

Commissione Linee Guida Della Federazione Delle Malattie Digestive AIGO-SIED-SIGE

LINEE GUIDA SULLA ULCERA PEPTICA

- 1) **PREMESSA**
- 2) **STRATEGIA DIAGNOSTICA**
- 3) **STRATEGIA TERAPEUTICA**
- 4) **STRATEGIE DI FOLLOW-UP**

1) PREMESSA La patologia ulcerosa gastrica e duodenale costituisce tuttora uno dei più rilevanti problemi sanitari a causa della sua diffusione nella popolazione (prevalenza *lifetime* pari a circa 7% nei paesi occidentali) (1), della gravità di alcune complicanze della malattia e, paradossalmente, a causa dei progressi scientifici e tecnologici.

Infatti, la diffusione pressochè capillare dell'endoscopia digestiva, la disponibilità di efficacissimi farmaci antisecretivi (H2 antagonisti e PPI), la scoperta dell'*Helicobacter pylori* e il suo ruolo nella patogenesi delle malattie del tratto GI, hanno indubbiamente potenziato le nostre conoscenze di fisiopatologia e le nostre possibilità terapeutiche tanto da giungere ad una modificazione della storia clinica della malattia. Tuttavia questi progressi hanno anche comportato un aumento della spesa per farmaci e per procedimenti diagnostici e posto una serie di problemi gestionali al medico generico e specialista.

Da tutto ciò deriva la necessità di razionalizzare il più possibile l'iter diagnostico-terapeutico dell'ulcera peptica, tenendo presente che linee guida in questo ambito possono essere suscettibili di rapidi cambiamenti.

L'infezione da *H pylori* oltre a essere unanimemente considerata responsabile delle gastriti croniche a prevalente localizzazione antrale, è connessa con preciso rapporto causale con la quasi totalità delle ulcere duodenali (> 90 %) e con il 70 % delle ulcere gastriche (2, 3).

Una percentuale minore di ulcere, 5% delle duodenali e 15-20% delle gastriche, è dovuto all'assunzione di aspirina e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Infine una quota minima (0.5-1%) di ulcere è dovuta a cause rare quali la S. di Zollinger-Ellison, il gastrinoma, la MEN 1, la mastocitosi sistemica etc.

2) STRATEGIA DIAGNOSTICA

Nelle sue fasi iniziali coincide con quella della dispepsia, di cui la malattia ulcerosa costituisce la più frequente causa organica (17%).

Nella diagnosi di ulcera peptica l'esecuzione dell'endoscopia, completata da prelievi biotici multipli e test rapido all'ureasi, è :

a) generalmente indicata:

- nei pazienti con età > 45 aa;
- In tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, in presenza di segni di "allarme";
- in presenza di anamnesi familiare positiva per malattia peptica o cancro gastrico;
- nei soggetti con recente documentazione radiologica di ulcera gastrica

b) non è generalmente indicata e può essere sostituita dall' Urea Breath test, avendo sospeso un eventuale trattamento farmacologico da almeno 2 settimane per inibitori della pompa protonica (PPI), H2 antagonisti, bismuto o da almeno 4 settimane per gli antibiotici:

- nei pazienti di età < 45 anni;
- nei pazienti con recente documentazione (anche radiologica) di ulcera duodenale non complicata, con recidiva dei sintomi dopo terapia eradicante.

c) non è necessario alcun accertamento:

- nei pazienti con recente documentazione (anche radiologica) di ulcera duodenale non complicata che non siano stati trattati. In questi casi è consigliabile procedere direttamente al trattamento eradicante. Infatti l'elevata percentuale di infezione da H pylori (>90%) associata all'ulcera duodenale, rende superflua l'esecuzione di test volti a verificare la presenza del germe.

3) STRATEGIA TERAPEUTICA

Risulta fondamentale la distinzione tra ulcere peptiche associate all'infezione da H pylori e quelle dovute a FANS , ASA o a cause rare.

a. Ulcera peptica con infezione da *Helicobacter pylori*

La terapia dell'ulcera (gastrica e duodenale) associata a H pylori comporta l'esecuzione del trattamento eradicante il cui obiettivo è quello di ottenere la cicatrizzazione della lesione e la guarigione dell'infezione assicurando al paziente una rapida risoluzione dei sintomi e una elevata tollerabilità.

La recidiva dell'ulcera entro 12 mesi si verifica nell'85% dei pazienti infetti in cui non è avvenuta l'eradicazione dell'H pylori (3,4,5). In tal caso è necessario accertarsi della persistenza dell'infezione e ricorrere ad un nuovo ciclo di terapia eradicante utilizzando un regime terapeutico differente.

In caso di ulcera recidivante nonostante la documentata eradicazione dell'H pylori è consigliata la terapia continuativa con antisecretivi, previa esclusione di altre cause (rare, o da farmaci).

La recidiva dell'ulcera peptica, soprattutto quella duodenale, è in massima parte dovuta alla persistenza dell'infezione da H pylori, il fenomeno della re-infezione post-eradicazione è un evento raro (6,7,8).

b. Ulcera peptica , FANS e ASA

L'effetto lesivo sulla mucosa gastrointestinale di farmaci quali l'aspirina e i FANS, provoca alterazioni che vanno da petecchie sottomucose a erosioni e ulcere acute e croniche (il 40% dei soggetti che assumono tali farmaci hanno sintomi dispeptici, tra questi il 3% presentano ulcere e l'1% emorragie)(9). Una caratteristica delle lesioni da FANS è costituita dalla maggior frequenza di complicanze (soprattutto emorragiche) rispetto agli altri tipi di ulcera e dalla frequente asintomaticità delle lesioni.

- ulcera (gastrica o duodenale) associata ad assunzione di FANS o ASA e infezione da H pylori : astensione dell'assunzione da FANS e terapia eradicante
- ulcera associata ad assunzione di FANS e infezione da H pylori in cui non può essere sospesa la terapia anti-infiammatoria: si consiglia un ciclo di terapia eradicante raddoppiando la dose di PPI (p.e. omeprazolo 20 mg bid). La persistenza del trattamento con FANS comporta un ritardo della cicatrizzazione dell'ulcera con le terapia convenzionali con H2 antagonisti, invece la capacità

cicatrizzante dell'omeprazolo non sembra influenzata dalla prosecuzione del trattamento anti - infiammatorio (10).

- ulcere associate all'assunzione di FANS o ASA in assenza di infezione da H pylori: se possibile il trattamento con FANS o ASA andrebbe sospeso, in ogni caso la terapia tradizionale con H2 antagonisti è in grado di cicatrizzare le ulcere, anche se in tempi più lunghi del normale se la terapia antinfiammatoria è continuata. Quando l'assunzione di FANS non può essere sospesa, in presenza di ulcere di dm >2 cm, di ulcere complicate (emorragie), di ulcere a lenta guarigione, si raccomanda l'impiego di PPI a dosaggio standard o raddoppiato (10).
- prevenzione delle ulcere da FANS o ASA: una terapia preventiva con farmaci anti-ulcera non è raccomandabile in tutti i pazienti che assumono tali farmaci. Il fattore di rischio più importante è certamente l'età: oltre i 60 anni aumenta notevolmente la frequenza di ulcere da FANS o ASA.
- Altri fattori di rischio sono :
 - o i pazienti con anamnesi certa di precedente malattia peptica,
 - o i pazienti con anamnesi certa di emorragia digestiva,
 - o i pazienti con dosaggi elevati di FANS,
 - o i pazienti che assumono contemporaneamente anticoagulanti e corticosteroidi,
 - o i pazienti affetti da altre patologie concomitanti che aggraverebbero la prognosi in caso di complicazioni dell'ulcera.

Il misoprostol (200 mcg x 2-3/die) è considerato il farmaco di prima scelta nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali da FANS o ASA; sfortunatamente può provocare effetti collaterali (diarrea e dolori addominali) che riducono la compliance dei pazienti. Gli H2 antagonisti a dosaggio pieno sono efficaci nel prevenire le ulcere duodenali ma non quelle gastriche, i PPI sono equivalenti o superiori al misoprostol nel prevenire le ulcere gastriche e duodenali da FANS o ASA. In caso di recidiva di ulcera nonostante la terapia di mantenimento con H2 antagonisti o misoprostol, un PPI a dosaggio raddoppiato per 4 settimane costituisce il trattamento di scelta.

NB Circa il 50% dei pazienti con ulcera da FANS o ASA presenta una concomitante infezione da H pylori; non vi sono, allo stato attuale, dati certi che indichino un effetto di sommazione tra questi due fattori di rischio nella formazione dell'ulcera, né che la presenza dell'infezione aumenti il rischio di complicanze (11,12 13,14). Tuttavia , molti esperti ritengono giustificato lo screening per l'H pylori con test non invasivi e l'eradicazione nei positivi prima di iniziare un trattamento protratto con questi farmaci (10,11,15,16).

c. Ulcera peptica non associata a infezione da H pylori o a FANS o ASA

La terapia convenzionale con H2 antagonisti o con PPI trova ancora spazio nel trattamento di questo tipo di ulcera. Entrambi i tipi di farmaco sono in grado di cicatrizzare le lesioni gastriche e duodenali, tuttavia i PPI inducono una cicatrizzazione più rapida con una più precoce risoluzione dei sintomi. Gli antiacidi a dosi elevate hanno percentuali di guarigione paragonabili agli H2 antagonisti seppure gravate da importanti effetti collaterali.

NB In caso di ulcere non associate a H pylori o al consumo di FANS o ASA ,soprattutto in caso di recidive frequenti o precoci anche durante la terapia di mantenimento, si deve

sospettare la presenza di forme rare : s di Zollinger Ellison, mastocitosi sistemica, pancreas anulare etc, ed orientare in tal senso l'iter diagnostico.

d. Ulcere sanguinanti

L'emorragia costituisce la complicanza più frequente e temibile dell'ulcera peptica e si verifica in circa il 2,5% dei pazienti. I soggetti a maggior rischio sono gli anziani, anche perché spesso affetti da importanti patologie associate, con frequente co-assunzione di FANS o anticoagulanti. Il ruolo dell'infezione da H pylori nella patogenesi dell'emorragia non è stato ancora definito, tuttavia è noto che l'eradicazione è più efficace nel prevenire la recidiva emorragica rispetto alla terapia a lungo termine con antisecretori.

Il trattamento "in acuto" delle ulcere sanguinanti è obbligatoriamente da attuarsi in regime di ricovero.

Il trattamento di mantenimento dopo emorragia con antisecretivi a dosaggio pieno a lungo termine è consigliabile sia condotto nei soggetti a rischio:

- nei pazienti che assumono FANS o ASA in modo continuativo,
- nei casi di mancata eradicazione da H pylori,
- nei pazienti con recidiva di sanguinamento.

e. Ulcere refrattarie

- Sono definite refrattarie le ulcere che persistono nonostante un trattamento adeguato (10)(v paragrafi precedenti). I principali fattori in grado di ostacolare la cicatrizzazione sono:
 - o la bassa compliance del paziente nell'osservare il regime terapeutico prescritto,
 - o l'uso continuato di FANS e aspirina
 - o il fumo
 - o l'ipersecrezione acida da gastrinoma
 - o altre malattie rare.
- In caso di persistenza o recidiva precoce dei sintomi dopo la sospensione del trattamento è necessario un controllo endoscopico entro 4-8 settimane dopo la sospensione del trattamento per verificare la persistenza della lesione e, su prelievi istologici, la sua natura (in caso di ulcera gastrica) e lo stato dell'infezione.
- in caso di ulcera duodenale refrattaria va esclusa la persistenza dell'infezione da H pylori e accertata l'eventuale assunzione di FANS o aspirina, qualora questi fattori siano esclusi è consigliabile, oltre all'astensione del fumo se presente, il trattamento con IPP a dose raddoppiata per 8 settimane.
- in caso di ulcera gastrica refrattaria, è consigliabile eseguire un controllo endoscopico con un nuovo campionamento biptico multiplo sui margini della lesione per escludere la presenza di una neoplasia precedentemente sfuggita alla diagnosi. In caso di negatività dei prelievi ed eliminati i fattori che possono ostacolare la cicatrizzazione (vedi sopra), la terapia di scelta consiste nella somministrazione per almeno 8 settimane di IPP a dose raddoppiata

4. STRATEGIE DI FOLLOW-UP

- nei pazienti con ulcera duodenale non complicata associata a infezione da H pylori non è necessario alcun ulteriore controllo se, dopo il trattamento eradicante, il paziente rimane asintomatico.

- nei pazienti con ulcera duodenale non complicata associata a infezione da H pylori, in caso di ricomparsa dei sintomi dopo terapia eradicante è indicata l'esecuzione dell' Urea Breath test per accertare la persistenza dell'infezione prima di iniziare un nuovo regime terapeutico eradicante, possibilmente di composizione differente dal precedente. Si ricorda che, prima dell'esecuzione del test, va rispettato un periodo di sospensione dei farmaci: almeno un mese per il trattamento eradicante e almeno due settimane per i farmaci antisecretivi
- nei pazienti con ulcera duodenale complicata da sanguinamento, ostruzione o perforazione, l'accertamento dell'avvenuta eradicazione è fortemente raccomandato. Esso può essere eseguito con l'Urea Breath-test oppure, preferibilmente, con un nuovo esame endoscopico e prelievi biotici multipli in antro e corpo-fondo gastrico, su cui eseguire il test rapido all'ureasi e l'esame istologico in caso di negatività del test all'ureasi.
- in caso di ulcera gastrica è sempre indicato un controllo endoscopico con biopsie multiple sulla sede della pregressa lesione o sulla cicatrice (per escludere la presenza di displasia grave o di neoplasia sfuggita al primo esame) oltre che in antro e in corpo per ricercare la presenza di H pylori. Si consiglia eseguire il controllo endoscopico e istologico almeno quattro settimane dopo la fine del trattamento eradicante.
- nei pazienti con ulcera complicata (gastrica o duodenale) associata a consumo di FANS, può essere consigliabile eseguire un controllo endoscopico a distanza di almeno un mese dalla fine del trattamento, soprattutto se è necessario continuare la terapia anti-infiammatoria, anche se è prevista la terapia protettiva con misoprostol o antisecretori.

Riferimenti bibliografici

- 1) Kurata J H: Epidemiology of peptic ulcer disease. In Swabb E A and Szabo S (eds) Ulcer Disease Investigations and Basis for Therapy . New York , M Dekker, Inc 1991, p 31
- 2) NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-69
- 3) Labenz J et al: Evidence for the essential role of H pylori in gastric ulcer disease. Gut 1994; 35: 19-22
- 4) Seppala K et al: The role of H pylori eradication in gastric ulcer healing and relapses. Gastroenterology 1992; 102 A 40
- 5) Graham D Y et al: Effect of treatment of H pylori infection on the long term recurrence of gastric and duodenal ulcer. Ann Intern Med 1992; 116: 705-8
- 6) Miehlike S et al: Helicobacter pylori reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur J Gastroenterol Hepat 1996; 8: 1161-3
- 7) Van der Hulst RW et al: H pylori reinfection after successful eradication analyzed by RAPD and RFLP Gastroenterology 1996; 110: A 284

- 8) Xia H X et al: Recurrence of Helicobacter pylori infection after successful eradication, nature and possible causes. Dig Dis Sc 1997; 42: 1821-34
- 9) Soll AH : Gastric, duodenal and stress ulcer In Sleisinger M, Fordtran J eds : Gastrointestinal Disease Philadelphia ; WB Saunders: 580-679; 1993
- 10) Soll AH: Medical treatment of peptic ulcer disease practice guidelines. JAMA 1996; 275 (8): 622-9
- 11) Russell RI: Helicobacter pylori eradication may reduce the risk of gastroduodenal lesions in chronic NSAID users. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 465-9
- 12) Bianchi Porro G et al: Role of H pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Gut 1997; 39: 22-6
- 13) Seppala K et al: Cure of peptic ulcer associated with eradication of H pylori. Gut 1995; 36: 834-7
- 14) Chan FKL et al: Does eradication of H pylori prevent NSAID-induced ulcers ? A prospective randomized study. Lancet 1997; 350: 975-9
- 15) Giral A et al: Does eradication of H pylori reduce low aspirin induced gastrosuodenal injury? Gastroenterology 1997; 112: A 127
- 16) Taha AS et al: Predicting NSAID-related ulcers-assesment of the clinical and pathological risk factors and importance of the differences in NSAID ulcerogenic potential. Gut 1994; 35: 891-5