in casi selezionati.
   Grado B

2. Ulcera peptica Helicobacter pylori-correlata

Definizione: documentazione endoscopica di ulcerazione gastrica (UG) o duodenale (UD), insieme alla documentata positività per HP, che è associato al 95% delle UD e all'80% delle UG. In particolare i test diagnostici non invasivi - sierologia, breath-test - hanno un'accuratezza diagnostica sovrapponibile a quella delle indagini invasive (15).

2.1. Prove di efficacia

- Il trattamento per l'eradicazione dell'HP è motivato da numerose evidenze:
  - guarigione definitiva della malattia ulcerosa nell'80-90% dei casi;
  - riduzione delle recidive a < 10% per anno;
  - effetti collaterali del trattamento trascurabili rispetto ai vantaggi;
  - riduzione dei tempi di guarigione dell'ulcera;
  - aumento della % totale di guarigioni;
  - riduzione delle complicanze dell'ulcera.
- Tuttavia esistono alcuni aspetti problematici da considerare:
  - gli studi clinici hanno spesso un numero limitato di pazienti, non sempre sono randomizzati o in doppio cieco;
  - vi è un'estrema variabilità e quindi comparabilità dei regimi terapeutici utilizzati.
- Pertanto non esiste un trattamento standard per l'eradicazione dell'HP, ma svariati regimi terapeutici, la cui scelta deve tenere conto, oltre che dell'efficacia e del costo, anche l'eventuale resistenza agli antibiotici, gli effetti collaterali e la compliance del paziente. In particolare riportiamo solo gli schemi di triplice terapia (5) (*Tab. III*), considerato che l'efficacia della terapia duplice risulta inferiore (16) (% di eradicazione dell'HP ≈ 50-60%).

Tabella I
Schemi di triplice terapia per l'eradicazione di H. pylori

SCHEMA	DOSI/DIE	GG	COSTO TOTALE (LIRE)	ERADICAZIONE (95% IC)	COMPRESSE TOTALI
Bismuto	120 mg x 4	4	31300	86-90	112
Metronidazolo	250 mg x 4	7			
Tetraciclina	500 mg x 4	7			
Bismuto	120 mg x 4	7	84500	94-98	126
Metronidazolo	250 mg x 4	7			
Tetraciclina	500 mg x 4	7			
Omeprazolo	20 mg x 2	7			
Bismuto	120 mg x 4	7	29200	75-81	84
Metronidazolo	250 mg x 4	7			
Amoxicillina	500 mg x 4	7			
Metronidazolo	500 mg x 2	7	97300	87-91	56
Omeprazolo	20 mg x 2	7			
Claritromicina	250 mg x 2	7			
Amoxicillina	1 g x 2	7	104500	86-91	42
Omeprazolo	20 mg x 2	7			
Claritromicina	250 mg x 2	7			
Metronidazolo	500 mg x 2	7	72700	77-83	56
Omeprazolo	20 mg x 2	7			
Amoxicillina	1 g x 2	7			

2.2. Trattamento dell'Ulcera Peptica (5)

- Nelle ulcere HP positive non complicate, "probabilmente" non è necessario continuare la terapia con omeprazolo/H_2-bloccanti dopo il trattamento eradicante.
- Nelle ulcere complicate, refrattarie o di grandi dimensioni è raccomandato il proseguimento con

omeprazolo/H_2-bloccanti. Tuttavia, è difficile potere definire con certezza la durata di tale terapia addizionale: ad esempio l'UP può esssere considerata refrattaria sino a 12 settimane di terapia.

Pertanto, in attesa che tali raccomandazioni vengano modificate da RCT in corso, soprattutto in relazione alla durata della terapia con farmaci antisecretori, è opportuno raggiungere un consenso locale.

RACCOMANDAZIONI

NIH Consensus Development Conference 1994

1. L'eradicazione dell'HP è raccomandata nei seguenti casi (Grado A):
   1.1. Pazienti con ulcera gastrica e/o duodenale:
   - alla prima diagnosi
   - con storia pregressa di malattia complicata e/o refrattaria
   - nelle recidive
   1.2. Pazienti che ricevono terapia di mantenimento per ulcera peptica
   1.3. Pazienti con linfomi MALT

2. L'eradicazione dell'HP non è raccomandata:
   2.1. Nei pazienti HP-positivi senza documentazione di ulcera, sia asintomatici che con dispepsia funzionale
   2.2. Per la prevenzione primaria delle neoplasie dello stomaco

3. Ulcera peptica da FANS

*Definizione:*documentazione endoscopica di ulcerazione gastroduodenale in paziente con storia di farmaci antinfiammatori non steroidei.

3.1. Prove di efficacia

- Numerosi RCTs hanno dimostrato che nella terapia d'attacco l'omeprazolo è il farmaco di prima scelta; infatti gli H_2-bloccanti:
  - sono meno rapidi nel determinare la guarigione dell'ulcera;
  - la contemporanea assunzione di FANS rallenta ulteriormente la guarigione.
- Considerato che il 50% delle ulcere da FANS sono HP positive, è raccomandata la loro eradicazione che riduce, ma non elimina, il rischio di una recidiva ulcerosa.
- Per i pazienti che devono proseguire il trattamento con FANS è raccomandata la prevenzione con misoprostolo.
- Non esistono dati sufficienti per raccomandare una terapia di mantenimento con H_2-bloccanti o misoprostolo nei pazienti che sospendono definitivamente i FANS.

RACCOMANDAZIONI

1. Sospendere i FANS, se possibile.

2. Eradicare HP, se positivo
   Grado A

3. Omeprazolo (40-60 mg/die per 4-8 settimane) oppure ranitidina (300-600 mg/die per 8/12 settimane)
   Grado A

4. Nei pazienti che devono proseguire terapia con FANS: misoprostolo 200 µg 2-3 volte/die
   Grado A

4. Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

Definizione: reflusso patologico del contenuto gastrico in esofago e conseguente sintomatologia anche in assenza di lesioni organiche (esofagite).

4.1. Prove di efficacia (17)

Terapia d'attacco

- *modificazioni dello stile di vita*: efficaci nel ridurre l'esposizione acida dell'esofago distale;
- *antiacidi, acido alginico*: più efficaci del placebo nel ridurre i sintomi, ma non sono conosciuti gli effetti sulla storia naturale della malattia;
- *procinetici*: il domperidone e la cisapride hanno un'efficacia simile alle dosi standard di H_2-antagonisti. Tuttavia non esistono evidenze sufficienti per raccomandare il loro utilizzo in associazione alla soppressione acida, anche se nelle forme severe la terapia combinata può essere utile.

- *H_2-antagonisti/omeprazolo*: numerosi RCTs hanno dimostrato la superiorità dell'omeprazolo rispetto agli H_2-antagonisti, sia relativamente alla risposta sintomatica che alla guarigione endoscopica.

Profilassi delle recidive

Dopo 6 mesi dalla sospensione del trattamento ~ 80% dei pazienti recidiva e spesso lo stadio dell'esofagite è più grave di quello diagnosticato prima del trattamento

- l'omeprazolo è superiore alla ranitidina (18,19) e alla cisapride, tuttavia:
- anche se in oltre un decennio di esperienza non è stato mai descritto alcun caso di carcinoma gastrico, il significato degli effetti conseguenti al trattamento long-term con omeprazolo (persistente incremento dei livelli sierici di gastrina, iperplasia delle cellule argirofile, gastrite atrofica), non è conosciuto;
- l'omeprazolo non è approvato dalla CUF per la terapia di mantenimento del GERD;
- non esistono RCTs che confrontino il trattamento medico long-term con la chirurgia.

RACCOMANDAZIONI

1. Terapia d'attacco
   - Omeprazolo (20-60 mg/die) o ranitidina (300-600 mg/die) per 8-12 settimane
     Grado A
   - Aggiungere domperidone o cisapride nelle forme severe
     Grado C

2. Terapia di mantenimento
   - Omeprazolo 20 mg/die
     Grado A
   - Aggiungere domperidone o cisapride nelle forme severe
     Grado B

3. Terapia sintomatica
   - Antiacidi e/o acido alginico al bisogno
     Grado C

4. Modificazione dello stile di vita
   Grado C

5. Profilassi delle gastroduedenopatie da farmaci

5.1. FANS

- Le ulcere da FANS rappresentano (20) il 12-30% delle ulcere gastriche (UG) e il 2-12% di quelle duodenali (UD).
- I dati sulle complicazioni gastrointestinali da FANS (esclusa l'aspirina) provengono da una metanalisi (21) di 16 studi che definisce un rischio cumulativo (OR) di 2.74.
- I dati sulla tossicità gastrointestinale da aspirina (22) derivano da una revisione sistematica di 21 RCTs: il rischio cumulativo (OR) di ulcera peptica è 1.3; quello di emorragia gastrointestinale 1.5-2.0; gli eventi fatali sono rari, e in ogni caso la tossicità è dose-correlata.
- Nonostante l'uso di FANS sia associato a un'ampio spettro di disturbi dispeptici, spesso dose-dipendente, i sintomi hanno un limitato valore predittivo (23), sia positivo (i disturbi dispeptici sono frequenti in pazienti senza ulcera), che negativo (sino al 30-50% dei pazienti con ulcera da FANS sono asintomatici), riguardo allo sviluppo dell'ulcera.
- Per ciò che riguarda il tipo di FANS, se è possibile identificare farmaci associati a rischio elevato di danno gastrointestinale, non esistono molecole che offrono un profilo di sicurezza adeguato, anche se l'ibuprofene e il nabumetone (24), sono associati a una minore incidenza di lesioni endoscopiche gastrointestinali (verosimilmente per i bassi dosaggi utilizzati (25)).
- Considerato che circa la metà dei pazienti con ulcera da FANS sono HP positivi, è opportuno effettuarne l'eradicazione, che riduce il rischio di recidiva.

Prove di efficacia

- *Antiacidi, bismuto, sucralfato*: il loro utilizzo è limitato alla terapia sintomatica, ma non esiste alcuna evidenza sulla prevenzione dell'ulcera.
- *H_2-bloccanti*: la ranitidina a dosi standard riduce l'incidenza di ulcera duodenale, ma non ha alcun effetto sull'ulcera gastrica (26,27). La cimetidina non è superiore al placebo nella prevenzione del danno da FANS (28). Un recente RCT ha dimostrato che la famotidina è in grado di prevenire l'UD e in misura inferiore l'UG (29). In ogni caso esistono

buone evidenze per non utilizzare il trattamento profilattico con H_2-bloccanti che può nascondere gravi complicazioni gastrointestinali (30).

- *Omeprazolo*: è in corso di valutazione, e un RCT preliminare (31) indica che è equivalente o superiore al misoprostolo; tuttavia le evidenze sono limitate per trarre, al momento, raccomandazioni pratiche.
- *Misoprostolo*: numerosi RCTs (32) hanno dimostrato la sua efficacia nel prevenire l'ulcera da FANS; tuttavia oltre al costo elevato, frequenti effetti collaterali (diarrea, flatulenza, disturbi dispeptici, ecc) riducono la compliance e la qualità di vita dei pazienti. Un recente RCT (33) ha dimostrato che un dosaggio inferiore (200 μg 2-3 volte al dì), oltre a ridurre i costi, si associa a una riduzione degli effetti indesiderati, senza influenzare l'efficacia terapeutica.

In ogni caso, considerato che non esistono sufficienti evidenze che definiscano il rapporto costo/beneficio di tale intervento (34) e il numero elevato di pazienti da trattare (NNT) per prevenire eventi maggiori (che sono molto rari), il misoprostolo deve essere utilizzato solo nei pazienti a elevato rischio (29).

RACCOMANDAZIONI

1. Utilizzare i FANS solo dopo avere documentato l'inefficacia del paracetamolo.

2. Usare FANS a minore tossicità gastrointestinale (ibuprofene, nabumetone), al dosaggio minimo efficace e per brevi periodi.

3. Misoprostolo 200 μg 2-3 volte/die, nei pazienti a elevato rischio:
   - età > 75 aa
   - storia di ulcera peptica e/o di emoraggia digestiva superiore
   - storia di cardiopatia
   - concomitante uso di steroidi e/o di anticoagulanti

   Grado A

4. Considerato che il rischio di ulcere gastroduodenali da aspirina è inferiore a quello dei FANS, il misoprostolo deve essere utilizzato solo in casi selezionati.

   Grado A

5.2. Steroidi

Una recente metanalisi (35), che ha valutato l'incidenza di eventi avversi durante la terapia steroidea, non evidenzia nel gruppo dei pazienti trattati un'incidenza di ulcera G/D statisticamente significativa; pertanto la prevenzione farmacologica del danno gastro-enterico da steroidi non riveste alcun razionale.

Tuttavia i pazienti che assumono contemporaneamente FANS hanno un rischio elevato di ulcere gastro-intestinati (36) (superiore a quello determinato dai FANS), e pertanto sono candidati alla profilassi con misoprostolo.

5.2.1. Corticosteroidi e ulcera peptica

La responsabilità della terapia steroidea nel determinismo dell'ulcera peptica, suggerita dal meccanismo d'azione degli steroidi, fu inizialmente smentita nel 1976 da una meta-analisi (37) di 50 trial randomizzati (RCT). Questa, condotta su oltre 6000 pazienti con un'ampia gamma di patologie, trattati con differenti molecole, dosaggi e periodi, non dimostrava un'associazione significativa nei pazienti trattati con steroidi.

Successivamente, nel 1983, una meta-analisi condotta da autori differenti (38), dimostrava un rischio consistente di UP associato alla terapia steroidea. Nel 1994 una terza metanalisi (35), condotta però su RCT pubblicati sino al 1982, smentisce nuovamente l'associazione causale tra steroidi e UP.

Al di là della possibilità che ogni medico si affidi alla/e metanalisi che più si accordano con le proprie idee, è ovvio che il problema della relazione steroidi/UP non può essere risolto in maniera definitiva da analisi retrospettive, ma sarebbe necessario programmare un RCT eticamente ed economicamente improponibile. Pertanto, in assenza di *gold-standard* metodologici, il clinico deve accontentarsi delle evidenze disponibili, che allo stato attuale possono essere sintetizzate come segue::

- Non esiste la certezza che gli steroidi siano uno dei cofattori dell'UP e questo è confermato anche dalla Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology (5) che limita all'*Helicobacter pylori (HP)* e ai FANS, oltre che a cause rare ben definite, i fattori causali dell'UP.
- Non esiste alcuna evidenza nell'uso di farmaci gastroprotettori/antisecretori, che in questo caso avrebbero lo scopo di prevenire un evento che non

è certo che si verifichi.

- Nel caso di associazione di steroidi con FANS è raccomandata la profilassi con misoprostolo.

5.3. Anticoagulanti

Gli episodi di sanguinamento gastrointestinale correlati all'uso di anticoagulanti sono frequenti (39) (27% delle emorragie da eparina e 15% di quelle da warfarin). Esistono numerosi fattori predisponenti la cui valutazione può consentire una stima del rischio di emorragia: età, patologie concomitanti, storia di ulcera peptica, precedenti episodi di emorragia gastrointestinale, concomitante uso di FANS o aspirina, durata e intensità del trattamento anticoagulante, ecc.

Le misure di profilassi (40) sono relative ad una razionalizzazione del dosaggio e al monitoraggio intensivo del trattamento anticoagulante, per cui non esiste alcun razionale all'utilizzo di farmaci citoprotettori-antisecretori.

RACCOMANDAZIONI

1. Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H_2-bloccanti/omeprazolo o misoprostolo per la prevenzione del danno gastrointestinale da steroidi e anticoagulanti.

6. Prevenzione gastrite emorragica da stress

Considerazioni:

- metodologia degli studi spesso discutibile e di conseguenza RCTs e metanalisi non sempre concordanti;
- costo elevato della profilassi;
- side-effects (polmoniti nosocomiali);
- rischio di emorragia severa in diminuzione negli ultimi 10 anni, indipendentemente dalla profilassi e pertanto efficacia della profilassi superiore negli studi meno recenti.
- Uno studio di coorte multicentrico (41) condotto su 2252 pazienti, ha identificato due fattori di rischio indipendenti, l'insufficienza respiratoria (con necessità di ventilazione meccanica) e la coagulopatia, associati a elevata probabilità di emorragia (NNT[§]= 45); la loro assenza invece è associata a un rischio di sanguinamento estremamente basso (0.14%), da non giustificare la profilassi (NNT = 1250).

Le raccomandazioni derivano da una recente revisione sistematica (42) di 63 RCTs:

- *H_2-antagonisti*: riducono l'incidenza di emorragia gastrointestinale
- *Sucralfato*: rispetto agli H_2-antagonisti è associato a una riduzione della mortalità e a una ridotta incidenza di polmoniti nosocomiali.

Tuttavia, a testimonianza della grande incertezza relativamente alla profilassi della gastrite emorragica da stress (43), gli autori concludono che questi dati sono insufficienti nel determinare l'effetto reale del sucralfato rispetto al placebo.

RACCOMANDAZIONI

1. Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e/o con coagulopatia:
   - Sucralfato 1 gr/6 ore
   Grado B

2. In alternativa cimetidina 300 mg e.v, quindi per infusione continua (37.5-50 mg/ora)

7. Emorragia digestiva superiore (EDS)

In pazienti con episodio di ematemesi/melena, in attesa di documentazione endoscopica è "ragionevole" (44) il trattamento con H_2-bloccanti e.v, oppure omeprazolo se il paziente si alimenta. l'identificazione endoscopica della sede del sanguinamento potrà definire la necessità di proseguire il trattamento.

7.1. EDS da ulcera gastroduodenale

- Il trattamento con H_2-bloccanti (45) o omeprazolo (46) non è efficace nel ridurre l'incidenza di risanguinamento, ma è utile in fase iniziale per promuovere la cicatrizzazione dell'ulcera (35).

7.2. EDS da varici esofagee gastroduodenale

- Nessuna evidenza che il trattamento H_2-bloccanti/omeprazolo sia in grado di arrestare il risanguinamento in fase acuta e/o di prevenire il risanguinamento.

[§]NNT = numero di pazienti da trattare per prevenire un episodio di emorragia.

7.3. EDS da ulcera su varice

- In pazienti sottoposti alla scleroterapia delle varici esofagee una possibile complicanza è rappresentata dallo sviluppo di un'ulcerazione della mucosa esofagea/gastrica.
- L'omeprazolo (40-60 mg/die per 6-8 settimane) è il farmaco di prima scelta (se il paziente non si alimenta, ranitidina 50 mg e.v. ogni 6 ore).

RACCOMANDAZIONI

1. In pazienti con episodio di ematemesi/melena, in atesa di documentazione endoscopica è "ragionevole" (46) il trattamento con H_2-bloccanti e.v. - ad es. ranitidina 50 mg ogni 6 ore - oppure omeprazolo - 40-60 mg/die - se il paziente si alimenta.

2. Documentata la natura del sanguinamento è opportuno proseguire la terapia solo nei pazienti con EDS da ulcera GD oppure da ulcera su varici esofagee (da scleroterapia).

8. Gastropatia congestizia

- I disturbi dispeptici del paziente con cirrosi epatica sono aspecifici, molto spesso di natura funzionale e non correlati alla presenza della gastropatia congestizia.
- Non esiste alcuna evidenza che H_2-bloccanti/omeprazolo o misoprostolo siano efficaci nel ridurre la probabilità/entità di sanguinamento. L'unico farmaco efficace in tal senso è il beta-bloccante (propanololo o nadololo iniziando con un quarto di compressa e aumentando progressivamente sino alla riduzione della frequenza cardiaca basale del 25%).

RACCOMANDAZIONI

1. Non esiste alcuna evidenza per raccomandare l'uso di H_2-bloccanti/omeprazolo o misoprostolo nei pazienti con gastropatia congestizia.

Appendice 1

Tabella I
Costi delle procedure diagnostiche utilizzate nella valutazione di pazienti con dispepsia (47)

PROCEDURA DIAGNOSTICA	COSTO
Esofago-gastro-duodenoscopia	110.000
Esofago-gastro-duodenoscopia con biopsia	137.500
Esame istologico (sede unica)	27.300
Esame istologico (sedi multiple)	90.000
Test all'ureasi per ricerca HP	12.000
Breath test all'urea (per HP)	81.000
Esame colturale HP	8.600
Sierologia per HP	15.800
pH-metria esofagea 24 ore	158.000
Ecografia addome superiore	85.000

Tabella II
Costo dei saggi terapeutici con farmaci di frequente utilizzo nei pazienti con dispepsia

FARMACO	DOSE/DIE	7 GG	14 GG	28 GG
Maalox	2 cpr x 3	L. 4.725	L. 9.450	L. 18.900
Sucralfato	1 cpr x 3	L. 6.353	L. 12.705	L. 25.410
Ranitidina (150 mg)	1 cpr x 2	L. 21.210	L. 42.420	L. 84.840
Omeprazolo	1 cps	L. 26.600	L. 53.200	L. 106. 400
Domperidone	1 cpr x 3	L. 5.810	L. 11.620	L. 23.240
Cisapride	1 cpr x 3	L. 16.450	L. 32.900	L. 65.800

Appendice 2

Indicazioni all'utilizzo dell'esofago-gastro-duodenoscopia (da 9 con modifiche)

1. PAZIENTI CON DISPEPSIA

Indicazioni appropriate

- Pazienti di età > 45 anni con dispepsia di recente insorgenza o con peggioramento di disturbi preesistenti.
- Pazienti con positività all'HP con test non invasivi oppure in trattamento con FANS.
- Pazienti con sintomi severi e/o persistenti dopo 2 settimane di terapia con H_2-bloccanti/omeprazolo o procinetici.
- Pazienti asintomatici in trattamento long-term con H_2-bloccanti/omeprazolo o procinetici.
- Follow-up dei pazienti con ulcera gastrica.

Indicazioni inappropriate

- Pazienti con sintomi da reflusso che rispondono a semplici provvedimenti: modificazioni dello stile di vita, antiacidi/acido alginico.
- Pazienti con ulcera duodenale che hanno risposto clinicamente al trattamento.
- Pazienti con sintomi tipici da sindrome dell'intestino irritabile.
- Pazienti asintomatici con singolo episodio pregresso di dispepsia.

2. ALTRE INDICAZIONI

- Ematemesi e/o melena
- Anemia sideropenica inspiegata
- Hemoccult positivo
- Disfagia, odinofagia
- Acalasia esofagea
- Dolore addominale acuto severo (dopo eco-addome e test biochimici)
- Dolore addominale cronico di lunga durata
- Vomito ricorrente
- Dimagramento inspiegato
- Rx con pasto baritato "sospetta"
- Sindromi da malassorbimento (malattia celiaca, linfoma mediterraneo, giardiasi intestinale, ecc).

Appendice 3

1. Lanzoprazolo, Pantoprazolo: i nuovi bloccanti della pompa protonica

- promettenti caratteristiche farmacocinetiche
- superiorità dimostrata rispetto alla ranitidina
- sovrapponibili all'omeprazolo in quanto a costi, efficacia ed effetti collaterali
- i RCTs hanno utilizzato dosaggi più elevati: 20 mg di omeprazolo = 30 mg di lanzoprazolo = 40 mg di pantoprazolo.
- meno sperimentati (side-effects long term?).

2. Acidi biliari

- Vengono talora utilizzati nel trattamento della gastrite da reflusso biliare, ma non esistono sufficienti evidenze per raccomandarne l'uso.

Appendice 4

Gruppo collaborativo Ospedali Lombardi

Ospedale di Lovere
Dott.ssa Angiola Vender

Ospedale di Clusone
Dott. Giosuè Ghilardi

USSL 65 - Sesto San Giovanni
Dott.ssa Francesca Di Fonso

Ospedale Circolo - Varese
Dott. Renzo Gullotta, Dott. Luca Ferraris, Dott.ssa Anna Malesci

Ospedale San Carlo - Milano
Dott. Domingo Spotti, Dott.ssa Alessandra Rossignoli

USSL 30 - Seregno
Dott.ssa Rosanna Borghini, Prof. Enzo Chiesara

Ospedale Fatebenefratelli - Milano
Dott. Mauro Venegoni, Dott. Paolo Cazzaniga

Ospedale San Gerardo - Monza
Dott.ssa Ambra Braga, Dott.ssa Maria Teresa Viganò, Dott. Aldo Lomazzi

Ospedale di Rho
Dott.ssa Aurora Bortoli, Dott. Alberto Prada

Ospedale di Busto Arsizio
Dott. Enrico Lesinigo

Ospedale Niguarda - Milano
Dott. Alfredo Rossi, Dott.ssa Gabriela Venturelli, Prof. Raffaele Arcidiacono

Bibliografia

1. Cook D.J., Guyatt G.H., Laupacis A., Sackett D.L., Goldberg R.J.: Clinical recommendation using levels of evidence for antithrombotic agents. Chest 1995; 108 (Supplement): 227S-230S.
2. Talley N.J., Colin-Jones D., Koch K.L., Koch M., Nyrén O., Stanghellini V.: Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. Gastroenterology Int 1991; 4: 145-160.
3. Kraag N., Thijs R., Knipschild P.: Dyspepsia - How noisy are gallstones? Scand J Gastroenterol 1995; 30: 411-421.
4. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J.: Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology 1992; 102: 1259-1268.
5. Soll A.: for the Practice Parametres Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease. JAMA 1996; 275: 622-629.
6. Hunging A.P., Thomas P.R., Bramble M.G. et al: What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. Br J Gen Pract 1994; 44: 519-521.
7. Bytzer P., Hansen J.M., Shaffalitzky de Muckadell O.B.: Empirical H2 -blockers therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. Lancet 1994; 343: 84-86.
8. Rabenek L.: Managing dyspepsia: is prompt endoscopy the way to go? Gastroenterology 1995; 108: 1324-1326.
9. Axon A.T., Bell G.D., Jones R.H., Quine M.A., McCloy R.F.: Guidelines for appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy. Br Med J 1995; 310: 853-856.
10. George R., Hellier M.D., Kennedy H.J., Smits B.J.: Gastroenterology Int 1993; 6: 93-98.
11. Talley N.J., Weaver A.L., Tesmr D.L., Zinsmeister A.R.: Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. Gastroenterology 1993; 105: 1378-1386.

12. Veldhuyzen van Zanten S.J.: A systematic overview (meta-analysis) of outcome measures in Helicobacter pylori gastritis trials and functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1993; (suppl 199): 40-43.
13. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease JAMA 1994; 272: 65-69.
14. Trespi E., Broglia F., Villani L. et al: Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups. Their different clinical responses to gastritis healing after Helicobacter pylori eradication. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 884-888.
15. Cutler A.F., Havstad S. et al: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacterpylori infection. Gastroenterolog 1995; 109: 136-141.
16. Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W., Hunt R.H.: Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter Pylori. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1716-1727.
17. DeVault K.R., Castell D.O. for the Practice Parametres Committee of the American College of Gastroenterology. Arch Intern Med 1995; 155: 2165-2173.
18. Hallerback B., Unge P., Carling L. et al: Omeprazole vs ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis : a controlled double blind trial of their efficacy and safety. Gastroenterology 1994; 107: 1305-1311.
19. Vigneri S., Termini R., Leandro G. et al: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. NEJM 1955; 333: 1106-1110.
20. Hollander D.: Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. Am J Med 1994; 96: 274-281.
21. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C.: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991; 115: 787-796.
22. Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W.: The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 219-226.
23. Loeb D.S., Ahlquist D.A., Talley N.J.: Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mayo Clin Proc 1992; 67: 354-364.
24. Roth S.H., Tindall E.A., Jain A.K. et al: A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. Arch Intern Med 1993; 153: 2565-2571.
25. Henry D., Lim L.L.Y., Garcia Rodriguez A.G. et al: Variability in risk of gastrointestinal complication with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. Br Med J 1996; 312: 1563-1566.
26. Ehsanullah R.S.B., Page M.D., Tildesley G., Wood J.R.: Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial with ranitidine. Br Med J 1988; 297: 1017-1021.
27. Robinson M.G., Griffin J.W., Bowers J. et al: Effects of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Dig Dis Sci 1989; 34: 424-428.
28. Roth S.H., Bennet R.E., Mitchell C.S., Hartmann R.J.: Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. Arch Intern Med 1987; 147: 1798-1801.
29. Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996; 334: 1435-1439.
30. Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. et al: Gastrointestinal tract complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 1996; 156: 1530-1536.
31. Yeomans N.D., Swannel A.J., Walan A., Lamm M., Lofberg I., Hawkey C.J.: Direct comparison of omeprazole and misoprostol as a prophylaxis against NSAID-associated gastroduodenal ulcers, erosions and symptoms. Gastroenterology 1996 (in press).
32. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumathoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Int Med 1995; 123: 241-249.
33. Raskin J.B., White R.H., Jackson J.E. et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteriodal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers. A comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995; 123: 344-350.
34. Stucki G., Johannesson M., Liang M.H.: Is misoprostol cost-effective in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in patients with chronic arthritis? A review of conflicting economic evaluations. Arch Intern Med 1994; 154: 2020-2025.
35. Conn H.O., Poynard T.: Corticosteroid and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 1994; 236: 619-632.
36. Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R.: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991; 114: 735-740.
37. Conn H.O., Blitzer B.L.: Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N Engl J Med 1976; 294: 473-479.
38. Messer J., Reitman D., Sacks H.S. et al: Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1983; 309: 21-24.
39. Landefeld C.S., Beyth R.J.: Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993; 95: 315-328.
40. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Hirsh J.:: Hemorragic complications of anticoagulant treatment. Chest 1995; 108 (supplement): 276S-290S.
41. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H. et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill: a meta-analysis. N Engl J Med 1994; 330: 377-381.
42. Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H. et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. JAMA 1996; 275: 308-318.
43. Navab F., Steingrub J.: Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary?. Am J Gastroeterol 1995; 90: 708-712.
44. Laine I., Peterson W.P.: Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994; 331: 717-726.
45. Collins R., Langman M.: Treatment with histamine H2-antagonist in acute upper gastrointestinal hemorrage: implications of randomized trials. N Engl J Med 1985; 313: 660-666.
46. Daneshmend T.K., Hawkey C.J., Langman M.J.S. et al: Omeprazole vs placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomized double blind controlled trial. Br Med J 1992; 304: 143-147.
47. Ministero della Sanità. DM 22 luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale e relative tariffe. Supplemento ordinario n° 150 dela GURI n° 216 del 14 settembre 1996.