

AZIENDA SANITARIA
OSPEDALIERA



SAN GIOVANNI BATTISTA
DI TORINO

Linee Guida

Gestione dei pazienti con emorragia digestiva alta non da varici (SGIA)

Linee Guida Aziendali
Gruppo Evidence Based Medicine

Marzo 2007



AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA
SAN GIOVANNI BATTISTA DI TORINO

**Gestione dei pazienti
con emorragia digestiva alta
non da varici (SGIA)**

**Linee Guida Aziendali
Gruppo Evidence Based Medicine**

Marzo 2007

Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista
Corso Bramante 88/90 - 10126 Torino

Direttore Generale: Dott. Giuseppe Galanzino
Direttore Sanitario: Dott. Ottavio Davini
Direttore Amministrativo: Dott. Paolo Giunta

Redazione a cura del Gruppo Evidence Based Medicine

Progetto Grafico, Impaginazione e Stampa: Visual Data Snc - Torino

© La riproduzione, totale o parziale, di questa pubblicazione a scopo di lucro è vietata.

Copia del documento in formato PDF è disponibile sui siti:
www.molinette.piemonte.it/linee_guida
www.cpo.it/lineeguida

Componenti del gruppo di lavoro aziendale che ha elaborato il documento

Benedetto G, DM	Chirurgia Generale 2 U
Bruno M, DM	Endoscopia - Gastroepatologia 1 U
Dughera L, DM	Endoscopia - Medicina Interna 5 U
Garbarini A, DM	Endoscopia - Chirurgia Generale 2 U
Lerda A*, DM	Medicina d'Urgenza DEA
Olivetti L, IP	Endoscopia - Gastroepatologia 1 U
Rapellino M°, DM	Qualità e Risk Management Ospedaliera
Rigoni D, CS	Endoscopia - Chirurgia Generale 2 U
Santarelli M, DM	Chirurgia d'Urgenza DEA
Scaglione L°, DM	Medicina Osservazione DEA e Epidemiologia dei Tumori
Scavino L, DM	Anestesia e Rianimazione 10
Torchio M, DM	Medicina Interna 6
Vianco L, IP	Pronto Soccorso Medicina

* Coordinatore del gruppo di lavoro

° Componenti del Gruppo EBM

Ha collaborato:

Rabbia C, DM	Radiologia Diagnostica 6
--------------	--------------------------

Revisori esterni:

Antro C, DM	Medicina d'Urgenza DEA
Bonino L, DM	Medicina d'Urgenza DEA
Morgando A, DM	Gastroepatologia 1 U
Pasquino M, DM	Medicina Interna 6
Quadri R, DM	Medicina Interna 1 U

Note per gli utilizzatori

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; le decisioni nel singolo paziente devono essere prese dal medico, combinando le raccomandazioni di questa Linea Guida con il giudizio clinico e con le preferenze del paziente. In quest'ottica il medico può doversi discostare in modo significativo dalle raccomandazioni fornite dalla Linea Guida e tale decisione dovrebbe essere documentata e giustificata nella cartella clinica.

Abbreviazioni usate nel testo

BPC	Buona Pratica Clinica
CAD	Malattia Coronaria Aterosclerotica
ECG	Elettrocardiogramma
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
FdR	Fattori di Rischio
GdL	Gruppo di Lavoro che ha prodotto questo documento
GdR	Grado della Raccomandazione
HP	Helicobacter pilori
IMA	Infarto Miocardico Acuto
LdP	Livello di Prova: qualità metodologica della letteratura che sottende le raccomandazioni
LG	Linea Guida
NNT	Numero di Pazienti da Trattare per prevenire un evento
PA	Pressione arteriosa
PPI	Proton-Pump Inhibitors
PS	Pronto Soccorso
RCT	Studio controllato e randomizzato
SGIA	Sanguinamento Gastrointestinale Alto non provocato da varici
UTSI	Unità di Terapia Semintensiva

CAPITOLO	
Introduzione	7
<hr/>	
Algoritmo generale	13
<hr/>	
Raccomandazioni	15
Valutazione clinica iniziale e rianimazione	15
Posizionamento del sondino naso-gastrico	17
Endoscopia	18
Quando eseguire l'endoscopia	18
Stratificazione post-endoscopica	19
Terapia endoscopica	21
Metodi di emostasi	22
Second look endoscopico	23
Dove trattare i pazienti	24
Gestione dei pazienti che risanguinano	24
Terapia farmacologia	26
Antagonisti del recettore H2	26
Somatostatina e octreotide	27
Inibitori di pompa protonica	27
Follow-up	30
Rialimentazione per os	30
Helicobacter pilori	30
Endoscopia di controllo	32
<hr/>	
Bibliografia	33
<hr/>	
Allegati	39
Alleg. 1 Clinical prediction rules pre-endoscopiche	39
Alleg. 2 Revisioni Sistematiche sull'uso dei Farmaci antiH2	42
Alleg. 3 Revisioni Sistematiche sull'uso dei PPI	43
<hr/>	

Introduzione

Razionale

L'emorragia digestiva alta costituisce la più frequente emergenza gastroenterologica. Ha un'incidenza compresa tra i 50 e 150 casi per 100.000 all'anno. L'ulcera peptica rappresenta il 50-70% dei casi di emorragia digestiva alta non da varici esofagee (Tab 1).

Tabella 1. Cause di emorragia digestiva alta (British 2002)

Diagnosi	%
Ulcera peptica	35-50
Erosione Gastroduodenale	8-15
Esofagite	5-15
Varici	5-10
Mallory-Weiss	15
Neoplasie	1
Malformazioni vascolari	5
Rare	5

La mortalità, nonostante i miglioramenti nella terapia farmacologica ed endoscopica, non si è modificata negli ultimi anni ed è compresa tra il 6 e 8% (Blatchford 1997; Barkun 2004). Le cause di questo fenomeno sono verosimilmente correlabili 1) alla maggiore età della popolazione 2) alla coesistenza di comorbidità 3) al maggior uso di FANS e, probabilmente, 4) al sottoutilizzo delle tecniche emostatiche endoscopiche (Barkun 2003). L'analisi dei pazienti dimessi tra il 2000 ed il 2006 (1° semestre) dal nostro ospedale con diagnosi di emorragia digestiva alta (selezionate le SDO con DRG 174 e 175, non considerando gli ICD9 4560, 562, 569, 5781) conferma sostanzialmente questi dati: 1) 1221 pazienti sono stati dimessi con diagnosi di emorragia digestiva alta come 1° diagnosi (verosimilmente il motivo di ricovero) nel periodo 2000-2006 2) 739 pazienti sono stati dimessi con diagnosi di emorragia digestiva alta come 2° diagnosi (verosimilmente una complicanza del ricovero) nel periodo 2000-2006 3) la mortalità nei pazienti dimessi con diagnosi di emorragia digestiva alta come 1° diagnosi è intorno al 4% mentre per quelli in cui è codificata come 2° diagnosi è del 12% circa 4) la degenza media dei malati con emorragia digestiva alta è intorno agli 11 giorni per i pazienti in cui costituisce la 1° diagnosi e intorno ai 16 giorni per quelli in cui costituisce la 2° diagnosi.

I tre servizi di endoscopia presenti nel nostro ospedale hanno eseguito nel 2006 un totale di 603 endoscopie in urgenza, sia per pazienti ricoverati che per pazienti in PS.

Poiché la maggior parte delle emorragie digestive alte sono provocate da ulcere peptiche, il gruppo di lavoro ha deciso di limitare la Linea Guida alla gestione di questi pazienti. Questa decisione è stata rafforzata dalla recente pubblicazione di una Linea Guida di buona qualità (Barkun 2003).

Obiettivi

Attraverso questa linea guida, che incorpora le migliori evidenze scientifiche sulla valutazione del paziente con sanguinamento gastrointestinale alto non da varici, si intende:

- migliorare l'appropriatezza della gestione dei pazienti con sanguinamento gastrointestinale alto non da varici

Obiettivi specifici clinici

- Miglioramento dell'appropriatezza:
 - della scelta e dell'utilizzo dei farmaci, e degli emoderivati
 - delle richieste di endoscopia
 - dei ricoveri e delle dimissioni dei pazienti con SGIA dal PS
 - della diagnosi di infezione da *Helicobacter pylori*
- Riduzione della variabilità della gestione dei pazienti con SGIA
- Stratificazione del rischio (complicanze, morte) dei pazienti con SGIA

Obiettivi specifici organizzativi

- Coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti con SGIA
- Ottimizzare l'utilizzo dell'endoscopia in urgenza

Pazienti a cui è indirizzata la LG

Pazienti che si presentano con sanguinamento gastrointestinale alto non provocato da varici al PS.
Sanguinamento gastrointestinale alto non provocato da varici che avviene durante la degenza

Personale sanitario interessato

Tutti i medici ed infermieri dell'ASO S. Giovanni Battista di Torino coinvolti nella gestione di pazienti con sanguinamento gastrointestinale alto non da varici.

Metodi

La metodologia impiegata ha seguito le indicazioni del "Manuale Metodologico per l'Elaborazione di Linee Guida Aziendali – Giugno 2003, prodotto dal Gruppo EBM di questa azienda (www.molinette.piemonte.it/lineeguida o <http://www.cpo.it/lineeguida.htm>). In particolare, gli elementi principali sono stati:

- Discussione e approvazione del progetto da parte della Direzione Sanitaria (inizio 2005)
- Costituzione di un gruppo di lavoro multiprofessionale e multidisciplinare
- Ricerca e valutazione di linee guida sull'argomento e adattamento locale di una Linea Guida aggiornata e di buona qualità. Particolare cura è stata posta nel ricercare le LG e nel valutare quelle trovate mediante la griglia AGREE

Documento su cui è basata questa Linea Guida:

- Barkun A et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57 (<http://www.annals.org/cgi/reprint/139/10/843.pdf>)

Altre Linee Guida consultate:

- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51 (Suppl IV):iv1-iv6 http://gut.bmjournals.com/cgi/reprint/51/suppl_4/iv1.
- Adler DG et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004 Oct;60(4):497-504.

È stata inoltre eseguita una ricerca bibliografica su PubMed per coprire il periodo che va dalla data di pubblicazione della LG sino a novembre 2005.

Striscia di ricerca: (("Gastrointestinal Hemorrhage"[MeSH] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[MeSH] OR ("Hemorrhage" [MeSH] AND ("Upper Gastrointestinal Tract" [MeSH] OR "Peptic Ulcer" [MeSH]))) NOT (variceal[ti] OR portal[ti] OR varices[ti] OR cirrhosis[ti] OR transjugular[ti] OR "lower intestinal"[ti] OR "lower gastrointestinal"[ti])) Questa striscia è stata combinata con i filtri forniti in PubMed Clinical Queries

Classificazione della letteratura.

- Grado delle Raccomandazioni. È stato seguito lo schema proposto dal PNLG (<http://www.pnlg.it/doc/manuale.htm>) utilizzando un sistema semplificato di valutazione della qualità della letteratura (Guyatt 2006). Questo schema è stato utilizzato anche per le raccomandazioni originali prodotte dal gruppo di lavoro; tali raccomandazioni sono state evidenziate con la sigla "GdL".
- I componenti del gruppo hanno espresso il loro grado di accordo sul contenuto delle raccomandazioni, sul suo grading e sulle note di buona pratica clinica. Il grado di accordo è espresso nel testo.

Livello di prova		
Qualità della letteratura	Disegno	
Alta	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni Sistematiche di RCT • RCT 	È improbabile che ulteriori studi cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto
Moderata	<ul style="list-style-type: none"> • RCT con limiti importanti • Studi osservazionali di forza eccezionalmente elevata 	È probabile che ulteriori studi cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano cambiare la stima dell'effetto
Bassa	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni Sistematiche di Studi osservazionali • Studi osservazionali 	È molto probabile che ulteriori studi cambino la nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano cambiare la stima dell'effetto
Molto Bassa	<ul style="list-style-type: none"> • Serie di casi • Parere di esperti 	Qualsiasi stima dell'effetto è molto insicura

Forza delle raccomandazioni	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di qualità alta.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.
BPC	Note di buona pratica clinica Sono aspetti per i quali non esistono studi ma che sono ritenuti importanti ai fini pratici ; non sono classificate negli schemi usati per graduare le raccomandazioni.

Fattori che possono modificare il livello di prova

(Bassa -> Molto Bassa, Bassa -> Moderata, Alta -> Moderata)

Più bassa se:	Più elevata se:
Qualità dello Studio	Forte associazione
Scarsa Coerenza tra gli studi	Evidenza di un gradiente "dose-risposta"
Applicabilità	I bias tendono a ridurre l'effetto dello studio
Dati sparsi o Imprecisi	

Fattori considerati nel determinare il Grado della Raccomandazione

Fattori	Esempi
Qualità metodologica delle evidenze che supportano la stima dei probabili benefici, rischi, costi	Numerosi RCT hanno evidenziato il beneficio della terapia con PPI – solo serie di casi hanno esaminato l'utilità della terapia angiografica
Importanza dell'esito che il trattamento previene	Riduzione mortalità rispetto a riduzione di un marker surrogato di mortalità
Dimensioni dell'effetto del trattamento	L'uso dei farmaci anti-H2 determinano un effetto minore sui risanguinamenti rispetto ai PPI
Precisione della stima del trattamento	Intervalli di confidenza della stima
Rischio associato alla terapia	Nei pazienti con SGIA il rischio di posizionamento del SNG è basso a fronte dei possibili benefici
Rischio dell'evento in considerazione	I pz con lesioni Forrest Ia, Ib, IIa hanno un rischio di eventi maggiori più elevato rispetto a quelli con lesioni Forrest IIb, IIc, III
Costi	
Valori vari	Le persone anziane possono dare un valore diverso al prolungamento della vita rispetto ai giovani.
Rapporto rischio-beneficio	I benefici che si possono ottenere dall'implementazione della raccomandazione valgono i costi?

Risultati attesi

- Miglioramento dell'appropriatezza:
 - dell'utilizzo dei farmaci (PPI, octreotide, somatostatina), e degli emoderivati
 - dei ricoveri e delle dimissioni dei pazienti con SGIA dal PS
 - delle richieste di endoscopia
 - della diagnosi di infezione da Helicobacter pilori
- Riduzione della variabilità della gestione dei pazienti con SGIA

Monitoraggio

L'impatto della LG sarà valutato attraverso diversi indicatori, in parte ricostruibili da dati correnti, in parte basati sull'esame di un campione di cartelle cliniche di pazienti trattati in PS per SGIA e di pazienti dimessi dai reparti dell'ospedale con tale diagnosi, con confronti "prima/dopo" l'introduzione delle LG.

Principali **indicatori di processo** ricavabili da dati correnti:

- % di pazienti che eseguono la EGDS entro le 24 ore

Principali **indicatori di esito** ricavabili da dati correnti:

- Mortalità
- Durata della degenza nei pazienti ricoverati con SGIA

Gli **indicatori di appropriatezza** ricavabili dall'esame di un campione di cartelle cliniche si basano sulle informazioni che saranno raccolte mediante una scheda appropriata.

In particolare saranno valutati:

- La corretta valutazione del rischio del paziente
- L'appropriatezza della dimissione dal PS e della sede di ricovero
- L'appropriatezza dell'uso dei farmaci
- Appropriatezza della diagnostica per *Helicobacter pylori*

La valutazione dell'**impatto economico** della LG si baserà sull'insieme dei dati disponibili.

Implementazione

Per facilitare la diffusione, la conoscenza e la corretta applicazione di questa LG sono state previste:

- Presentazione in Aula Magna
- Diffusione del documento a tutte le strutture dell'azienda
- Preparazione di una copia tascabile da distribuire a tutti i medici coinvolti
- Riunioni nei singoli reparti
- Progetto di "audit and feedback" (utilizzando i dati raccolti durante il monitoraggio)

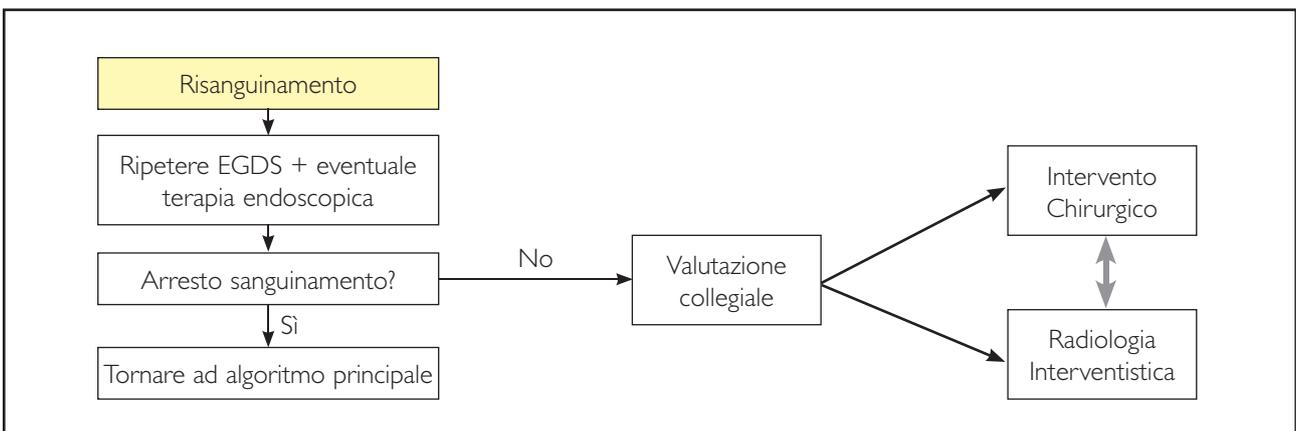
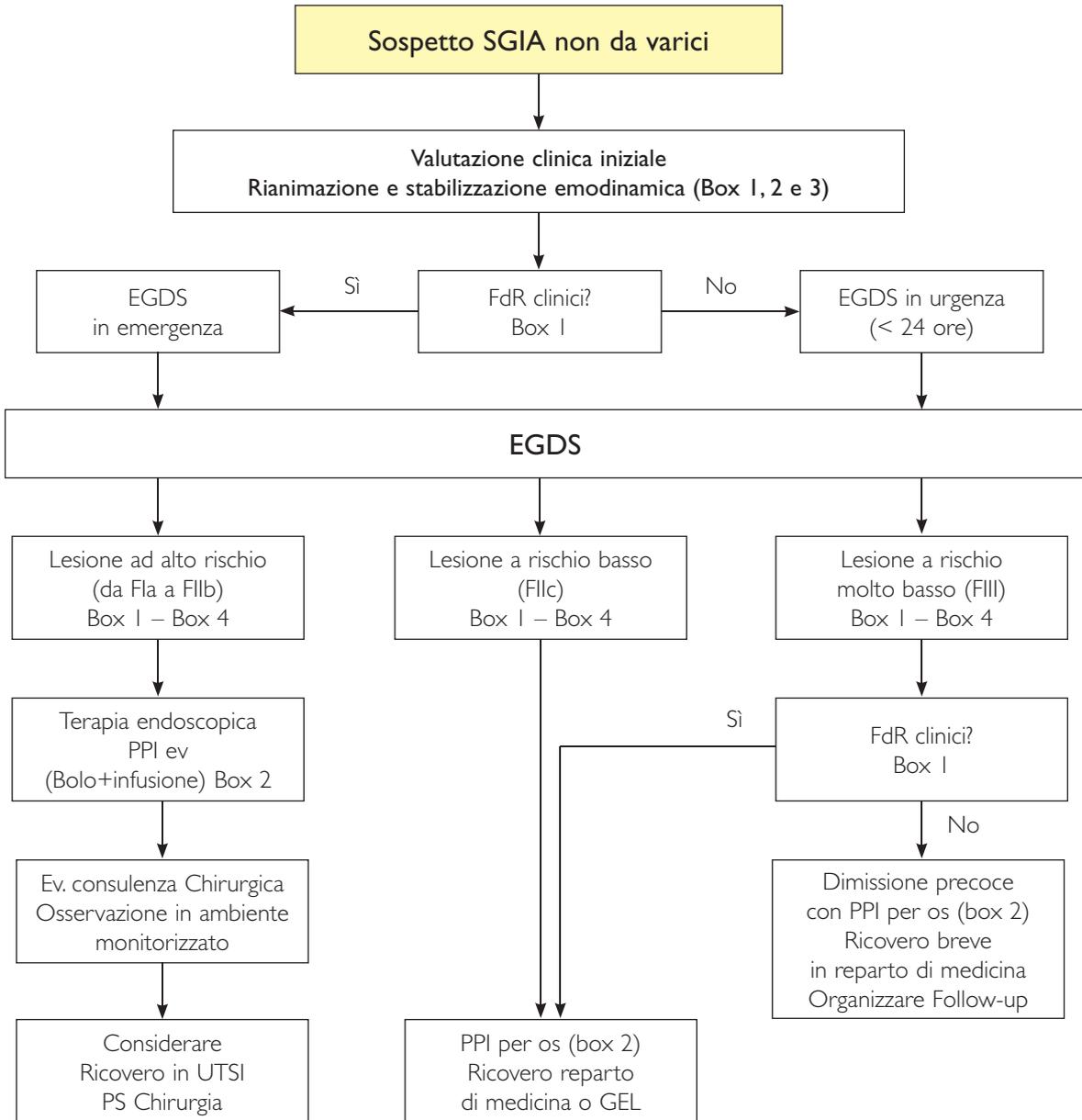
Aggiornamento del documento

Una valutazione formale della necessità di aggiornamento è prevista per settembre 2009: tale data verrà riconsiderata nel caso venissero pubblicati studi che modifichino in modo sostanziale le raccomandazioni di questa Linea Guida.

Finanziamenti

Nessuno

Algoritmo Generale



ALGORITMO GENERALE

Box 1 – Fattori di rischio per Risanguinamento e Mortalità	
Clinici	
Anamnesi	Età >70 anni Comorbidità: Insuff. renale, Insuff. epatica, neoplasia metastatica, CHF, CAD o qualsiasi comorbidità maggiore
Parametri vitali	Instabilità emodinamica*: PASist < 100 mm Hg, polso >100 bpm; Confusione*.
Sanguinamento	Sangue rosso vivo nell'aspirato* Sangue rosso all'esplorazione rettale* Sanguinamento in pz ricoverato per altri motivi* Sanguinamento persistente o risanguinamento*
Strumentali	
Laboratorio	Aumento urea Aumento creatinina Emoglobina <10 g% Coagulopatia (PLTs<50.000, INR >1,5) *
Endoscopia	Neoplasia del tratto digerente alto Sanguinamento a getto*, Sanguinamento a nappo*, Vaso visibile (non sanguinante)*, coagulo adeso (Forrest Ia, Ib, IIa, IIb)

* Se presenti, considerare l'esecuzione della EGDS in emergenza e/o ricovero in UTISI

Box 2 - Farmaci	
Farmaco	Dose
Soluzione fisiologica	1000-2000 ml ev
Sangue, Plasma e Fattori coagulativi	
Sangue 0 negativo	Sanguinamento massivo con shock
Emazie concentrate	Hb <7 g%, Hb 8-9 g% se comorbidità o anziani
Plasma fresco	10-20 ml/kg
Fattore VIIa ricombinante	15-90 mcg/Kg
Complesso Protrombinico	25-50 U/kg
Pool di PLTs	1-2 pool (se 70 kg, 1 pool aumenta la conta di PLTs di 20-25.000/mcl)
PPI dosi standard	
Pantoprazolo (fl o co)	1 fl in SF 100 cc ev/die o 1 o 2 co al giorno
Omeprazolo (fl o co)	al giorno
PPI alte dosi	
Pantoprazolo fl 40 mg Omeprazolo fl 40 mg	Bolo (80 mg): 2 fl in SF 100 cc seguiti da: Infusione (8 mg/ora): Poiché una volta ricostituita in SF deve essere utilizzata entro le 12 ore l'infusione dovrà essere suddivisa: 2 fl in SF 250 ml a 25 ml/ora per 72 ore
Somatostatina, Octreotide	
Somatostatina fl 3 mg	Bolo 250 mcg ev in 3 min: portare 1 fl a 10 ml con SF e infondere 1 ml Infusione (250 mcg/ora): 1 fl in SF 500 ml a 42 ml/ora
Octreotide fl 0,1 mg	Bolo : 50 mcg ev lentamente: portare 1 fl a 10 ml con SF e infondere 5 ml Infusione (25-50 mcg/ora): 5 fl in SF 500 ml a 25-50 ml/ora

Box 3 - Manovre da eseguire di routine
Parametri vitali (PAO e Fc in clino-ortostat. o seduto, Freq. Resp., Sat O ₂ , stato di coscienza)
Accesso venoso
Ematochimici (Na ⁺ , K ⁺ , Urea, Creatinina, Emocromo, AST, ALT, Bilirubina tot, Amilasi, INR, aPTT, Fibrinogeno)
Prove crociate
ECG
SNG e ER
Rx torace e Rx addome
Contattare Endoscopista
Nei Pazienti Instabili*
Monitorizzazione (SatO ₂ , Monitor ECG, PAO, diuresi)
Catetere vescicole
Accesso venoso bilaterale con ago di grosse dimensioni - eventuale CVC
Infusione rapida di soluzione fisiologica, Trasfusione di Sangue O negativo
Allertare Banca del Sangue, Chirurgo, eventualmente il Rianimatore

* le procedure che si eseguono nei pazienti stabili devono essere eseguite anche nei pazienti instabili

Box 4 - Classificazione di Forrest		
	Caratteristiche dell'ulcera	Rischio di risanguinamento
Sanguinamento attivo		
Ia	Sanguinamento a getto	55%
Ib	Sanguinamento a nappo	55%
Segni di recente sanguinamento		
IIa	Vaso visibile (non sang.)	43%
IIb	Coagulo adeso	22%
IIc	Area pigmentata piana	10%
Nessun segno di sanguinamento		
III	Base pulita	5%

Raccomandazioni

Valutazione clinica iniziale e rianimazione

Raccomandazione I	Grado
<p>Nei pazienti con SGIA, la valutazione clinica immediata ed una rianimazione adeguata sono critiche per una gestione appropriata (Barkun 2003) LdP = basso - basata su parere di esperti e uno studio osservazionale</p>	<p>A 100% gruppo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • La correzione dell'ipovolemia è l'obiettivo prioritario della rianimazione iniziale; per la rianimazione iniziale si consiglia l'utilizzo dei cristalloidi la trasfusione di emazie concentrate deve essere considerata nei seguenti casi: <ul style="list-style-type: none"> - sanguinamento massivo con shock (considerare l'uso di emazie 0 negativo) - persistenza di segni/sintomi di cattiva tolleranza dopo la correzione dell'ipovolemia (vedi Tabella 2). - valori di Hb < 7 g/dl o, nei pazienti anziani o con patologie cardiorespiratorie, valori di Hb < 8-9 g/dl; per valori compresi tra 7 e 10 g/dl la decisione è clinica e deve essere valutata caso per caso. Non si deve trasfondere con valori di Hb > 10 g/dl. • I segni/sintomi di cattiva tolleranza all'anemia devono essere ricercati periodicamente e dovrebbero essere riportati sulla cartella • Nei pazienti con conta piastrinica < 50.000 e sanguinamento in atto si consiglia la trasfusione di PLTs con controllo della conta al termine • Nei pazienti in TAO con INR superiore al normale e sanguinamento in atto si consiglia l'uso di vitamina K associato a Fattore VIIa ricombinante o concentrato di Complesso Protrombinico o plasma fresco • Nei pazienti con deficit multipli della coagulazione (es insufficienza epatica) con INR > 1,8 o fibrinogeno < 100 mg/dl e sanguinamento in atto si consiglia l'uso di plasma fresco • Si deve considerare l'allertamento dell'anestesista e l'eventuale intubazione oro-tracheale nei pazienti che sono a rischio di aspirazione perché non in grado di proteggere le vie aeree (sanguinamento massivo e continuo, alterazione dello stato di coscienza) 	<p>BPC</p>

Tabella 1. Manovre da eseguire di routine

Pazienti Stabili	Pazienti Instabili*
Parametri vitali (PAO e FC in clino-, ortostatismo o da seduto, Frequenza Respiratoria, Saturazione di O ₂ , Livello di coscienza)	Monitorizzazione (SatO ₂ , Monitor ECG, PAO, diuresi)
Accesso venoso	Catetere vescicale
Ematochimici (Na ⁺ , K ⁺ , Urea, Creatinina, Emocromo, AST, ALT, Bilirubina tot, Amilasi, INR, aPTT, Fibrinogeno)	Accesso venoso bilaterale con ago di grosse dimensioni – eventuale CVC
Prove crociate	Infusione rapida di soluzione fisiologica
Trasfusione Sangue O negativo	
ECG	Allertare Banca del Sangue
SNG e ER	Allertare Chirurgo
Rx torace	
Rx addome (vomito incoercibile, dolore addominale, segni addominali)	Eventualmente allertare il rianimatore
Contattare endoscopista	

*le procedure che si eseguono nei pazienti stabili devono essere eseguite anche nei pazienti instabili

Tabella 2. Shock ipovolemico: sintomi, segni e terapia (British 2002)

Perdita di sangue	<15	15-30	30-40	>40
Percentuale	<15	15-30	30-40	>40
Volume (ml)	750	750 - 1500	1500 – 2000	>2000
Pressione arteriosa	Normale	normale	Ridotta	ridotta
Frequenza cardiaca	<100	100 - 120	>120	>140
Ampiezza del polso radiale	Normale o aumentata	ridotta	Ridotta	ridotta
Frequenza respiratoria	14-20	20-30	30-40	>35
Diuresi oraria	>30	20 - 30	10 – 20	0 – 20
Sensorio	Lievemente ansioso	Moderatamente ansioso	Ansioso e confuso	Confuso e letargico
Terapia	Cristalloidi	Cristalloidi	Cristalloidi e sangue	Cristalloidi e sangue

I pazienti con un sanguinamento acuto dovrebbero essere valutati immediatamente alla presentazione. La stabilizzazione emodinamica e la protezione delle vie aeree, quando necessarie, dovrebbero precedere qualsiasi manovra diagnostica o terapeutica (Barkun 2003). Baradarian e coll hanno dimostrato che una rianimazione precoce ed intensiva riduce la mortalità nei pazienti con SGIA (Baradarian 2004). Una trattazione approfondita della rianimazione iniziale è fuori dallo scopo di questo documento, vengono tuttavia riportati alcuni punti che il gruppo ritiene rilevanti:

Che fluidi utilizzare? La correzione dell'ipovolemia è un obiettivo prioritario; per il ripristino iniziale del volume circolante l'uso dei cristalloidi (soluzione fisiologica) si è dimostrato sicuro ed efficace quanto i colloidali (Finfer 2004, Wilkes 2001). Nella maggior parte dei pazienti 1-2 litri di soluzione fisiologica sono in genere sufficienti per correggere le perdite, ma nei casi di sanguinamento massivo con shock può essere necessario l'uso del sangue (anche O negativo) associato ai cristalloidi (tabella 2).

Che soglia di Hb utilizzare per decidere di trasfondere il paziente? La trasfusione di emazie deve essere considerata in tutti i pazienti con shock emorragico e in quelli in cui persistono segni di cattiva tolleranza all'anemizzazione nonostante la correzione dell'ipovolemia (Tabella 2). La trasfusione di emazie è raccomandata, inoltre, nei pazienti con livelli di Hb < 7 g/dl e, in quelli che possono tollerare poco l'anemia (anziani, pazienti con malattie cardio-polmonari), con livelli di Hb < 8-9 g/dl. Non è raccomandata la trasfusione con valori di Hb > 10 g/dl. La decisione di trasfondere per valori di Hb tra 7 e 10 g/dl non è chiaramente definita e deve essere basata sulla clinica: la persistenza di segni (tachicardia, ischemia ECG, tachipnea, ipotensione, ecc) e sintomi (angina, dispnea, ansia, ecc) di cattiva tolleranza sono un'indicazione alla trasfusione (ANAES 1997, Murphy 2001).

Come correggere la coagulopatia? Vedi LG plasma e LG PLTs, ASO Molinette (www.molinette.piemonte.it/linee_guida o www.cpo.it/lineeguida.htm)

Posizionamento del sondino naso-gastrico

Raccomandazione 2	Grado
<p>Nei pazienti con sospetta SGIA si consiglia il posizionamento di un SNG poiché i risultati possono avere un significato prognostico e il lavaggio gastrico può migliorare la qualità dell'endoscopia. (GdL)</p> <p>LdP = basso - studi osservazionali con buona consistenza risultati, non è dimostrato che il suo uso determini variazioni di esito</p>	<p>B 70% gruppo</p>
<p>La presenza di sangue rosso vivo nell'aspirato aumenta la probabilità di una lesione ad alto rischio, ma l'assenza di sangue non esclude un sanguinamento gastrointestinale alto né la possibilità di avere lesioni ad alto rischio.</p>	<p>BPC</p>

La presenza di sangue rosso vivo dal SNG predice un esito sfavorevole e la necessità di eseguire l'endoscopia precocemente (Barkun 2003, Adamopoulos 2003); un aspirato ematico, in assenza di ematemesi, aumenta significativamente la probabilità di emorragia digestiva alta e aumenta significativamente la probabilità di avere una lesione ad alto rischio (Aljebreen 2004, Witting 2004). Tuttavia, l'assenza di sangue rosso vivo non esclude la presenza di un sanguinamento gastrointestinale alto né di lesioni ad alto rischio. Infine il posizionamento del SNG permette di ripulire lo stomaco da sangue e coaguli permettendo una migliore visualizzazione durante l'endoscopia (Lee 2004). Le complicanze legate al posizionamento del SNG sono rare: una recente revisione sistematica sul posizionamento profilattico del SNG nel periodo post-operatorio (Nelson 2005) non ha evidenziato complicanze. In assenza di studi randomizzati che ne valutino l'utilità clinica, l'utilizzo del SNG nel contesto del SGIA rimane controverso (Leung 2004); le LG canadesi ritengono ridondante l'uso del SNG, sconsigliandone l'uso routinario. Il gruppo di lavoro, in considerazione del basso rischio connesso al posizionamento del SNG, delle informazioni prognostiche e della possibilità di visualizzare meglio lo stomaco, ne raccomandano l'utilizzo.

Endoscopia

Quando eseguire l'endoscopia

Raccomandazione 3	Grado
<p>Nei pazienti con SGIA si raccomanda di eseguire l'EGDS entro le 24 ore dalla presentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • permette una migliore stratificazione del rischio e permette la dimissione precoce dei pazienti a basso rischio • migliora l'esito dei pazienti ad alto rischio • riduce l'uso di risorse (lunghezza degenza, trasfusioni) dei pazienti classificati a basso o alto rischio. <p>(Barkun 2003)</p> <p>LdP = alta e basso - RCT e studi osservazionali, generale consistenza dei risultati tra gli studi; dati meno chiari sul miglioramento degli esiti nei pazienti ad alto rischio</p>	<p>A 100% gruppo</p>
Raccomandazione 4	Grado
<p>La stratificazione clinica (non endoscopica) dei pazienti con SGIA in categorie a basso ed alto rischio di risanguinamento e mortalità può essere di aiuto nella gestione clinica.</p> <p>(Barkun 2003)</p> <p>LdP = basso - studi osservazionali - nessuna delle scale prognostiche è stata validata in modo adeguato, non è dimostrato che la stratificazione clinica determini una variazione di esiti o di gestione</p>	<p>B 100% gruppo</p>
<p>I pazienti che alla presentazione sono emodinamicamente instabili o hanno sangue rosso vivo dal SNG o altri segni o sintomi di elevato rischio di risanguinamento (tabella 3) devono eseguire l'endoscopia in emergenza.</p>	<p>BPC</p>

L'esecuzione precoce dell'endoscopia conferisce una serie di vantaggi teorici quali la possibilità di fare una diagnosi, di praticare una terapia endoscopica e di fornire dati utili per la prognosi. Molti studi, sia RCT che osservazionali, hanno evidenziato benefici quando si esegue precocemente l'EGDS, sia per i pazienti (migliora esito in pazienti ad alto rischio e permette dimissione dei pazienti a basso rischio) che per l'organizzazione (riduce lo spreco di risorse nei pazienti ad alto e basso rischio) (Barkun 2003). L'endoscopia precoce è efficace se il risultato modifica l'atteggiamento dei medici riguardo la decisione di ricoverare il paziente (Bjorkman 2004). Il panel che ha stilato le LG canadesi raccomanda l'esecuzione dell'endoscopia entro le prime 24 ore.

La decisione di eseguire l'endoscopia in emergenza o in elezione (comunque entro le 24 ore) può avere implicazioni sia per il paziente che per l'organizzazione (ad esempio nelle ore notturne in cui l'endoscopista è reperibile ma non è in sede e/o in Pronto Soccorso); in alcuni casi, come nei sanguinamenti maggiori con alterazioni emodinamiche, la decisione è relativamente semplice, in altre situazioni la decisione può essere più complessa. L'utilizzo di score prognostici potrebbe facilitare il compito del medico che deve prendere questa decisione, purtroppo gli score pre-endoscopici finora pubblicati non sono stati validati in modo congruo (Blatchford 2000, Cameron 2002, Adamopoulos 2003) (Allegato I) e anche le linee guida considerate non concordano sul loro utilizzo. Il gruppo, sentito il parere dei revisori esterni, consiglia l'esecuzione dell'endoscopia in emergenza nei pazienti che presentano uno o più fattori di rischio per risanguinamento o mortalità. Utilizzando i dati forniti dagli studi pubblicati negli ultimi 10 anni (Barkun 2003) e gli items considerati dai diversi score pre-endoscopici, è stata costruita una tabella (tabella 3) che riassume i fattori di rischio per risanguinamento e mortalità (età, comorbidità, stabilità emodinamica, livelli di Hb, tipo di sanguinamento).

Tabella 3. Fattori di rischio per Risanguinamento e Mortalità

Clinici	
Anamnesi	Età >70 anni Comorbidità: Insuff. renale, Insuff. epatica, neoplasia metastatica, CHF, CAD ischemica o qualsiasi comorbidità maggiore
Parametri vitali	Instabilità emodinamica*: PAsist < 100 mm Hg, polso >100 bpm Confusione *
Sanguinamento	Sangue rosso vivo nell'aspirato* Sangue rosso all'esplorazione rettale* Sanguinamento in pz ricoverato per altri motivi* Sanguinamento persistente o risanguinamento *
Strumentali	
Laboratorio	Aumento urea Aumento creatinina Emoglobina <10 g% Coagulopatia (PLTs<50.000, INR >1,5)*
Endoscopia	Neoplasia del tratto digerente alto Sanguinamento a getto*, Sanguinamento a nappo*, Vaso visibile (non sanguinante)*, coagulo adeso (Forrest Ia, Ib, IIa, IIb)

* Se presenti, considerare l'esecuzione della EGDS in emergenza e/o ricovero in UTSI

Stratificazione post-endoscopica

Raccomandazione 5	Grado
<p>La stratificazione precoce dei pazienti con SGIA in categorie a basso ed alto rischio di risanguinamento e mortalità, basata su criteri clinici ed endoscopici, può essere di aiuto nella gestione clinica. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = basso - studi osservazionali; lo score di Rockall è stata validato in modo adeguato; generale consistenza dei risultati tra gli studi per quanto riguarda i pazienti a basso rischio</p>	<p>A 80% gruppo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Tutti i pazienti instabili dal punto di vista emodinamico o con comorbidità rese instabili dal sanguinamento (angina da discrepanza, peggioramento insufficienza respiratoria, ecc), devono essere ricoverati in UTSI indipendentemente dal rischio di risanguinamento • I pazienti con lesioni a rischio più elevato di risanguinamento (Forrest Ia – IIb) devono essere ricoverati in UTSI (medica o gastroenterologica) o PS chirurgia • I pazienti con lesioni a rischio basso (Forrest IIc) devono essere ricoverati in corsia di medicina o GEL • I pazienti con lesioni a rischio molto basso di risanguinamento (Forrest III) con FdR (comorbidità, problemi sociali, ecc) (tabella 3) devono essere ricoverati in corsia di medicina • I pazienti con lesioni a rischio molto basso di risanguinamento (Forrest III) senza altri FdR (tabella 3) possono essere dimessi precocemente dal PS o dopo ricovero breve in corsia di medicina. <i>La decisione deve comunque tener conto di altri fattori quali l'auto-sufficienza, la corretta comprensione, la presenza di un supporto familiare adeguato, ecc</i> 	<p>BPC</p>

Il rischio di risanguinamento o di sanguinamento continuo è fortemente associato alle caratteristiche dell'ulcera visualizzate durante l'endoscopia: 5% nei pazienti con base dell'ulcera pulita, il 10% se presente una "flat spot", 22% se presente un coagulo aderente, 43% in quelli con un vaso non sanguinante e visibile e 55% nei pazienti con sanguinamento attivo (Laine 1994) (tabella 4). Studi più recenti hanno evidenziato dati analoghi (Barkun 2003).

Sono state pubblicate diverse scale prognostiche che, utilizzando sia dati clinici che endoscopici, sono in grado di predire il risanguinamento, la mortalità e l'utilizzo di risorse (Saeed 1993, Rockall 1996b, Hay 1996); di queste quella messa a punto da Rockall e coll è stata più estensivamente studiata ed è stata validata in modo adeguato (Rockall 1996a, Vreeburg 1999, Sanders 2002, Capellini 2004). Quello che emerge dalla valutazione dei 4 studi è la consistenza nel predire la mortalità e, nelle 3 classi a più basso rischio, la probabilità di risanguinamento (de Franchis 2004). I pazienti con il rischio più basso di risanguinamento possono essere gestiti ambulatorialmente, tale strategia è sicura per il paziente (Lee 1999, Dulai 2002, Cipolletta 2002). L'uso degli score prognostici, a causa della rigidità propria dello strumento, può creare dei problemi al momento di prendere le decisioni nei singoli pazienti; per questo motivo, sentito il parere dei revisori esterni, il gruppo ha deciso di consigliare l'uso di una tabella per facilitare l'identificazione dei fattori di rischio per sanguinamento e mortalità e supportare il clinico nella valutazione del rischio del paziente (risanguinamento, mortalità) (Tabella 3). Lo score di Rockall viene comunque riportato (Tabella 3bis).

Tabella 3 bis. Score di Rockall (Rockall 1996^a)

	Parametri	Punteggio
A. Età (aa)	>80	2
	60-79	1
	<60	0
B. Shock	Ipotensione: PAsist < 100 mm Hg	2
	Tachicardia: PAsist > 100 mm Hg and polso>100/min	1
	No shock: PAsist > 100 mm Hg and polso<100/min	0
C. Comorbidità	Insufficienza renale, Insufficienza epatica, neoplasia metastatica	3
	Scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica o qualsiasi comorbidità maggiore	2
	No comorbidità maggiori	0
D. Diagnosi endoscopica	Neoplasia del tratto digerente alto	2
	Tutte le altre diagnosi	1
	No lesioni, No SRE, MW	0
E. SRE maggiori	Sangue nel tratto digestivo superiore, coagulo adeso, vaso visibile e vaso che sanguina	2
	Nessuna o solo area pigmentata	0

Score pre-endoscopico: A + B + C. Score totale: A + B + C + D + E

Punteggio minimo: 0 Punteggio massimo: 11

Categoria di rischio: alta (>5) intermedia (3-4), bassa (0-2).

PAsist: pressione arteriosa sistolica; SRE: segni di recente emorragia; MW: Mallory-Weiss

Tabella 4. Classificazione di Forrest

Classificazione	Caratteristiche dell'ulcera	Rischio di risanguinamento intervento chirurgico in assenza di terapia endoscopica (Laine 1994)
Sanguinamento attivo		
Forrest Ia	Sanguinamento a getto	55% / 35%
Forrest Ib	Sanguinamento a nappo	55% / 35%
Segni di recente sanguinamento		
Forrest IIa	Vaso visibile (non sanguinante)	43% / 34%
Forrest IIb	Coagulo adeso	22% / 10%
Forrest IIc	Area pigmentata piana	10% / 6%
Nessun segno di sanguinamento		
Forrest III	Base pulita	5 / 0,5%

Terapia endoscopica

Raccomandazione 6	Grado
<p>Il riscontro endoscopico di una lesione a basso rischio (una pigmentazione puntiforme non protrudente in una nicchia ulcerosa oppure un'ulcera a base pulita: Forrest IIc o III) non costituisce indicazione per un'emostasi endoscopica. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = basso - studi osservazionali, parere di esperti; buona concordanza tra le 3 LG</p>	<p>E 100% gruppo</p>
Raccomandazione 7	Grado
<p>Il riscontro di un coagulo in una nicchia ulcerosa (Forrest IIb) giustifica un lavaggio mirato nel tentativo di dislocarlo, eseguendo un trattamento appropriato della lesione sottostante. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = intermedio - piccoli RCT, eterogenei, 1 Revisione Sistemica con risultati dubbi</p>	<p>B 100% gruppo</p>
Raccomandazione 8	Grado
<p>Il riscontro endoscopico di una lesione ad alto rischio (sanguinamento attivo o vaso visibile in una nicchia ulcerosa: Forrest Ia/b, Forrest IIa) è un'indicazione per un'immediata terapia endoscopica emostatica. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = alto - numerosi RCT di buona qualità, 2 revisioni sistematiche</p>	<p>A 100% gruppo</p>

Sulla base del ridotto rischio di risanguinamento delle lesioni a basso rischio, le tre linee guida consultate non raccomandano la terapia endoscopica delle ulcere con base integra e degli spot pigmentati non protrudenti in una nicchia ulcerosa (Adler 2004, Barkun 2003, British 2002) (Tabella 4 - classificazione di Forrest).

Due metanalisi hanno valutato l'efficacia della terapia endoscopica rispetto alla terapia farmacologica o il placebo (Cook 1992, Sacks 1990); una revisione sistematica, includente 56 studi, è stata preparata dagli autori della Consensus (Barkun 2003) ma non è stata pubblicata. Questi studi, che hanno esaminato principalmente pazienti con lesioni ad alto rischio, hanno dimostrato che l'utilizzo della terapia endoscopica determina una riduzione statisticamente significativa di ulteriori sanguinamenti, degli interventi chirurgici, e della mortalità.

La gestione ottimale dei coaguli adesi è stata a lungo controversa, poiché questo reperto potrebbe nascondere una lesione sottostante ad alto o basso rischio di risanguinamento. Il rischio di risanguinamento per i coaguli che rimangono adesi dopo il lavaggio varia dall'8% al 29% (Barkun 2003). Due linee guida raccomandano genericamente il trattamento endoscopico per i coaguli adesi (British 2002, Adler 2004), le linee guida canadesi (Barkun 2003) raccomandano, più specificatamente, la rimozione del coagulo e la terapia della lesione sottostante (Barkun 2003). Una recente metanalisi confermerebbe questa pratica: la rimozione del coagulo con varie metodiche (ansa, pinza da biopsia, ecc) determina una riduzione significativa dei risanguinamenti (RR 0.35, IC95% 0.14-0.83) ma non degli altri esiti (Kahi 2005). Sebbene i risultati della metanalisi debbano essere valutati con cautela per il piccolo numero di pazienti (6 studi, 240 pazienti), per l'eterogeneità degli studi e per una possibile sovrastima dell'effetto del risultato della terapia endoscopica (Laine 2005), il vantaggio che ne deriva in termini di ridotto rischio di risanguinamento va attentamente considerato. Cautela particolare va posta, anche se mancano studi, nella rimozione di coaguli adesi ad ulcere localizzate a livello della parete posteriore del bulbo e sulla porzione prossimale della piccola curva gastrica perché il vaso sottostante può essere di dimensioni significative (nota del GdL).

Metodi di emostasi

Raccomandazione 9	Grado
<p>Nessun metodo di emostasi endoscopica (terapia iniettiva – elettrocoagulazione- metodi meccanici) si è dimostrato superiore ad un altro, tuttavia l'iniezione di adrenalina da sola è inferiore alla sua combinazione con un secondo metodo di emostasi. (ASGE 2004)</p> <p>LdP = alto - numerosi RCT, risultati consistenti, consistenza tra le linee guida</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">90% gruppo</p>
Raccomandazione 10	Grado
<p>L'endoscopista opererà per il metodo di emostasi che ritiene più appropriato in quel frangente tenendo conto dell'esperienza personale, della sede dell'ulcera e della disponibilità di risorse nello specifico contesto in cui si svolge l'endoscopia. (GdL)</p> <p>LdP = molto basso - parere del gruppo di lavoro</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">100% gruppo</p>

I metodi di emostasi possono essere classificati in quelli basati sull'iniezione di una sostanza, sull'applicazione di calore e in quelli che ottengono l'emostasi meccanicamente (clips)

Terapia iniettiva

La terapia iniettiva di solito viene effettuata mediante l'iniezione di una soluzione di adrenalina (1:10.000) nei quadranti adiacenti il punto di sanguinamento e nel vaso sanguinante. L'emostasi viene raggiunta nel 95% dei casi, ma nel 15-20% dei casi può verificarsi una recidiva. Altre sostanze utilizzate sono la soluzione fisiologica, l'alcool, il polidocanolo e la colla di fibrina. Le metanalisi di Bardou e colleghi (Bardou 2003, Bardou 2003 a), includono 38 studi rilevanti per questo quesito, hanno dimostrato che non esiste una superiorità statisticamente significativa di una soluzione per emostasi endoscopica rispetto ad un'altra.

Emostasi mediante applicazione di calore

L'emostasi termica viene raggiunta mediante la coagulazione, e quindi la chiusura, del vaso sanguinante. Di solito vengono utilizzate le sonde termiche o l'elettrocoagulazione multipolare che consentono anche di comprimere e quindi tamponare il vaso sanguinante. La terapia con il **laser** non risulta comunemente usata per la gestione in acuto dei pazienti ad alto rischio, per via dei costi elevati e della scarsa

trasportabilità dell'apparecchiatura. La revisione sistematica preparata dagli autori della Consensus, non ha evidenziato differenze di efficacia tra i diversi tipi di strumenti per l'applicazione di calore (Barkun 2003). La maggior parte degli studi randomizzati individuali non hanno mostrato differenze nei tassi di risanguinamento, di intervento chirurgico e di mortalità tra le terapie termiche di contatto e la terapia iniettiva, per quanto alcuni studi abbiano mostrato differenze nei tassi di emostasi.

La coagulazione con l'**argon plasma** (APC) è un altro metodo di elettrocoagulazione in cui la corrente è applicata ai tessuti per mezzo di un gas argon ionizzato; ha lo svantaggio di non permettere l'emostasi di contatto. Una recente metanalisi della Cochrane Library (Avanond 2005) conclude che, sulla base dei 2 RCT identificati, non vi siano evidenze che suggeriscano una superiorità della APC rispetto alle altre tecniche.

Clips

L'applicazione delle clips consente un'alternativa ai metodi endoscopici descritti. Una volta applicate, le clips determinano l'emostasi in un modo simile alla legatura chirurgica. Sebbene l'esperienza sul loro uso sia ancora limitata, l'uso delle clips sembra un metodo di emostasi efficace (Barkun 2003).

Terapia combinata

La revisione sistematica preparata per le LG canadesi (Barkun 2003) ha valutato l'efficacia della combinazione di due metodiche endoscopiche; sono stati trovati 8 studi rilevanti e, sebbene gli studi fossero piccoli, la terapia combinata risultava associata ad una riduzione statisticamente significativa nel tasso assoluto di risanguinamenti se paragonata con l'uso di adrenalina da sola, il trattamento termico da solo o la farmacoterapia. Una seconda revisione sistematica (Calvet 2004) includente 16 studi e 1673 pazienti, ha dimostrato che l'aggiunta di un qualsiasi trattamento endoscopico addizionale riduce il risanguinamento, la necessità di intervento chirurgico e la mortalità. Anche le linee guida ASGE e quelle della British Society of Gastroenterology concludono che non esistono prove della superiorità di un metodo di emostasi rispetto ad altri, sebbene l'uso della soluzione di adrenalina sia inferiore alla sua combinazione con un altro metodo (Adler 2004, British 2002).

Second look endoscopico

Raccomandazione I I	Grado
<p>Non è raccomandata l'endoscopia <i>second look</i> di routine. (Barkun 2003) LdP = intermedio - RCT piccoli, 2 revisioni sistematiche con risultati discordi</p>	<p>D 80% gruppo</p>
<p>La programmazione della ripetizione dell'endoscopia può essere considerata in pazienti selezionati, sulla base del giudizio dell'operatore che esegue la prima endoscopia e nei casi in cui la terapia endoscopica iniziale risulti subottimale per motivi tecnici (ad esempio per una visione limitata).</p>	<p>BPC</p>

Una recente meta-analisi ha preso in considerazione i quattro studi clinici randomizzati e controllati pubblicati tra il 1996 e il 2000 e suggerisce che un second look endoscopico entro le 24 ore con ritrattamento sistematico delle lesioni ad elevato rischio di risanguinamento (Forrest Ia/b, Forrest IIa) riduce significativamente l'incidenza di recidiva emorragica, ma non riduce la mortalità complessiva ed il rischio di intervento chirurgico in emergenza in questo gruppo di pazienti (Marmo 2003). La variabilità tra i gruppi di pazienti e tra le diverse tecniche limita qualunque tentativo di quantificare tali dati. Un trial randomizzato e controllato successivamente pubblicato (Chiu 2003) ha evidenziato che in 194 pazienti ad alto rischio (Forrest Ia-IIb), la ripetizione dell'endoscopia nelle 16-24 ore seguenti determinava una riduzione del rischio di risanguinamento. Una seconda revisione sistematica (Romagnolo 2004) com-

prendente sei RCT ha raggiunto conclusioni opposte: il second look endoscopico non sembra essere efficace, aumenta il numero di procedure con il rischio di aumentare le complicanze.

Le linee guida ASGE (Adler 2004) concordano sulla possibile utilità del second look nei pazienti ad alto rischio, pur riconoscendo che il suo ruolo è ancora da definire. Le linee guida della British Society of Gastroenterology (British 2002) consigliano di eseguire una seconda endoscopia in casi selezionati (es. dubbi sulla terapia endoscopica iniziale)

Dove trattare i pazienti

Raccomandazione	Grado
Tutti i pazienti con sanguinamento critico dovrebbero essere trattati presso i locali del pronto soccorso, dove si può disporre di assistenza anestesiológica, rianimatoria e chirurgica indipendentemente dalla fascia oraria	BPC
I pazienti stabili possono venire trattati presso le sale endoscopiche del servizio di turno.	BPC
I pazienti ricoverati nei reparti devono venire trasportati nel servizio di turno o, nelle ore notturne ed in caso di emergenza emorragica, presso i locali del pronto soccorso di chirurgia. L'esame al letto comporta una minore possibilità di operatività e, in certi casi, una minore sicurezza, e deve essere limitato solo ai pazienti non trasportabili, per lo più ricoverati in reparti di terapia intensiva e rianimazione	BPC

Queste note non discendono dalla valutazione della letteratura, ma da considerazioni relative al piano di riorganizzazione dei servizi di endoscopia digestiva che è stato approvato a livello aziendale.

Gestione dei pazienti che risanguinano

Raccomandazione 12	Grado
In caso di risanguinamento, un secondo tentativo di terapia endoscopica è generalmente raccomandato. (Barkun 2003) LdP = intermedio - un solo RCT, parere di esperti	A 90% gruppo
Raccomandazione 13	Grado
Nei pazienti in cui la terapia endoscopica è fallita o nei casi in cui la probabilità di risanguinamento è molto alta si raccomanda la valutazione chirurgica. (Barkun 2003) LdP = basso - studi osservazionali	A 100% gruppo
Raccomandazione 14	Grado
Nei pazienti in cui fallisce la terapia endoscopica si può considerare l'embolizzazione transcatetere. (GdL) LdP = basso - solo studi tipo "serie di casi", risultati consistenti	B 90% gruppo

continua

Continua **Raccomandazione 14**

<p>La gestione di questi pazienti richiede una stretta collaborazione tra il chirurgo, l'angioradiologo e l'endoscopista; la scelta delle modalità terapeutiche e dei tempi d'intervento non può essere codificata ma deve essere valutata caso per caso e dipenderà dalla stabilità emodinamica del paziente, dalla sua età, dalla presenza di comorbidità e dai reperti endoscopici.</p>	<p>BPC</p>
<p>I pazienti ad elevato rischio di risanguinamento devono essere monitorati strettamente per evidenziare la persistenza del sanguinamento o la sua ripresa</p>	<p>BPC</p>

Risanguinamento dopo la prima terapia endoscopica

Nei pazienti ad alto rischio, nonostante un'adeguata terapia endoscopica, il risanguinamento si può verificare nel 10-24% dei pazienti. Nella coorte RUGBE (Barkun 2004) un risanguinamento si è verificato nel 14% dei pazienti. I pazienti sottoposti a terapia endoscopica dovrebbero essere monitorizzati per evidenziare l'eventuale persistenza del sanguinamento o il risanguinamento. Sulla base di un unico studio randomizzato (Lau 1999) e sul parere di esperti, le 3 linee guida consultate concordano nel consigliare, in caso di ripresa del sanguinamento dopo una prima terapia endoscopica, un secondo tentativo (British 2002, Adler 2004, Barkun 2003).

Sanguinamento refrattario

Nella coorte RUGBE il 6,5% dei pazienti ha richiesto un intervento chirurgico (Barkun 2004). Valori simili, dopo aver preso in considerazione le differenze tra le popolazioni di pazienti, sono state riportate in altre vaste coorti. Nello studio condotto da Lau e colleghi (Lau 1999), riguardante pazienti ad alto rischio, il 27% di quelli con risanguinamento dopo terapia endoscopica hanno richiesto un intervento chirurgico salvavita.

La gestione dei pazienti in cui la terapia endoscopica fallisce o che risanguinano dopo una seconda terapia endoscopica è complessa e la letteratura di buona qualità è estremamente scarsa. Le opzioni terapeutiche sono costituite dall'intervento chirurgico e dalla terapia angioradiologica.

Intervento Chirurgico

Vi sono alcune situazioni in cui l'intervento chirurgico ha un'indicazione chiara:

- Fallimento della terapia endoscopica
- Emorragia recidivante dopo 2 tentativi di emostasi endoscopica
- Shock associato a emorragia ricorrente
- Paziente instabile dopo infusione rapida di almeno 5 unità di emazie o perdite > 2500 cc. nelle 24 ore
- Sanguinamento continuo richiedente più di 3 unità di emazie al giorno.

Nella decisione terapeutica devono, inoltre, essere considerati quei fattori che possono far decidere precocemente l'intervento chirurgico: le caratteristiche del paziente (i pazienti anziani, con comorbidità cardiopolmonari hanno una bassa tolleranza all'ipotensione, alla rianimazione prolungata ed alle trasfusioni massive) e le caratteristiche dell'ulcera (dimensione dell'ulcera, ulcere Forrest Ia e Forrest Ib e le ulcere duodenali posteriori hanno un'elevata probabilità di risanguinamento) (Jutabha 2005, Imhof 2003, Messman 1999, Olejnik 2003, Monig 2002).

Il tipo di trattamento chirurgico deve garantire l'arresto del sanguinamento con la minore invasività possibile, soprattutto tenendo conto delle precarie condizioni dei pazienti. Non esiste un tipo di intervento specifico, ma la scelta deve essere effettuata tenendo conto di numerosi fattori tra cui: il tipo di paziente, le condizioni cliniche di stabilità, l'abilità e l'esperienza del chirurgo. I tipi di interventi possibili sono i seguenti:

- legatura delle arterie gastroduodenale e gastroepiploica
- vagotomia
- duodenotomia e sutura emostatica
- escissione dell'ulcera e sutura
- resezione gastrica sec. Billroth I
- resezione gastrica sec. Billroth II

L'unico studio che paragona le differenti tecniche chirurgiche nei pazienti con ulcera duodenale sanguinante (Millat 1993) ha evidenziato una frequenza di risanguinamento inferiore nei pazienti sottoposti a resezione gastrica rispetto a trattamenti più conservativi, tuttavia la mortalità era uguale nei due gruppi.

Terapia Angioradiologica

Questo tipo di trattamento, con una minima invasività, permette di ridurre significativamente la vascolarizzazione gastroduodenale e di controllare il sanguinamento con ottimi risultati, quasi sovrapponibili a quelli ottenibili dalla chirurgia. Ovviamente necessita di strutture altamente specializzate e di personale esperto. Il controllo radiologico del sanguinamento può essere ottenuto mediante infusione intrarteriosa di vasopressina (non in commercio in Italia) o mediante l'embolizzazione con spirali metalliche, spugne di fibrina o microsferi di polivinil alcool; l'embolizzazione è attualmente la metodica più utilizzata in numerosi centri compreso il nostro. Le complicanze sono quelle dell'arteriografia (ematoma, formazione di pseudoaneurismi, trombosi arteriosa, ecc) e l'infarto intestinale; quest'ultima è tuttavia un'evenienza rara grazie alla ricca vascolarizzazione collaterale e alla possibilità di effettuare delle cateterizzazioni superselettive di piccoli vasi (Kruskall 2005). Non esistono studi randomizzati che paragonino diverse tipologie di trattamento endovascolare o le metodiche radiologiche con la chirurgia. Le serie di casi pubblicate hanno evidenziato un'efficacia di controllo del sanguinamento nel 48-90% dei casi ed una frequenza di risanguinamento compresa tra il 0 e 40%; un'ischemia o una necrosi significativa sono state riportate nel 0-15% dei casi (van Lanschot 2002). Altri studi più recenti hanno sostanzialmente confermato questi dati (Holme 2006, Ripoll 2004, Ljungdahl 2002, De Wispelaere 2002).

Nessuna delle linee guida prese in esame cita l'utilizzo delle tecniche radiologiche per fermare l'emorragie ed anche i capitoli sull'intervento chirurgico sono minimi.

Terapia farmacologia

Antagonisti del recettore H2

Raccomandazione 15	Grado
<p>Gli anti-H2 non sono raccomandati nei pazienti con SGIA. (Barkun 2003) LdP = alto - nelle revisioni sistematiche gli anti-H2 si sono dimostrati inferiori ai PPI nel prevenire sanguinamenti e interventi chirurgici</p>	<p>E 100% gruppo</p>

Tre metanalisi (Collins 1985, Selby 2000, Levine 2002) (Allegato 2) hanno dimostrato che, rispetto al placebo, l'uso degli anti-H2 è associato a variabili riduzioni di risanguinamento, chirurgia o mortalità; in una di queste metanalisi la riduzione dei risanguinamenti e degli interventi chirurgici era significativa solo nei pazienti con sanguinamento da ulcera gastrica (Levine 2002).

Alcune recenti metanalisi hanno mostrato che gli inibitori di pompa protonica sono più efficaci rispetto ai farmaci anti-H2 (Leontiadis 2005 (a), Bardou 2005, Andriulli 2005, Khuroo 2005) (Allegato 3) nel prevenire i risanguinamenti e gli interventi chirurgici. In considerazione dei benefici provati degli

inibitori di pompa protonica e dei benefici marginali dei farmaci anti-H2, questi ultimi non sono consigliati per la terapia dei pazienti con sanguinamento gastrointestinale acuto.

Somatostatina e octreotide

Raccomandazione 16	Grado
<p>La somatostatina e l'octreotide non sono raccomandati di routine nei pazienti con SGIA. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = intermedio - qualità degli studi difforme, risultati negativi nei trial di migliore qualità</p>	<p>D 90% gruppo</p>
<p>L'utilizzo della somatostatina e dell'octreotide, in aggiunta a terapie di comprovata efficacia, può essere considerato nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nei pazienti con sanguinamento incontrollato in attesa dell'endoscopia o dell'intervento chirurgico • nei pazienti con sanguinamento incontrollato che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico • in attesa dell'endoscopia, quando non sia possibile escludere un sanguinamento da varici 	<p>BPC</p>

Una metanalisi di 14 studi (Imperiale 1997) che ha paragonato l'uso di somatostatina o octreotide con placebo o farmaci anti-H2 ha evidenziato una riduzione del rischio di risanguinamento, ma tale differenza scompariva nel sottogruppo di studi di qualità migliore. Quattro trials, paragonanti l'uso di somatostatina o octreotide con il placebo o farmaci antiulcera (anti-H2 o PPI), sono stati pubblicati dopo la metanalisi di Imperiale (Nikolopoulou 2004, Sofia 2000, Coraggio 1998, Lin 1995); solo lo studio di Lin 1995 ha evidenziato un vantaggio significativo dell'octreotide rispetto alla ranitidina riguardo all'emostasi.

L'uso della somatostatina e dell'octreotide non è raccomandato di routine; tuttavia, in considerazione del favorevole profilo di rischio, il suo utilizzo può essere considerato nei pazienti con sanguinamento incontrollato in attesa dell'endoscopia o dell'intervento chirurgico o per quei pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico. In considerazione della sua efficacia nei pazienti con sanguinamento da varici (D'Amico 2003, Gotzsche 2005), il gruppo ritiene utile consigliarne l'uso prima dell'endoscopia nei casi in cui non sia possibile escludere un sanguinamento da varici.

Inibitori di pompa protonica

Raccomandazione 17	Grado
<p>Nei pazienti con SGIA si raccomanda l'uso dei farmaci inibitori di pompa protonica. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = intermedio - un solo RCT, parere di esperti</p>	<p>A 100% gruppo</p>
Raccomandazione 18	Grado
<p>Nei pazienti sottoposti con successo a terapia endoscopica si raccomanda di somministrare gli inibitori di pompa protonica a bolo endovenoso seguito dall'infusione continua per 72 ore. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = alto - RCT concordi</p>	<p>A 100% gruppo</p>

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 19	Grado
<p>Si dovrebbe considerare l'uso di inibitori di pompa protonica nei pazienti in attesa dell'endoscopia. (Barkun 2003)</p> <p>LdP = alto - revisioni sistematiche di RCT.</p>	A 60% gruppo 40% B
<p>Nei pazienti con SGIA in attesa dell'endoscopia si dovrebbe considerare l'utilizzo di PPI (EV o PO) a dosi doppie di quelle normali (40 mg/24 ore) (Tabella 5).</p> <p>Nei pazienti con SGIA e caratteristiche cliniche di elevato rischio (sangue rosso vivo dal SNG, altri fattori di rischio) in attesa dell'endoscopia si dovrebbe considerare l'utilizzo di PPI (EV o PO) ad alte dosi (bolo di 80 mg ev seguito da infusione di 8 mg/ora) (Tabella 5)</p>	BPC
<p>I pazienti con lesioni a basso rischio (area pigmentata, base pulita) possono essere trattati con PPI per os alle dosi standard (Tabella 5)</p>	BPC

Tabella 5 – Dosi dei farmaci

Farmaco	Dose
Soluzione Fisiologia	1000-2000 ml ev
Sangue, Plasma e Fattori coagulativi	
Sangue 0 negativo	Sanguinamento massivo con shock
Emazie concentrate	Hb <7 g%, Hb 8-9 g% se comorbidità o anziani
Plasma fresco	10-20 ml/kg
Fattore VIIa ricombinante	15-90 mcg/kg
Concentrato di Complesso Protrombinico	25-50 U/kg
Pool di PLTs	1-2 pool (se 70 kg, 1 pool aumenta la conta di PLTs di 20-25.000/mcl)
PPI dosi standard	
Pantoprazolo fl 40 mg Omeprazolo fl 40 mg	1 fl in SF 100 cc ev/die.
Pantoprazolo 40 mg cpr Omeprazolo 20 mg cpr	1 o 2 cpr al giorno
PPI alte dosi	
Pantoprazolo fl 40 mg Omeprazolo fl 40 mg	Bolo (80 mg): 2 fl in SF 100 cc seguiti da: Infusione (8 mg/ora): poiché una volta ricostituita in SF deve essere utilizzata entro le 12 ore l'infusione dovrà essere suddivisa: 2 fl in SF 250 cc a 25 ml/ora
Somatostatina e Octreotide	
Somatostatina 3 mg fl	Bolo: 250 mcg ev in 3 min: portare 1 fl a 10 ml con SF e infondere 1 ml Infusione (250 mcg/ora): 1 fl in SF 500 cc a 42 ml/ora
Octreotide 0,1 mg fl	Bolo: 50 mcg ev lentamente: portare 1 fl a 10 ml con SF e infondere 5 ml Infusione (25-50 mcg/ora): 5 fl in SF 50 ml a 25-50 ml/ora

Efficacia: tre revisioni sistematiche citate dalle LG canadesi [Gisbert 2001, Zed 2001, Bardou 2005 (preparata per la LG e pubblicata nel 2005)], hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci PPI, rispetto al placebo e ai farmaci anti-H2, nel ridurre i risanguinamenti; le revisioni sistematiche di Zed e di Bardou hanno anche mostrato una riduzione degli interventi chirurgici e l'ultima anche della mortalità. Dopo la pubblicazione delle LG sono state pubblicate altre 3 revisioni sistematiche (Leontiadis 2005 (a), Andriulli 2005, Khuroo 2005) (Allegato 3) che confermano l'efficacia dei farmaci PPI rispetto ai farmaci anti-H2 e al placebo nella riduzione dei risanguinamenti e degli interventi chirurgici ma non della mortalità. Uno studio osservazionale condotto in Canada (Barkum 2004) e includente 1869 pazienti con sanguinamento non da varici, ha evidenziato una riduzione sia dei risanguinamenti che della mortalità con l'uso dei PPI. L'uso dei PPI determina inoltre una riduzione del fabbisogno trasfusionale e della degenza (Leontiadis 2005 (b)). Da segnalare la maggiore efficacia di questi farmaci nei pazienti asiatici in cui si dimostra anche una riduzione di mortalità (Leontiadis 2005 (c)).

I PPI sono sicuri?: due metanalisi (Leontiadis 2005 (a), Khuroo 2005) hanno evidenziato un incremento non significativo della mortalità; il fatto che non esistano basi fisiopatologiche che spieghino questo aumento, che uno studio con una mortalità inaspettatamente bassa nel gruppo di controllo sia largamente responsabile di questo incremento (Hasselgren 1997) e che dati osservazionali mostrino una riduzione della mortalità associato all'uso di PPI (Barkum 2004) fanno ritenere clinicamente non significativo questo dato.

È utile la terapia con PPI prima dell'endoscopia?: le LG canadesi raccomandano di trattare i pazienti in attesa dell'endoscopia con alte dosi di PPI, tale raccomandazione è basata sul consenso del gruppo di lavoro e sulla plausibilità biologica; una recente metanalisi, 5 studi e 1512 pazienti, ha evidenziato che l'uso dei PPI prima dell'endoscopia riduce la percentuale di pazienti con segni di recente sanguinamento ma non la mortalità, i risanguinamenti (OR 0,81, IC95% 0,61-1,09) o la necessità di intervento chirurgico (Dorward 2006).

I PPI possono sostituire la terapia emostatica endoscopica?: i dati attualmente disponibili evidenziano che, nei pazienti con lesioni ad alto rischio (sanguinamento in corso, vaso visibile, coagulo aderente), l'uso associato della terapia endoscopica e dei PPI è superiore ai due trattamenti separati (Andriulli 2005, Sung 2003).

Posologia: i PPI si sono dimostrati efficaci sia per uso endovenoso che orale, ad alte dosi in infusione continua e a dosi più basse. Quattro RCT hanno dimostrato che l'uso di PPI ad alte dosi (bolo più infusione) nei pazienti sottoposti a terapia endoscopica riduce i risanguinamenti rispetto agli anti-H2 o al placebo (Barkum 2003). I dati del registro canadese (Barkum 2004) non permettono di identificare una dose soglia ma suggeriscono che dosi ≥ 100 mg/24 ore siano più efficaci. Al momento attuale non è possibile stabilire con certezza lo schema posologico ottimale.

I risultati sono generalizzabili?: la maggior parte degli studi condotti hanno utilizzato l'omeprazolo; è probabile che PPI diversi dall'omeprazolo somministrati a dosi tali da inibire la secrezione acida costituiscono delle alternative accettabili (Jutabha 2005).

Follow-up

Rialimentazione per os

Raccomandazione 20	Grado
<p>I pazienti che dopo l'endoscopia sono da considerarsi a basso rischio di risanguinamento possono essere alimentati per os entro 24 ore. (Barkun 2003) LdP = intermedio - un solo RCT</p>	<p>B 80% gruppo</p>
<p>La decisione deve comunque essere presa sulla base del singolo caso considerando le condizioni cliniche e la probabilità di dover essere sottoposto ad una nuova endoscopia o a intervento chirurgico</p>	<p>BPC</p>

Uno studio randomizzato e controllato ha dimostrato che la rialimentazione per os non influenza il decorso ospedaliero nei pazienti a basso rischio (Laine 1992). Non esistono dati per i pazienti con lesioni ad alto rischio di risanguinamento. Due linee guida che trattano questo argomento concordano sul fatto che non sia necessario un digiuno prolungato nei pazienti con lesioni a basso rischio (British 2002, Barkun 2003)

Helicobacter pilori

Raccomandazione 21	Grado
<p>Nei pazienti con ulcera gastrica o duodenale si raccomanda di eseguire il test per l'infezione da <i>Helicobacter pilori</i> e, se l'infezione è presente, di trattare il paziente. (Barkun 2003) LdP = alto - multipli RCT</p>	<p>A 100% gruppo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti ricoverati per SGIA l'esecuzione della sierologia per HP, pur con i limiti di questo test, sembra essere l'opzione migliore. • In considerazione dell'elevata prevalenza dell'infezione nei pazienti con SGIA, se il test risulta positivo si consiglia la terapia eradicante. • Qualora non si riesca ad eseguire il test durante il ricovero o il risultato sia negativo il paziente dovrà ripetere un test diagnostico a distanza (antigene fecale o urea breath test). Tale test dovrà essere eseguito almeno dopo 15 gg dalla sospensione della terapia con PPI. • La durata della terapia con PPI dipende dalla gravità dell'ulcera e dal rischio di risanguinamento (ulcera >1 cm, storia di complicanze o recidive) • Se il paziente è ad alto rischio di risanguinamento si consiglia di posticipare l'esecuzione del test a quando si considererà sicuro sospendere il PPI. • Alla dimissione si deve segnalare al medico curante se e quando il paziente deve ripetere o eseguire il test diagnostico per HP, la durata della terapia con PPI e la eventuale terapia eradicante per HP prescritta. • Ad eccezione dei casi in cui la EGDscopia è programmata per altri motivi, per la diagnosi di infezione da helicobacter si dovrà programmare un test non invasivo (urea breath test, antigene fecale). • È possibile, inoltre, prenotare il paziente all'ambulatorio di gastroenterologia specifico (Ambulatorio H Piloni - Giovedì pomeriggio, via Chiabrera 34, III° piano, tel 0116336240 - 6230) per la gestione dei pazienti in cui l'eradicazione è fallita e per programmare la verifica dell'eradicazione. 	<p>BPC</p>

Nei pazienti con sanguinamento da ulcera duodenale, la persistenza di infezione da HP costituisce un fattore di rischio indipendente di risanguinamento (Lai 2000). L'eradicazione dell'infezione da HP, rispetto alla terapia antisecretoria (senza mantenimento a lungo termine) determina una riduzione delle recidive di sanguinamento dal 24% al 4,5% e, nei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento, dal 5,6% al 1,6% (Gisbert 2004). La prevalenza dell'infezione da HP nei pazienti con ulcera peptica varia dal 70% circa a >90%; nei pazienti con SGIA la prevalenza dell'infezione sembra essere più bassa rispetto ai pazienti con ulcera ma senza sanguinamento (Gisbert 2003), pur non essendo chiaro se questo dato rifletta una diversa prevalenza o non sia legato a problemi di diagnosi. Vi sono due possibili strategie: a) trattare empiricamente tutti i pazienti con SGIA, b) sottoporre a test diagnostico tutti i pazienti e trattare solo i positivi. In considerazione della prevalenza di malattia molti autori consigliano il trattamento dei soli casi con infezione dimostrata (Bickston 2006). La diagnosi di infezione, nei pazienti con SGIA, è però ostacolata da alcuni fattori che possono alterare l'accuratezza dei test (la presenza di sangue, concomitante terapia con PPI) o ostacolare l'esecuzione di alcuni test (biopsie nei pazienti con sanguinamento in atto). La performance dei test diagnostici per l'infezione da HP nei pazienti con ulcera peptica sanguinante, tratta da una recente revisione sistematica (Gisbert 2006), è riportata nella tabella 6. Dalla tabella risulta chiaro che un risultato positivo di alcuni test (test rapido ureasi, istologia, coltura, urea breath test) conferma la diagnosi mentre il risultato negativo è poco utile per escludere la diagnosi (1 paziente su 2 con risultato negativo ha l'infezione). Sia la sierologia che la ricerca dell'antigene fecale sono test meno accurati in questo contesto.

Tabella 6. Performance dei test diagnostici per infezione da HP nei pazienti con ulcera sanguinante

Test	Sensibilità (IC95%)	Specificità (IC95%)	LR+ (IC95%)	LR- (IC95%)	Probabilità post-test (probabilità pre-test: 80%)	
					Test positivo	Test Negativo
Test rapido ureasi	0.67 (0.64-0.70)	0.93 (0.90-0.96)	9.6 (5.1-18.1)	0.31 (0.22-0.44)	97-98%	50%
Istologia	0.70 (0.66-0.74)	0.90 (0.85-0.94)	6.7 (2.5-18.4)	0.23 (0.12-0.46)	96%	40-50%
Coltura	0.45 (0.39-0.51)	0.98 (0.92-1.00)	19.6 (4-96)	0.31 (0.05-1.9)	98%	50%
Urea Breath Test	0.93 (0.90-0.95)	0.92 (0.87-0.96)	9.5 (3.9-23.3)	0.11 (0.07-0.16)	97-98%	25-30%
Sierologia	0.88 (0.85-0.90)	0.69 (0.62-0.75)	2.5 (1.6-4.1)	0.25 (0.19-0.33)	90%	40-50%
Antigene fecale	0.87 (0.82-0.91)	0.70 (0.62-0.78)	2.3 (1.4-4)	0.2 (0.13-0.3)	85-90%	40-50%

LR+= rapporto di verosimiglianza: è la probabilità che il risultato di un determinato test (urea breath test) sia atteso in un paziente con la patologia in esame (infezione da helicobacter pilori) rispetto alla probabilità che lo stesso risultato sia atteso in un paziente senza la patologia in esame (l'urea breath test positivo è 9.5 volte più probabile in un paziente con l'infezione da HP rispetto ad un paziente senza infezione)

Poiché l'uso di PPI aumenta la probabilità di falsi negativi, alcuni autori consigliano l'esecuzione del test dopo sospensione dei PPI per 7-15 giorni; per ridurre il rischio di sanguinamento in questo periodo possono essere utilizzati gli antiH2 che sembrano avere una minor influenza sull'accuratezza dei test (Soll 2006).

Tutte le linee guida raccomandano l'esecuzione del test per l'infezione da HP e la sua eradicazione (British 2002, Barkun 2003, Adler 2004)

Endoscopia di controllo

Raccomandazione 22	Grado
<p>Nei pazienti con sanguinamento da ulcera gastrica si raccomanda di ripetere l'esecuzione dell'endoscopia entro le 4 settimane per verificare la guarigione ed escludere la presenza di una neoplasia. Sino ad allora il paziente dovrà assumere i PPI. (British 2002) LdP = basso</p>	<p>A 60% gruppo 40% B</p>
Raccomandazione 23	Grado
<p>Nei pazienti con sanguinamento da ulcera duodenale non è raccomandata la ripetizione dell'endoscopia per verificare la guarigione dopo l'eradicazione dell'infezione da helicobacter pilori, a meno che il paziente non continui ad assumere FANS. (British 2002) LdP = basso</p>	<p>D 100% gruppo</p>

Solo le linee guida inglesi (British 2002) trattano questo argomento e consigliano l'esecuzione di un'endoscopia a distanza di 6 settimane circa nei pazienti con ulcera gastrica per confermare la guarigione ed escludere la presenza di una neoplasia; sino a quel momento la terapia con inibitori di pompa dovrà essere proseguita.

Nei pazienti con ulcera duodenale in cui sia stato eseguito il test per l'infezione da HP e la sua eventuale eradicazione, non è verosimilmente necessario a meno che non continuino ad assumere FANS.

BIBLIOGRAFIA

1. Adamopoulos AB et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 381-7
2. Adler DG et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004 Oct;60(4):497-504.
3. Aljebreen AM et al. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 255-60
4. ANAES. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, Novembre 1997
5. Andriulli A, Annese V, Caruso N, Pilotto A, Accadia L, Niro AG, Quitadamo M, Merla A, Fiorella S, Leandro G. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:207-19.
6. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, Remus K, Mayer I, Iswara K, Tenner S et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619-22
7. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun A. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:677-86.
8. Bardou M, Youssef M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun A. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses [Abstract]. *Gastroenterology.* 2003;123:A239. (a)
9. Barkun A et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57 (<http://www.annals.org/cgi/reprint/139/10/843.pdf>)
10. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, Rahme E, Toubouti Y, Martel M, Chiba N, Fallone CA; RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1238-46.
11. Bickston SJ, Peura DA. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *UpToDate Online* 13.3, 2006
12. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc.* 2004 Jul;60(1):1-8.
13. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ.* 1997;315:510-4
14. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318-21
15. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51(Suppl IV):iv1-iv6 http://gut.bmjournals.com/cgi/reprint/51/suppl_4/iv1
16. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004;126:441-50

17. Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scancelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2004;36:271-7.
18. Cameron EA et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14: 497-501.
19. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, Kwok SP. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut*. 2003;52:1403-7.
20. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
21. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H₂ antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Engl J Med*. 1985;313:660-6
22. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1992;102:139-48
23. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:145-52.
24. Coraggio F, Rotondano G, Marmo R, Balzanelli MG, Catalano A, Clemente F, Moccia F, Parola PC. Somatostatin in the prevention of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis of peptic ulcer haemorrhage: a preliminary report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:673-6.
25. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;124:1277-91
26. De Franchis R. Predicting the outcome of nonvariceal upper GI bleeding: can we guess right? *Dig Liver Dis* 2004;36:248-50
27. De Wispelaere JF, De Ronde T, Trigaux JP, de Canniere L, De Geeter T. Duodenal ulcer hemorrhage treated by embolization: results in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:6-11
28. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005415
29. Dulai GS, Gralnek IM, Oei TT, Chang D, Alofaituli G, Gornbein J, et al. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:321-7.
30. Eisen GM et al. Methods of granting hospital privileges to perform gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:780-3.
31. Finfer S; Bellomo R; Boyce N; French J; Myburgh J; Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56
31. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:848-63.
33. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:917-26
34. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:617-29.

BIBLIOGRAFIA

35. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:2-9.
36. Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 25;(1):CD000193.
37. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, Kind R, Lombardo F, Rodella L, et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy.* 2002;34:778-86.
38. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest.* 2006;129:174-81
39. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Soderlund C, Eriksson S, Fernstrom P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:328-33.
40. Havanond C, Havanond P. Argon plasma coagulation therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003791.
41. Hay JA, Lyubashevsky E, Elashoff J, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt AG. Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline: determining the optimal hospital length of stay. *Am J Med* 1996;100:313-22.
42. Holme JB, Nielsen DT, Funch-Jensen P, Mortensen FV. Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol.* 2006;47:244-7.
43. Imhof M, Ohmann C, Roher HD, Glutig H; DUESUC study group. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients - results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 2003;387:327-36.
44. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1997;127:1062-71
45. Jutabha R, Jensen DM. Treatment of bleeding peptic ulcers. *UpToDate Online* 13.3, 2005
46. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, Imperiale TF. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855-862
47. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJY et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129:855-62.
48. Kruskall JB. Angiographic control of gastrointestinal bleeding. *UpToDate Online* 13.3, 2005
49. Lai KC, Hui WM, Wong WM, Wong BC, Hu WH, Ching CK, et al. Treatment of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer hemorrhage - a long-term randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2225-32.
50. Laine L, Cohen H, Brodhead J, Cantor D, Garcia F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;102:314-6
51. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27
52. Laine L. Systematic review of endoscopic therapy for ulcer with clots: can a meta-analysis be misleading? *Gastroenterology* 2005;129:2128
53. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med.* 1999;340:751-6.

54. Lee JJ, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:755-61.
55. Lee SD, Kearney DJ. A randomized controlled trial of gastric lavage prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:861-5.
56. Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD002094. (d)
57. Leontiadis GI et al. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 2005;330:568. Epub 2005 Jan 31. (a)
58. Leontiadis GI et al. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia--a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1055-61. (c)
59. Leontiadis GI et al. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay--a results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1055-61. (b)
60. Leung FW. The venerable nasogastric tube. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:255-60
61. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1137-42
62. Lin HJ, Perng CL, Wang K, Lee CH, Lee SD. Octreotide for arrest of peptic ulcer hemorrhage--a prospective, randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:856-60.
63. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 2002;168:384-90
64. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90: 206-10.
65. MacSween HM. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guideline for granting of privileges to perform gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol*. 1997;11:429-32.
66. Marmo R et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 62-7.
67. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:62-7
68. Messmann H, Holstege A. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *Z Gastroenterol*. 1999;37:1125-7.
69. Millat B, Hay JM, Valleur P. Emergency Surgical Treatment for Bleeding Duodenal Ulcer: Oversewing plus Vagotomy versus Gastric Resection, a Controlled Randomized Trial. *World J. Surg* 1993;17:568-74
70. Monig SP, Lubke T, Baldus SE, Schafer H, Holscher AH. Early elective surgery for bleeding ulcer in the posterior duodenal bulb. Own results and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2002;49:416-8
71. Murphy MF et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusion. *British J Haematology* 2001;113:24-31
72. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg*. 2005;92:673-80.

BIBLIOGRAFIA

73. Nikolopoulou VN, Thomopoulos KC, Katsakoulis EC, Vasilopoulos AG, Margaritis VG, Vagianos CE. The effect of octreotide as an adjunct treatment in active nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:243-7.
74. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut.* 2002;51 Suppl 4:iv1-6.
75. Olejnik J, Labas P, Zahradnik V. Possible risks in combining endoscopic and surgical therapy of bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology.* 2003 Jul-Aug;50(52):1169-72.
76. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:924-8.
77. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, Menchen P, Catalina MV, Echenagusia A, Turegano F. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:447-50.
78. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-21. (a)
79. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet.* 1996; 347:1138-40. (b)
80. Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:401-4.
81. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA.* 1990;264:494-9.
82. Saeed ZA, Winchester CB, Michaletz PA, Woods KL, Graham DY. A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1842-9.
83. Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:630-5.
84. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: "a meta-analysis". *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1119-26.
85. Sofia C, Portela F, Gregorio C, Rosa A, Camacho E, Tome L, Ferreira M, Andrade P, Cabral P, Romaozinho J, Gouveia H, Leitao M, Pimenta I, Donato A, Freitas D. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection + octreotide vs. injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1332-6.
86. Soll AH. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease. *UpToDate Online* 13.3, 2006.
87. Spiegel BM et al. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 86-97.
88. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement.* 1989;7:1-7.
89. Van Lanschot JJB, van Leerdam M, van Delden OM, Fockens P. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dig Surg.* 2002;19:99-104.
90. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:236-43.

BIBLIOGRAFIA

91. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1999;44:331-5.
92. Wilkes, MM, Navickis, RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135:149
93. Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Ann Emerg Med* 2004; 43:525-32
94. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:568-73.
95. Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, Marra CA. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1528-34.

Clinical prediction rules pre-endoscopiche

Studio	# pz nella coorte di derivazione	caratteristiche pz studio di derivazione Sede dello studio	# pz nella coorte di validazione	Caratteristiche pz studio di validazione Sede dello studio	Esiti	Risultati	Livello di evidenza	Note
Cameron 2002	Non applicabile - le variabili sono state tratte dalla letteratura	Non applicabile	1349 consecutivi valutati tra il 1996 e il 1999	Tutti i pazienti con SGIA Haddenbrook's Hospital di Cambridge	Morte 2 settimane Risanguinamento Necessità di intervento (trasfusione, endoscopia, CVC, chirurgia, morte 2 settimane)	Morte (RA 11.8%, RI 3%, RB 0%) Risanguinamento (RA 44.1%, RI 2.3%, RB 0%) Necessità Interv. (RA 71%, RI 40.6%, RB 2.6%)	Livello 2 (accuratezza in un grosso studio prospettico)	i fattori di rischio per costruire lo score sono stati tratti dalla letteratura Lo score è complesso
Adamopoulos 2002	190 consecutivi valutati tra il 1999 e 2001	SGIA (ematemesi o melena) Esclusi se: • Comorbidità tali da rendere pericolosa EGDS (IMA, ictus nei 3 mesi precedenti, CHF st IV, insuff resp, insuff renale in emodialisi, alterazioni ematologiche gravi, immunosoppressione, coagulopatia grave, encefalopatia o altre alterazioni neurologiche gravi) • Terapia anticoagulante • Pazienti già ricoverati • Sospetta perforazione • Senili o moribondi Sotiria General Hospital, Atene	110 consecutivi tra 2001 e 2002	Tutti i pazienti con SGIA Sotiria General Hospital, Atene	Identificare i pazienti con sanguinamento attivo valutato mediante endoscopia entro le 12 ore	0-3 = 0, 0% 4-6 = 1, 2.6% 7-10 = 1, 10% 11-17 = 26, 96.3%	Livello 3 (accuratezza in piccolo studio prospettico)	Dubbi su criteri di esclusione nella coorte di derivazione e quindi sulla generalizzabilità
Blatchford 2000	1748 (1)	Pazienti con SGIA che necessitano intervento (trasfusione, endoscopia) o non necessitano intervento ma risanguinano, muoiono o hanno un calo sostanziale di emoglobina dopo ricovero. 19 Ospedali in West Scotland	197 pazienti consecutivi in 3 mesi Esclusi 8 (incompletezza dati)	Tutti pazienti con SGIA 3 Ospedali in West Scotland	Necessità intervento (trasfusione, endoscopia) o risanguinamento, morte o calo sostanziale di emoglobina dopo ricovero	Area sotto la curva ROC 0.92 (IC95% 0.88-0.95). Correla bene anche con LOS e unità trasfuse La presenza di tutti questi parametri (urea < 6.5 mmol/l, HbM > 13 o HbF > 12, PAO > 110, Fp < 100 bpm) identifica il 99% dei pazienti che non necessitano di intervento	Livello 3 (accuratezza in piccolo studio prospettico)	Lo score è stato paragonato con il Rockall pre e post-endoscopia e funziona meglio

(1) Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. BMJ 1995;311:222-26

Livello di evidenza

- I Almeno una validazione prospettica in una popolazione diversa ed un'analisi di impatto che dimostrino una variazione del comportamento dei medici con impatto favorevole sui pazienti
La CPR può essere usata in diversi scenari con fiducia che può cambiare il comportamento dei medici e migliorare gli esiti dei pazienti
-
- II Ha dimostrato accuratezza in uno studio prospettico di grosse dimensioni che include un ampio spettro di pazienti e medici, o è stata valicata in più scenari diversi
La CPR può essere utilizzata in scenari diversi con fiducia nella sua accuratezza
-
- III La CPR è stata validata solo in un piccolo studio
Se ne può considerare l'utilizzo con cautela e solo se i pazienti nello studio sono simili a quelli del nostro scenario

Cameron 2002

Table I. Addenbrooke's pre-endoscopic stratification for risk of mortality and need for urgent treatment intervention in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage*

Risk group	Variable
High	Recurrent bleeding (any of: resting tachycardia and supine hypotension with no obvious cause; further fresh blood haematemesis; ruddy melaena; falling haemoglobin concentration more than could be explained by haemodilution) Persistent tachycardia (pulse >100 beats/min despite resuscitation) History of oesophageal varices Systolic blood pressure <100 mmHg (supine) Coagulopathy (prothrombin time >17 s) Thrombocytopenia (platelet count $<100 \times 10^9$ /l) Postural hypotension >20 mmHg on negative chronotropes (e.g. beta blockers)
Intermediate	Age >60 years Haemoglobin <11 g/dl (on admission) Co-morbidity (any clinically significant co-existing disease) Passage of melaena or presence on digital rectal examination Excessive alcohol (>28 units/week or >10 units in previous 24 h) NSAIDs (current or recent NSAID or aspirin) Previous gastrointestinal bleed or peptic ulceration Abnormal liver biochemistry (transaminases, alkaline phosphatase or bilirubin) Postural hypotension >10 mmHg (sitting or standing compared with supine) Systolic blood pressure >20 mmHg below patient's normal (if known)
Low	None of the aforementioned factors

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

*Patients stratified into highest risk group for which at least one risk factor was present.

Adamopoulos 2002

Table 4. Significant multivariate correlates of active bleeding in the internal study

Variable	Parameter estimate	Standard error	P value	Adjusted odds ratio	95% CI
Red blood on nasogastric aspiration	2.796	0.627	0.001	16.4	4.8, 56
Presence of haemodynamic instability	2.167	0.597	0.001	8.7	2.7, 28.1
Haemoglobin <8 g/dl	2.089	0.599	0.001	8.1	2.5, 26.1
White blood count <12 000/ μ l	1.648	0.578	0.004	5.2	1.7, 16.1

Number of points = 6 (if fresh blood in NGT) + 4 (if haemodynamically unstable) + 4 (if haemoglobin <8 g/dl) + 3 (if WBC >12 000/ μ l).

Blatchford 2000

Admission risk marker	Score component value
Blood urea (mmol/L)	
$\geq 6.5 < 8.0$	2
$\geq 8.0 < 10.0$	3
$\geq 10.0 < 25.0$	4
≥ 25	6
Haemoglobin (g/L) for men	
$\geq 120 < 130$	1
$\geq 100 < 120$	3
< 10.0	6
Haemoglobin (g/L) for women	
$\geq 100 < 120$	1
< 100	6
Systolic blood pressure (mm Hg)	
100–109	1
90–99	2
< 90	3
Other markers	
Pulse ≥ 100 (per min)	1
Presentation with melaena	1
Presentation with syncope	2
Hepatic disease	2
Cardiac failure	2

Revisioni Sistematiche sull'uso dei Farmaci antiH2

Articolo	Criteri Inclusione	No. Studi caratteristiche	No pazienti PPI/controllo	Risultati Principali (95%IC)	Risultati Subgr. Analysis	Note
Collins 1985	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • aH2 vs placebo 	27 RCT	>2500 pazienti	<p>Sanguinamenti OR 0.89 (NS)</p> <p>Chirurgia OR 0.78 (p = 0.05)</p> <p>Morte OR 0.70 (p = 0.02)</p>		Nessun RCT singolo dimostra l'efficacia dell'uso degli antiH2. "...sebbene questi risultati siano solo marginalmente significativi per chirurgia e morte. I benefici sembrano confinati ai pazienti con ulcera gastrica sanguinante.....Le implicazioni di questa revisione sono che il trattamento con aH2 sembra moderatamente promettente...."
Selby 2000	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • PPI vs placebo • aH2 vs placebo • antiacidi vs placebo • sanguinamento da UP 	<ul style="list-style-type: none"> • PPI vs placebo = 17 RCT • aH2 vs placebo = 3 RCT • antiacidi vs placebo = 1 RCT 	3566 pazienti	<p>aH2 vs placebo Sanguinamento OR 0.84 (0.7-1.02)</p> <p>Chirurgia OR 0.7 (0.6-0.9)</p> <p>Morte OR 1.06 (0.7-1.6)</p>		
Levine 2002	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • aH2 ev vs placebo • sanguinamento da UP 	30 RCT	<p>aH2 ev = 1901 pz</p> <p>placebo = 1885 pz</p>	<p>Ulcera duodenale + gastrica Sanguinamento ARR 2.6 (0.0-5.3)</p> <p>Chirurgia ARR 2.4 (0.1-4.8)</p> <p>Morte ARR 1.2 (-0.3-2.8)</p>	<p>Ulcera duodenale Sanguinamento ARR 1.5 (-4.1-7.0)</p> <p>Chirurgia ARR 4.0 (-1.4-9.4)</p> <p>Morte ARR -0.6 (-2.8-1.5)</p> <p>Ulcera gastrica Sanguinamento ARR 7.2 (0.7-13.7)</p> <p>Chirurgia ARR 6.7 (0.7-12.8)</p> <p>Morte ARR 3.2 (0.0-6.3)</p>	Trovati 5 nuovi RCT rispetto alla RS di CollinsLuso degli aH2 ev non determina benefici nei pazienti con ulcera duodenale sanguinante. Nei pazienti con ulcera gastrica l'uso dei farmaci aH2 determina una significativa riduzione dei risanguinamenti e degli interventi chirurgici.

Revisioni Sistematiche sull'uso dei PPI

Articolo	Criteri Inclusione	No. Studi caratteristiche	No pazienti PPI/controllo	Risultati Principali (95%IC)	Risultati Subgr.Analysis	Note
Leontiadis BMJ 2005	<ul style="list-style-type: none"> RCT PPI vs aH2 o placebo UP sang. (endoscopia) <p>Esiti: I° mortalità 30 gg II° risang chir 30 gg</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2 I RCT 18 ome/2 panto/1 lanso 14 ranit o cimet/7 placebo 	<ul style="list-style-type: none"> 137 I/1403 (mort) 1408 I/1423 (risang) 1305 I/1336 (chir) 	<ul style="list-style-type: none"> OR 1.11 (0.79 - 1.57) (mort) 0.46 (0.33 - 0.64) (risang) NINT 12 0.59 (0.46 - 0.76) (chir) NINT 20 <p>(Stessi risultati se inclusi solo 10 RCT di qualità migliore)</p>	<ul style="list-style-type: none"> No differenze in tutte le subgroup analysis: PPI vs ranit o vs placebo PPI ev o PPI os PPI alte dosi o PPI altre dosi Tx Endo o no Tx endo Active bleed/NIBWV 	<ul style="list-style-type: none"> PPI riducono risanguinamenti e chirurgia ma non mortalità. I risultati indicano un possibile aumento mortalità, ma gli autori lo ritengono improbabile su basi cliniche. I PPI sono efficaci per via ev e per os. I PPI ev sono efficaci ad alte dosi (bolo + inf) e a dosi diverse dalle alte dosi
Bardou M Aliment Pharmacol Ther: 2005	<ul style="list-style-type: none"> RCT francesi/inglesi PPI UP sang.ad alto rischio (F la -> IIb) <p>Esiti: mortalità 30 gg, risang a 30 gg, chir 30 gg</p>	<ul style="list-style-type: none"> 18 RCT 4 HD-IV-PPI** 4 ome 2 placebo/1 cimet/1 ranit+SST 4 HD-PO-PPI# 3 ome/1 lanso 2 ranit/2 placebo 10 nonHD-PPI* 10 ome 3 ranit/2 cimet/1 placebo/..altri 5 non valutabili 	<ul style="list-style-type: none"> 682 pz HD-IV 448 pz HD-PO 725 pz nonHD 	<ul style="list-style-type: none"> % HD-IV vs placebo -14.6 (-16.2, -12.9) (risang) -5.4 (-8.4, -2.2) (chir) -2.7 (-9.2, +3.8) (mort) vs aH2 -20.6 (-24.7, -16.6) (risang) -1.0 (-8.0, +6.1) (chir) -2.4 (-17.7, +12.9) (mort) vs aH2+SST -13.2 (-22.3, -4.1) (risang) HD-PO vs placebo -15.3 (-16.5, -14.0) (risang) -3.3 (-6.3, +0.3) (chir) -1.4 (-2.7, +0.2) (mort) HD-PO vs aH2 +1.7 (-2.1, +5.4) (risang) -1.6 (-10.4, +7.2) (chir) +2.1 (-1.9, +6.0) (mort) nonHD-IV-PPI vs placebo -25.0 (-29.3, -20.7) (risang) -16.2 (-18.1, -14.2) (chir) -3.5 (-4.6, -2.4) (mort) nonHD-IV-PPI vs aH2 -14.4 (-21.2, -7.7) (risang) +0.1 (-2.1, +3.1) (chir) +0.8 (-2.7, +4.4) (mort) 	<ul style="list-style-type: none"> Escludendo uno studio (Hasselgren Scand J Gastroenterol 1997;32:328-33) che ha una mortalità inaspettamente bassa nel gruppo controllo (0.6%), l'effetto dei PPI vs placebo (-5%; -7.7, -2.3) e vs aH2 (-4.7; -8.9, -0.6) diventa significativo anche per la mortalità HD-PO-PPI Netta riduzione risanguinamenti - non è chiaro quanto siano generalizzabili i risultati in quanto 3 RCT su 4 erano composti da pazienti non-caucasici. NonHD-IV-PPI Il suo uso è associato a miglioramenti degli esiti ma è difficile trasferire questo dato alla pratica clinica a causa dell'eterogeneità di dosi e tempi di somministrazione (vedi sotto) ** regimi HD-IV-PPI (40-80 mg bolo + 6.7-8 mg/h x 3 gg) # regimi HD-PO-PPI (lanso 60 mg o ome 80 mg) *regimi nonHD-IV-PPI (ome: 40 mg os, 20-40/3-6 h ev, 40 mg bolo + 80 mg inf, 40 mg/12 h x 3 gg, 80 mg bolo + 40 mg/12 h, 40 mg/12 h x 2 gg + 40mg/die os) 	

Articolo	Criteri Inclusione	No. Studi caratteristiche	No pazienti PPI/controllo	Risultati Principali (95%IC)	Risultati Subgr. Analysis	Note
Khuroo J Gastroenterol Hapatol 2005	<ul style="list-style-type: none"> RCT PPI vs aH2 o placebo UP sang. Esclusi RCT paragonanti PPI con Tx endoscopica Esiti: <ul style="list-style-type: none"> mortalità risanguinamento chirurgia mortalità totale mortalità "da ulcera" mortalità non "da ulcera" 	<p>26 RCT 10 RRCT-DC 22 Ome/3 Lanso/1 Panto 17 aH2/9 placebo</p>	2317/2353	<p>OR</p> <p>Sanguinamento (25 RCT) 0.49 (0.41 – 0.59) NNT 11</p> <p>Chirurgia (24 RCT) 0.61 (0.48 – 0.76) NNT 28</p> <p>Mortalità (25 RCT) 1.02 (0.76 – 1.37)</p> <p>Mortalità "da ulcera" (16 RCT) 0.57 (0.35 – 0.96) NNT 112</p> <p>Mortalità non "da ulcera" (16 RCT) 1.6 (1.06 – 2.41) NINH 80</p>	<p>aH2 o vs placebo</p> <p>No differenze in nessun endpoints</p> <p>Tx endo vs no Tx endo</p> <p>No differenze in nessun endpoints</p> <p>IV-PPI vs PO-PPI</p> <p>No differenze risang e chir.</p> <p>Mortalità totale</p> <p>IV-PPI 1.15 (1.05-1.57)</p> <p>PO-PPI 0.43 (0.17 – 0.91)</p>	<p>Un'analisi di sensibilità ha (RCT DC, RCT con score più alto) non evidenziato variazioni degli esiti</p> <p>Sanguinamento</p> <p>Eterogeneità statisticamente significativa.</p> <p>corretta eliminando 3 trials; dopo questa variazione (22 RCT) OR = 0.4 (0.32-0.5)</p> <p>Mortalità</p> <p>Rimane il problema del trial outlier (Hasselgren Scand J Gastroenterol 1997;32:328-33) che influisce sia sulla mortalità totale che su quella non "da ulcera"</p>
Andriulli Am J Gastroenterol, 2005	<ul style="list-style-type: none"> RCT PPI vs placebo o antiH2 Esiti <ul style="list-style-type: none"> Risanguinamento Chirurgia Mortalità 	35 RCT	4843 pazienti	<p>PPI vs placebo (3 RCT 1045 pz) Sanguinamento OR 0.50 (0.26-0.96) Chir e Mort NS</p> <p>PPI vs aH2 (8 RCT 816 pz) Sanguinamento OR 0.31 (0.15-0.66) Chirurgia OR 0.53 (0.29-0.98) Mortalità NS</p> <p>Endo Tx+PPI vs PPI (5 RCT 351 pz) Sanguinamento OR 0.19 (0.09-0.37) Chirurgia 0.17 (0.06-0.45) Mortalità NS</p> <p>Endo Tx+PPI vs Endo Tx (5 RCT 986 pz) Sanguinamento OR 0.51 (0.37-0.71) Chir e Mort NS</p> <p>Endo Tx+PPI vs Endo Tx+aH2 (9 RCT 974 pz) Sanguinamento OR 0.67 (0.35-1.25) Chir e Mort NS</p>	<p>I PPI in monoterapia riducono costantemente i risanguinamenti quando paragonati a placebo o aH2 e la chirurgia rispetta ad aH2. I PPI non riducono la mortalità. La terapia endoscopica è più efficace dei PPI soli nel ridurre i risanguinamenti. L'aggiunta dei PPI alla terapia endoscopica riduce i sanguinamenti. I pazienti sanguinanti al momento dell'endoscopia sono pochi. Dove era possibile il paragone, non sono state trovate differenze tra le vie di somministrazione (EV vs OS) o le modalità di somministrazione (infusione vs boli)</p>	