



LE LESIONI SANGUINANTI DEL TRATTO DIGESTIVO E GASTROPROTEZIONE: CHE COS'E' CAMBIATO NEGLI ULTIMI DIECI ANNI?

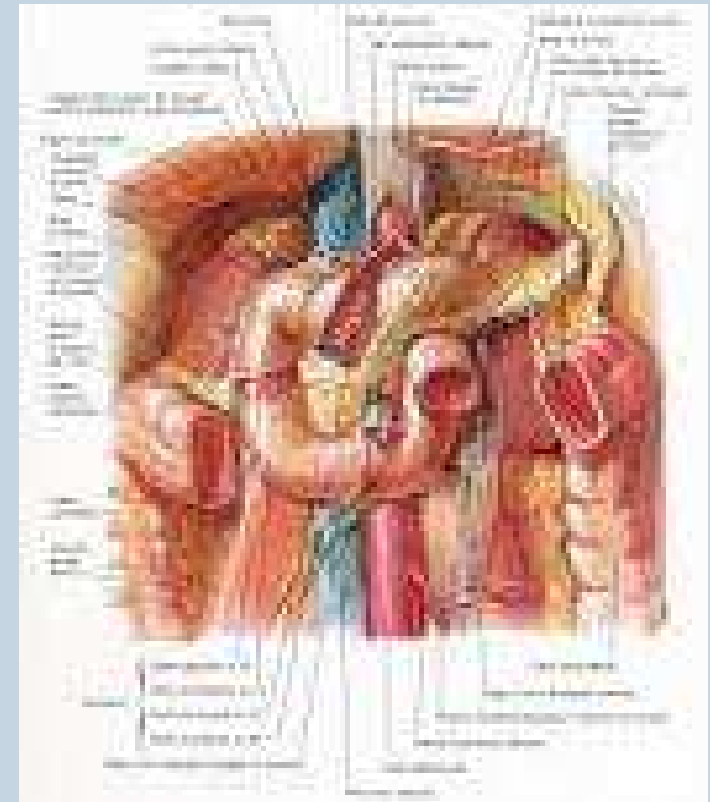
*Dr.ssa Cecilia Carloni
UOC Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva
Ospedale di Vaio*

EMORRAGIE DIGESTIVE

L' emorragia acuta è una delle principali urgenze digestive e rimane una causa rilevante di morbilità e mortalità.

In base alla sede del sanguinamento si distinguono:

- **SUPERIORI 80 %** (a monte del legamento di Treitz)
- **INFERIORI 20%** (a valle del legamento del Treitz)



EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI

- EPIDEMIOLOGIA
- FATTORI DI RISCHIO
 - ✓ FANS
 - ✓ ASA
 - ✓ H. PYLORI
- PREVENZIONE (NOTA AIFA 1)

EMORRAGIE DIGESTIVE DEL TRATTO SUPERIORE

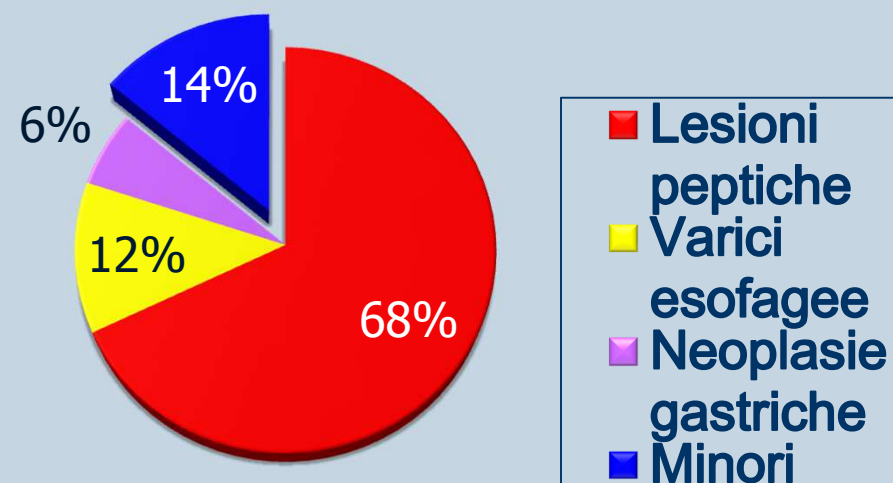
- ✓ Incidenza: 48-160 casi / 100.000 ab anno
- ✓ Costi elevati: 3.402 \$ non complicate, 5.632 \$ complicate
- ✓ 80% ha prognosi favorevole (arresto spontaneo e non recidiva)
- ✓ 20% persistenza o recidiva di sanguinamento:
 - 10% entro 72 ore
 - 15% entro 30 giorni

Quan S et al. WJG 2014
Lanas A et al. Scand JG 2013
Lassen A et al. AJG 2006

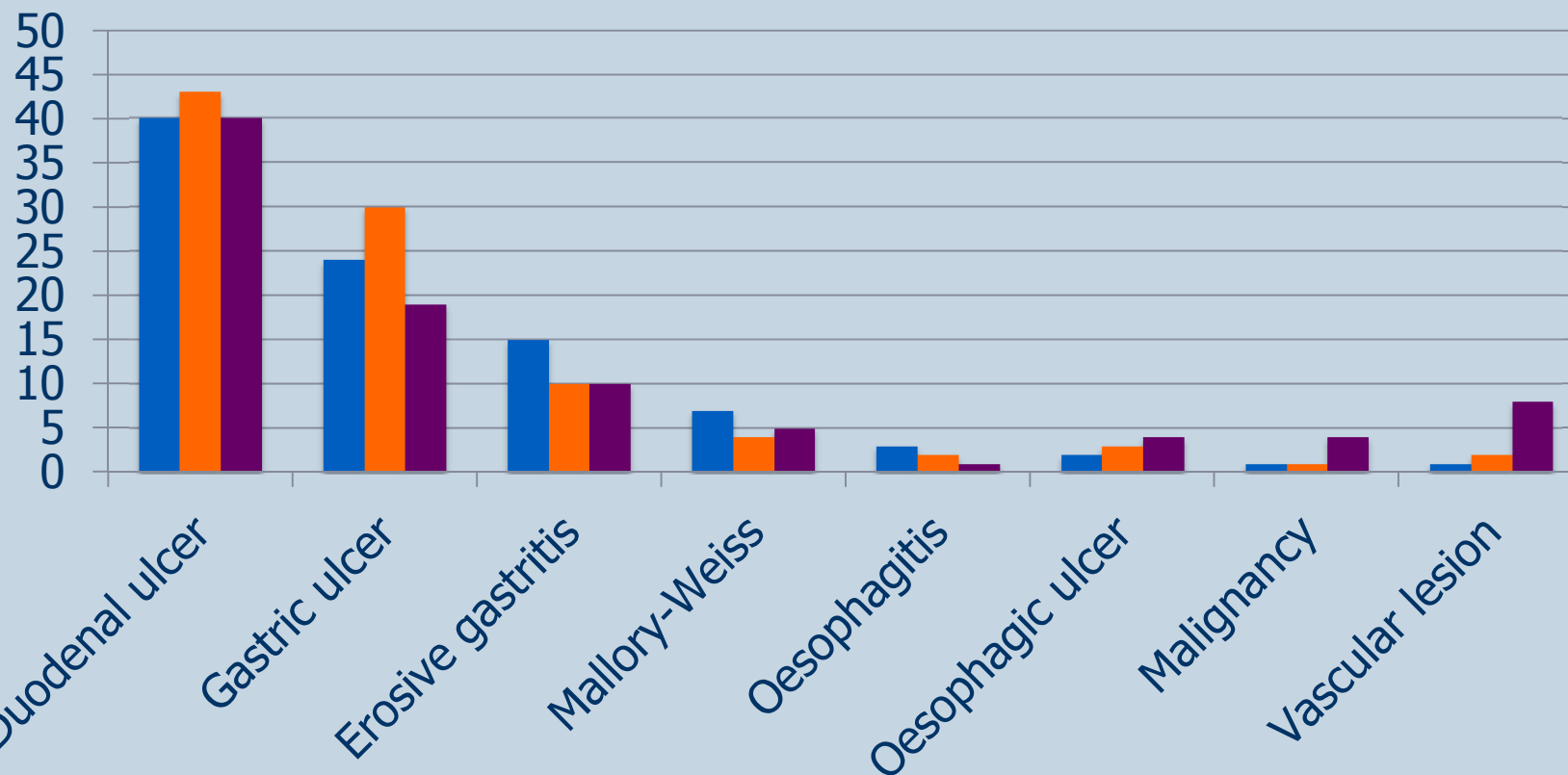
INCIDENZA

Diagnosi	Katschinski 1989	Holman 1990	Rockall 1995	Langstreth 1995	Henrion 2008
Ulcera peptica	46%	50,4%	35%	61,6%	48,5%
Erosioni gastroduodenali	6%	22%	11%	14,3%	6,5%
Esofagite	3%	12,1%	10%		9%
Varici	3%	3,7%	4%	6,2%	15%
Sindrome di Mallory-Weiss	4%	3.7%	5%		8%
Neoplasie gastrointestinali	1%	0.9%	4%		
Altre cause	14%		6%	9,7%	9%
Cause sconosciute	18%		25%	8,1%	4%
Non indagati	5%				

- ✓ Sindrome di Mallory-Weiss (2-5%)
- ✓ Esofagiti
- ✓ Malformazioni vascolari
- ✓ Lesione di Dieulafoy

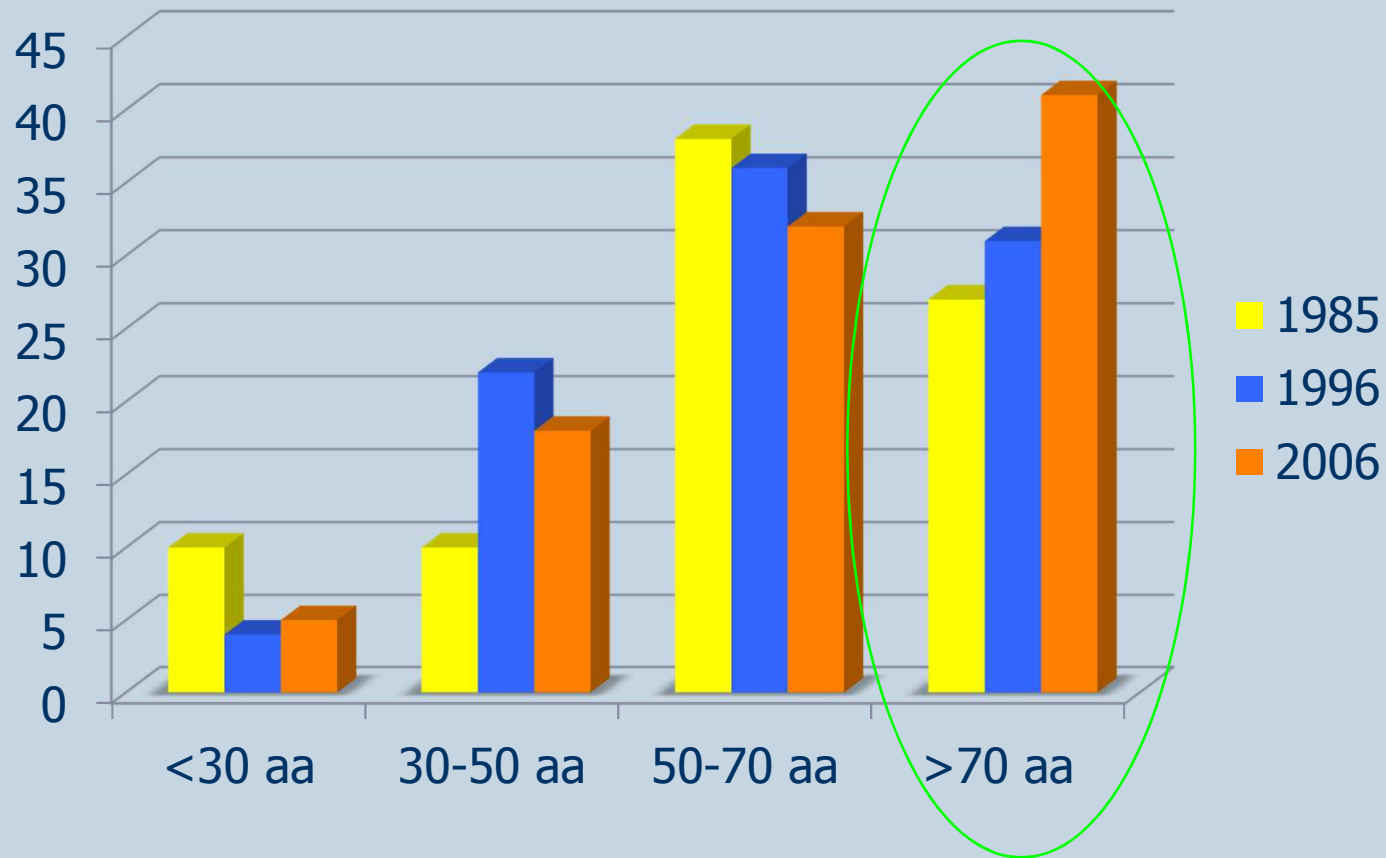


Le emorragie digestive superiori non-varicose: come siamo cambiati?



1986		40	24	14	7	3	2	1	1
1995		43	30	10	3	2	3	1	2
2006		40	18	10	4	1	4	4	8

Le emorragie digestive superiori non-varicose: come siamo cambiati?



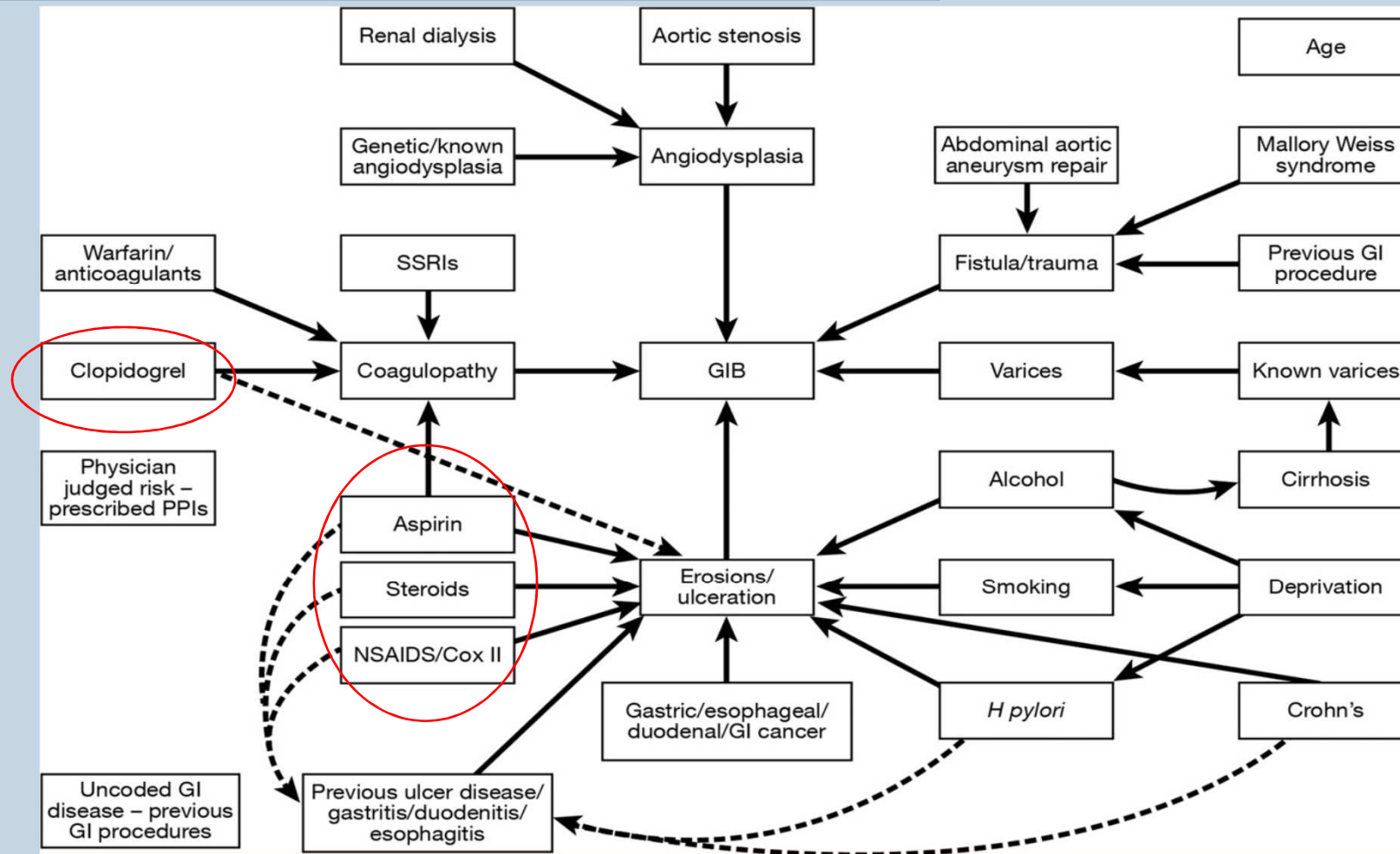
Mortalità nelle emorragie digestive superiori non varicose

	Mortalità (%)
Avery Jones, 1957	6
Rockall 1995,1996	9-14
Van Leerdam, 2003	3-14.6
Marmo, 2008	4.5

- Mortalità superiore nei pazienti >65 aa
- Comorbidità (cardiovascolari, renali, respiratorie, consumo ASA, FANS)



D EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI

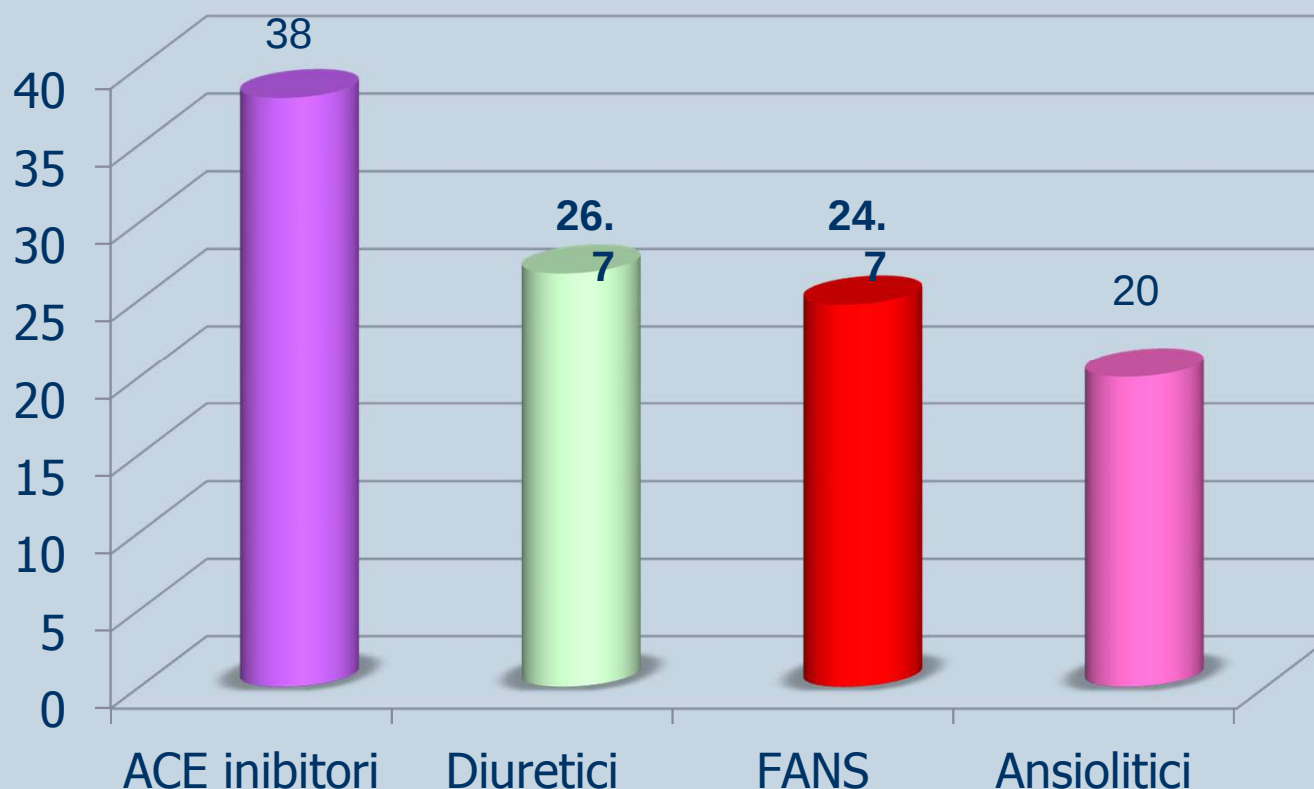


Alcuni dati sul consumo di FANS



- Ogni anno nel mondo circa 500 milioni di prescrizioni (100 milioni USA)
- 30 milioni di persone nel mondo usano un FANS ogni giorno
- Nel mondo ogni giorno 70 milioni di persone assumono FANS/ASA
- 40-50% degli utilizzatori >65 anni
- Il consumo di FANS sta salendo per:
 - aumento delle specialità disponibili senza ricetta
 - uso dell'aspirina come antiaggregante
 - invecchiamento della popolazione

ni dati sul consumo di FANS nel Nord Italia



Popolazione di 3.100 soggetti > 65
anni

96.4% uso cronico di farmaci

24.7 uso cronico di FANS

Pilotto et al

Dati dal Regno Unito



Il solo uso di FANS è responsabile di:

10.000 ricoveri in PS/anno
100 episodi di ulcere sanguinanti/anno
2.000 decessi/anno

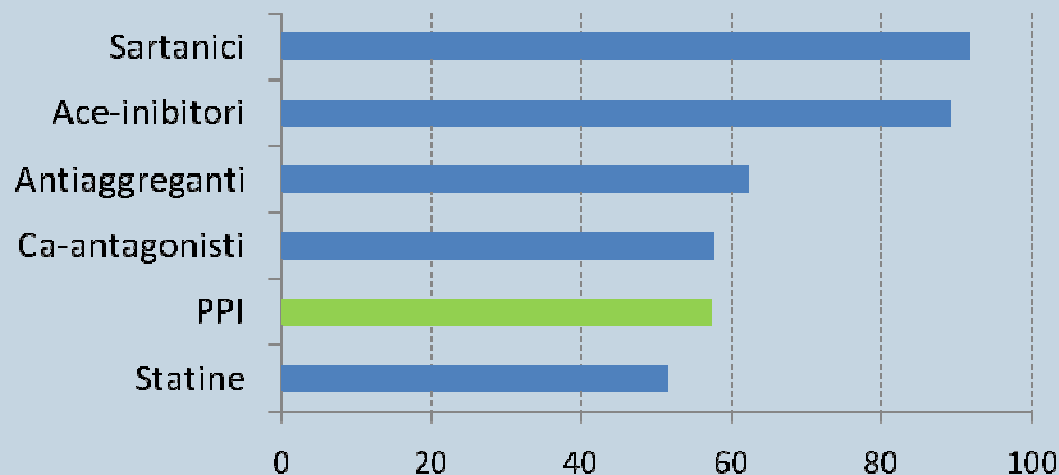
Aliment Pharmacol Ther, 1997

Utilizzo PPI e costo della terapia in Italia

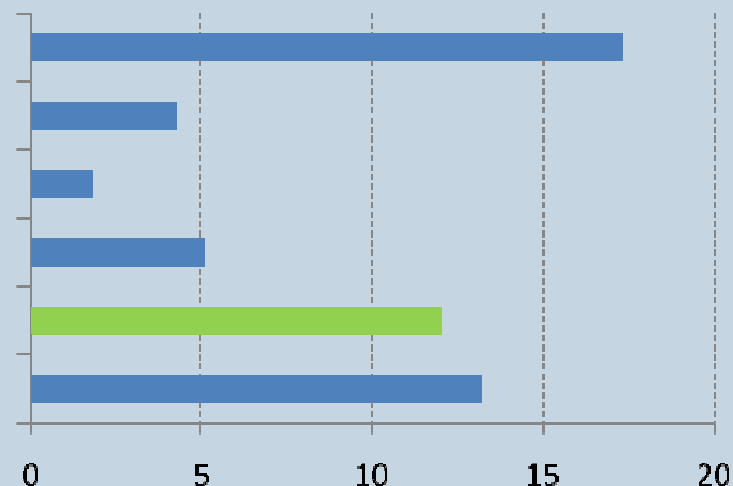
Rapporto OsMed (AIFA) gennaio-settembre 2010

Andamento consumi farmaceutici territoriali di classe A-SSN

Prescrizione: i farmaci “top six”



Spesa “pro capite”



PPI (2009 vs. 2010): incremento di prescrizione **+ 12.5%**
incremento di spesa **+7%**

4 PPI (Lanso-Eso-Ome-Panto) tra i primi 10 principi attivi per spesa

Appropriatezza della gastroprotezione in medicina generale

**S. Morini , A. Zullo, D. Oliveti, A. Chiriatti, R. Marmo, D.A. Chiuri, G.
Marotti, L. Morelli, C. Hassan**

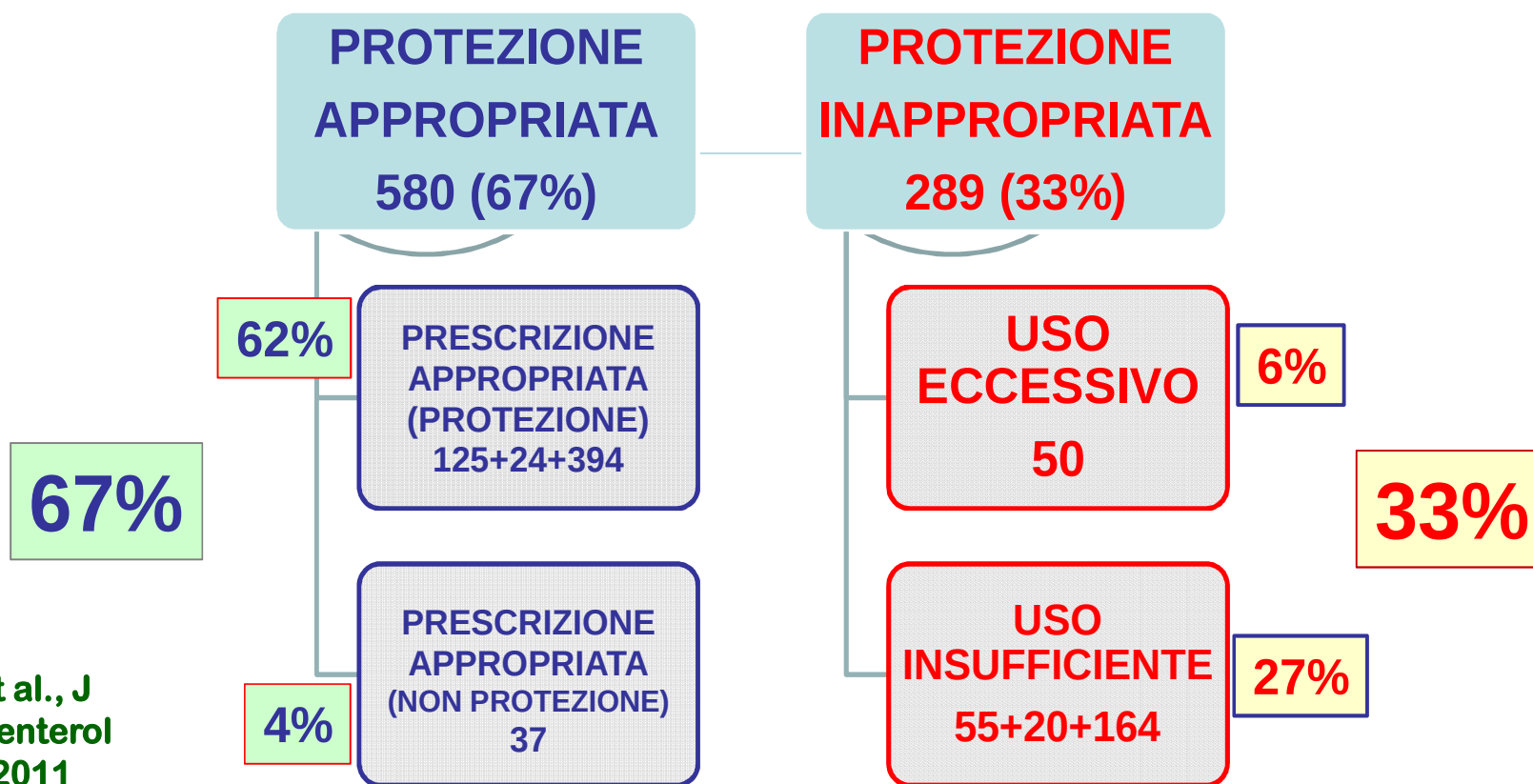
Journal of Clinical Gastroenterology, 45, 780-784, 2011

Pazienti valutati	3.433
Pazienti in terapia cronica con FANS	869 (25%)
≈ 1 fattori di rischio	727 (84%)
≥ 65 anni	602
≤ 65 + fattori di rischio	125
Pazienti in terapia gastroprotettiva	593 (68%)

Prescrizione appropriata o inappropriata?

IPP: Prescrizione inappropriata

Fattori di rischio	<65 anni		>65 anni	
	PROTEZIONE SI	PROTEZIONE NO	PROTEZIONE SI	PROTEZIONE NO
NO	50	37	24	20
UK*~3+	125	55	394	164



EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI

- EPIDEMIOLOGIA
- FATTORI DI RISCHIO
 - ✓ FANS
 - ✓ ASA
 - ✓ H. PYLORI
- PREVENZIONE (NOTA AIFA 1)

GASTROLESIVITA' DA FANS-ASA



FANS

ASA

Danno epiteliale

Danno microvascolare

Effetti diretti

Inibizione sintesi PG

**Inibizione sintesi PG
Produzione mediatori flogosi**

↑ Retrodiffusione H^+
↓ Metabolismo ossidativo
↓ Idrofobicità di superficie

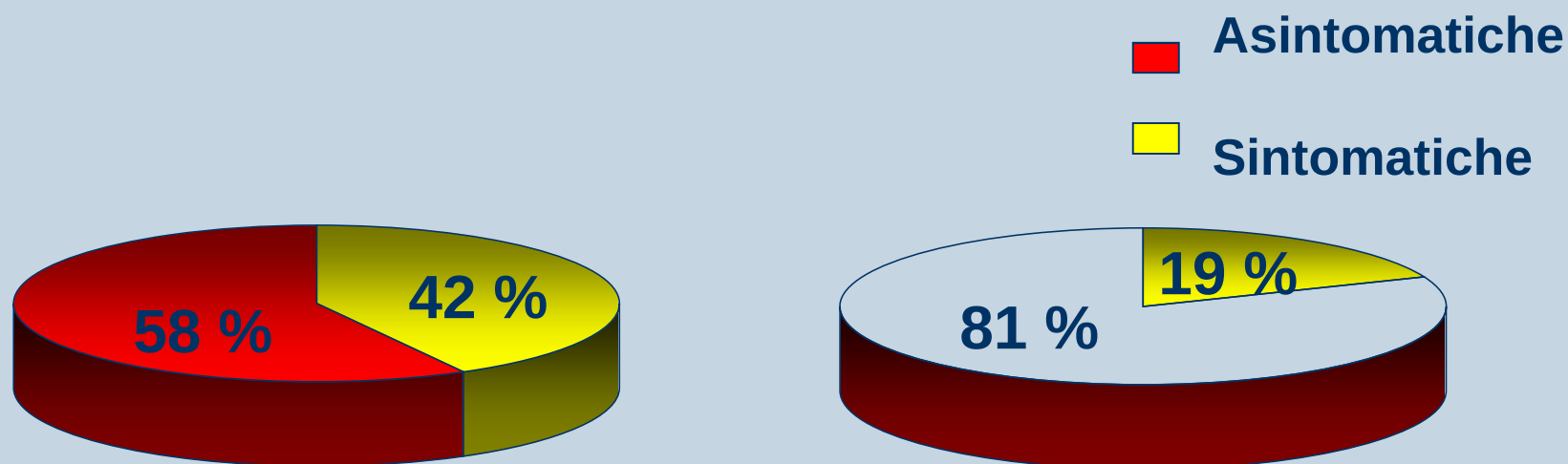
↑ Secrezione acida
↓ Produzione e secrezione di muco
↓ Secrezione di bicarbonato
↓ Flusso ematico
↓ Proliferazione cellule epiteliali

↑ Espressione molecole di adesione
↑ Migrazione e adesione neutrofili
Stasi vascolare e ischemia
↑ Rilascio radicali liberi e proteasi

Danno Gastrointestinale da FANS

■ Le manifestazioni cliniche

Nella maggior parte dei casi le lesioni sono asintomatiche.



Armstrong, Blower, 1987

Singh, 1996

I FANS: effetti indesiderati

■ LESIONI

- 60% erosioni con sanguinamento lieve,
- 30% ulcere asintomatiche (rischio più elevato a livello gastrico)
- **Complicanze** (es. sanguinamento, perforazioni): 1.0-1.5% di incidenza annua

RISCHIO MAGGIORE NEL PRIMO MESE DI TRATTAMENTO

Risk for serious GI complications related to use of NSAID drugs.

A meta-analysis.

16 studies (1975-1990; 6 RCT, 9 cohort studies)

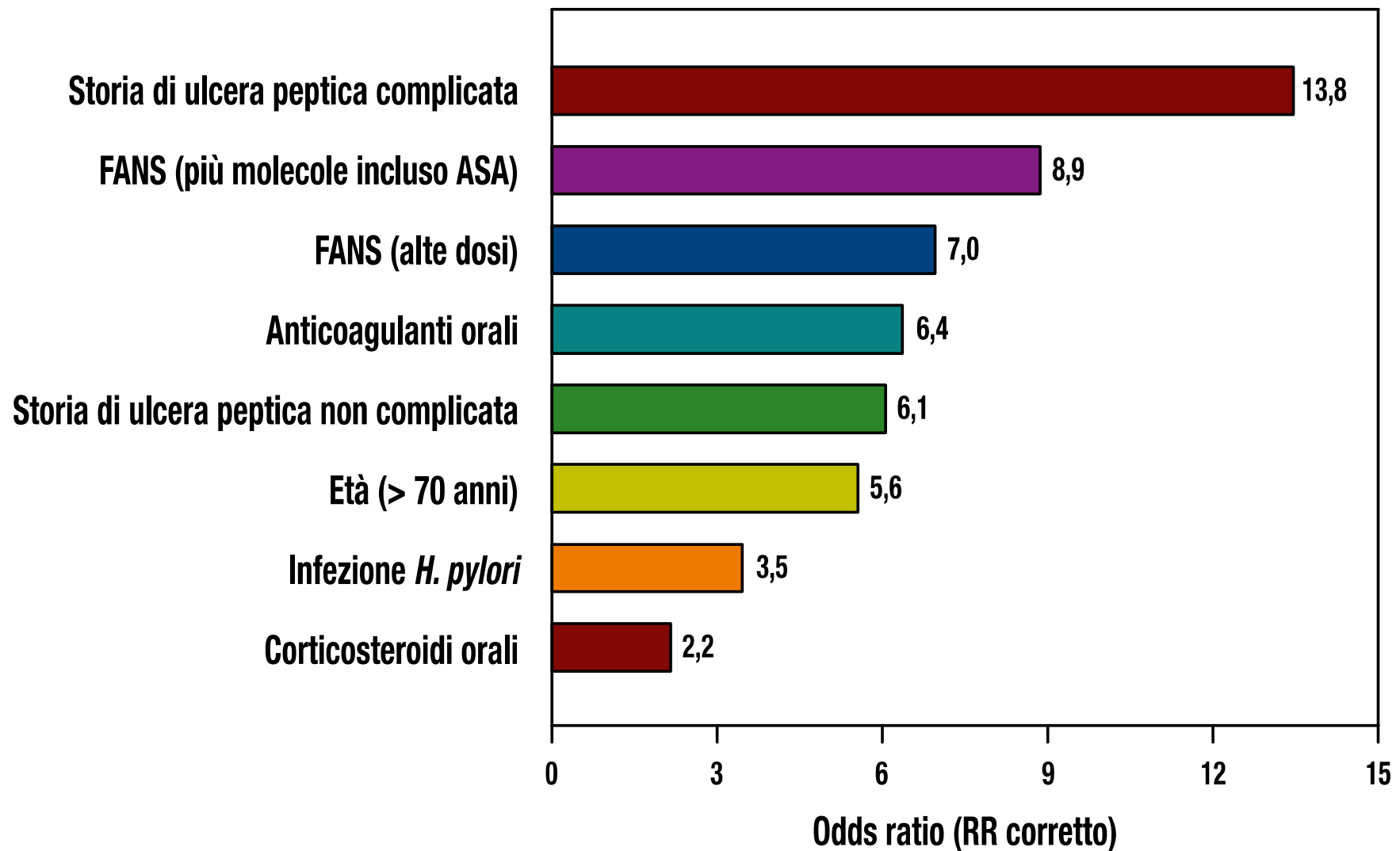
Association between use of NSAIDs and adverse GI events

	Overall odds ratio	Summary odds ratios
16 studies	2.74	
>65 ys		5.52
<65 ys		1.65
Concomitant corticosteroids		1.83
Subsequent GI event		4.76

**Rischio di eventi GI severi 3 volte superiore nei consumatori
RA: 1-1.5/100 pz trattati/anno (mortalità 0.13%/anno)**

*Gabriel SE et al, Ann Intern
Med 1999*

Fattori di rischio per sanguinamento G-I superiore con uso di FANS



Profilassi del Danno Gastrointestinale da FANS

Strategie generali

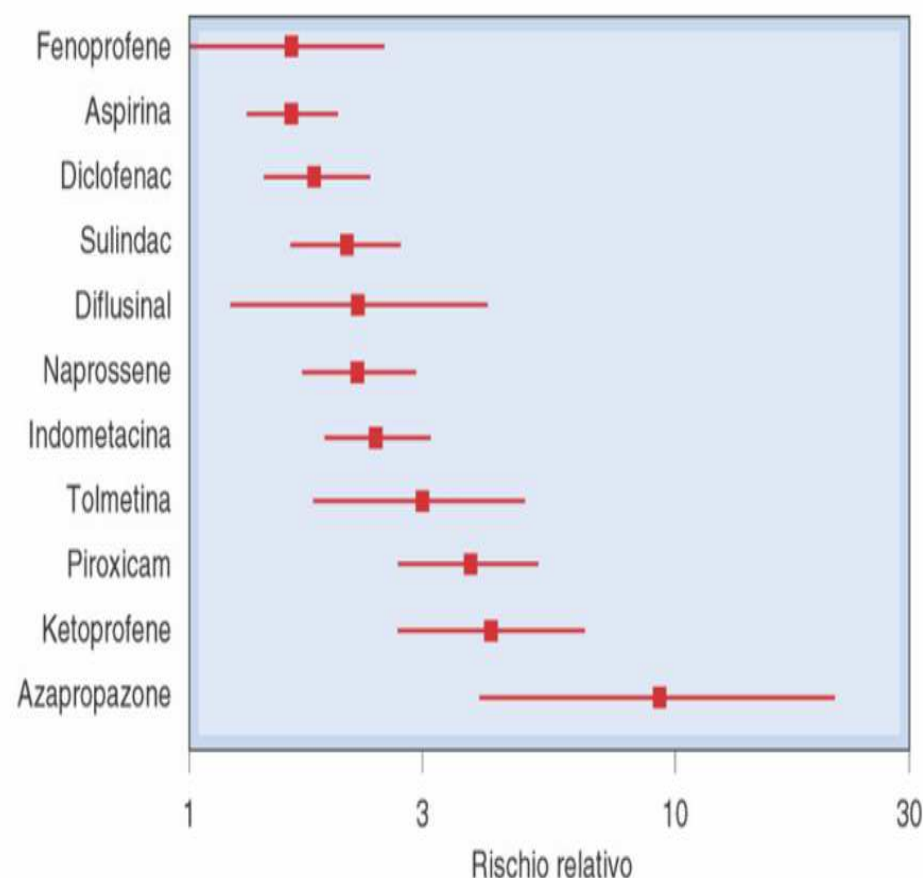


Table 2 Relative risk and 95% confidence interval of upper gastrointestinal bleeding according to plasma half life of non-steroidal anti-inflammatory drugs and stratified by daily dose

NSAID plasma half life	Patients	Controls	Age-adjusted RR (95% CI)	Adjusted condition RR (95% CI)*
All NSAID dose				
<12 H	406	388	2.4 (2.1 to 2.8)	4.0 (3.3 to 4.9)
≥12 H	207	95	5.1 (4.0 to 6.5)	9.4 (6.9 to 12.7)
Low-medium daily dose				
<12 H	250	275	2.1 (1.8 to 2.5)	<u>3.5 (2.8 to 4.5)</u> ←
≥12 H	58	41	3.3 (2.2 to 4.9)	<u>6.4 (3.9 to 10.6)</u> ←
High daily dose				
<12 H	156	113	3.4 (2.5 to 4.1)	<u>5.0 (3.6 to 6.9)</u>
≥12 H	149	54	6.4 (4.7 to 8.8)	12.4 (8.1 to 18.8)

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

*Adjusted for age, sex, calendar semester, ulcer history, nitrates, anticoagulants, antiplatelets, acid-suppressing drugs, coxib and aspirin use.

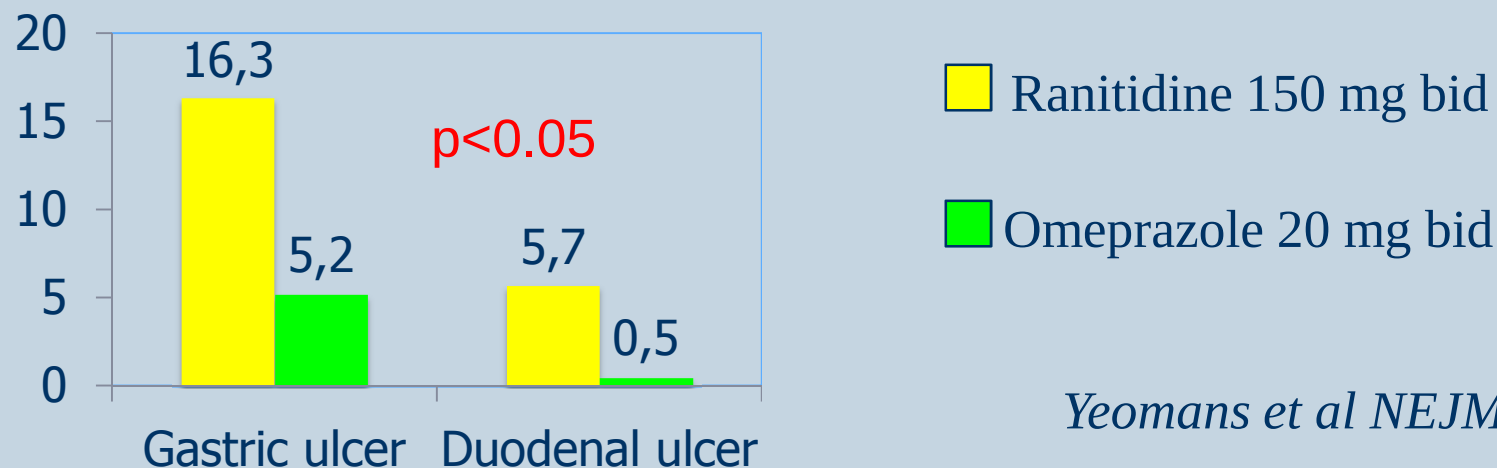
RR dose dipendente
RR correlato all'emivita
plasmatica

Lanas et al, Gut 2006

Profilassi del Danno Gastrointestinale da FANS

Scelta dei Farmaci

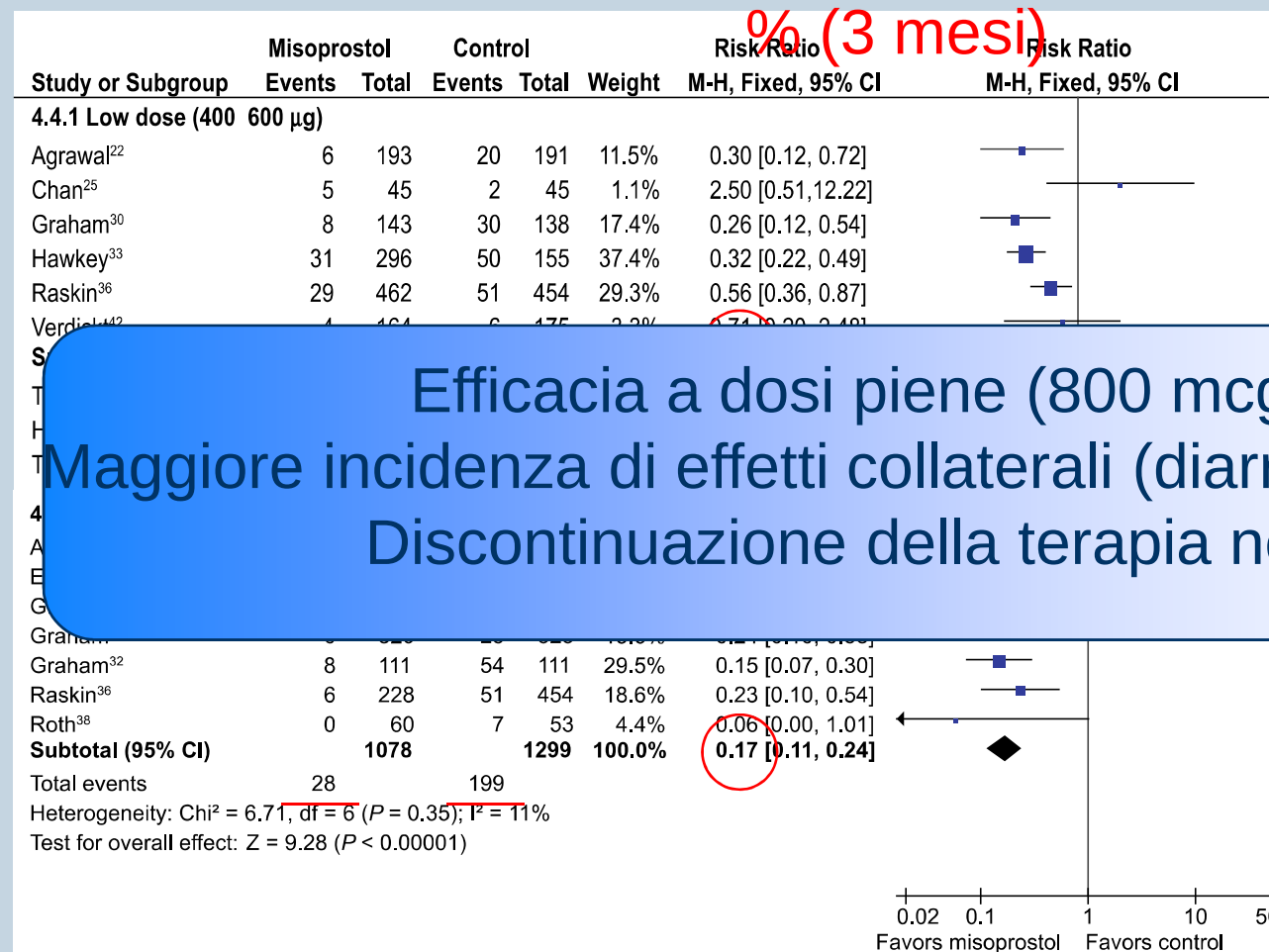
- ✓ Misoprostolo 200 mcg 4 volte/die (grado A)
- ✓ **PPI a dosaggi standard (grado A)**
- ✓ Uso H2 bloccanti a scopo profilattico non è raccomandato per scarsa efficacia (vs PPI)



Yeomans et al NEJM 1998

Metanalisi: misoprostolo vs placebo nella prevenzione di UG ed UD e delle complicanze

Riduzione del rischio relativo per UG del 73 % e per UD del 50

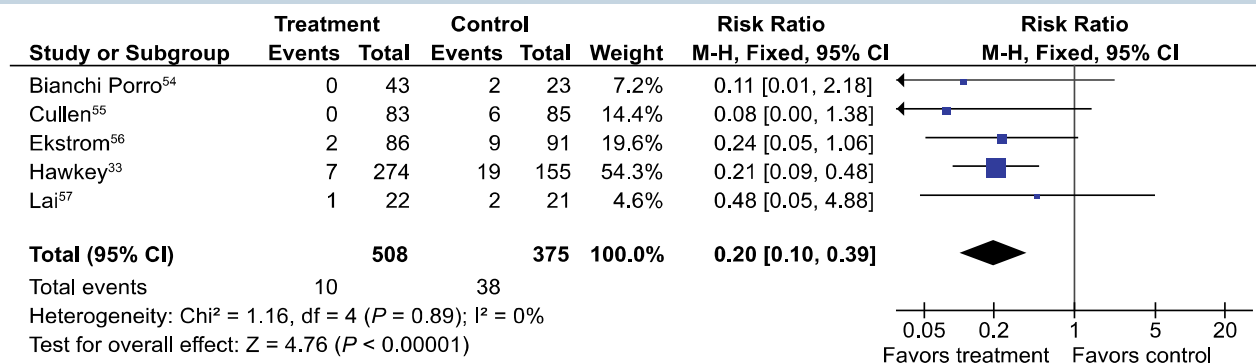


Efficacia a dosi piene (800 mcg/die)

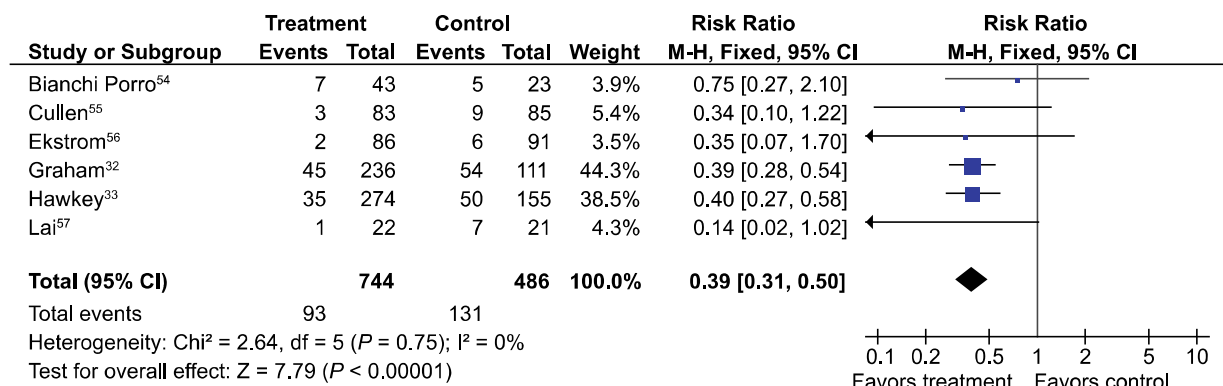
Maggiore incidenza di effetti collaterali (diarrea, addominalgia)

Discontinuazione della terapia nel 30%

Metanalisi: PPI vs placebo nella prevenzione di UG, UD e delle complicanze



Riduzione R
UD
RR: 0.20



Riduzione R
UG
RR: 0.39

Rostom et al NEJM 1998

>efficacia rispetto a misoprostolo nella
prevenzione di UG e di UD
In terapia con FANS

Hawkey CJ et al NEJM 1998

Anti-Cox 2 vs FANS nella prevenzione di UG e UD

UD:

riduzione del rischio

assoluto 3%

UG:

riduzione del rischio

assoluto 14%

UG+UD:

riduzione del rischio

assoluto 16%

**Anti-Cox2 vs FANS: riduzione del 50 % della
gastrolesività**

Ulcere complicate	RR	Event probability (%)
Selective Cox-2 + PPI	0.07	0.04
Selective Cox-2	0.25	0.13
FANS+PPIs	0.28	0.15

Rostom et al, 2006

Linee Guida per la prevenzione delle complicanze dell' ulcera FANS-correlata (American College Gastroenterology)

Table 1. Patients at increased risk for NSAID GI toxicity

High risk

1. History of a previously complicated ulcer, especially recent
2. Multiple (>2) risk factors

Moderate risk (1–2 risk factors)

1. Age >65 years
2. High dose NSAID therapy
3. A previous history of uncomplicated ulcer
4. Concurrent use of aspirin (including low dose) corticosteroids or anticoagulants

Low risk

1. No risk factors

H. pylori is an independent and additive risk factor and needs to be addressed separately (see text and recommendations).

Lanza et al, Am J G 2009

Raccomandazioni nella prevenzione delle complicanze dell' ulcera FANS-correlata (ACG 2009)

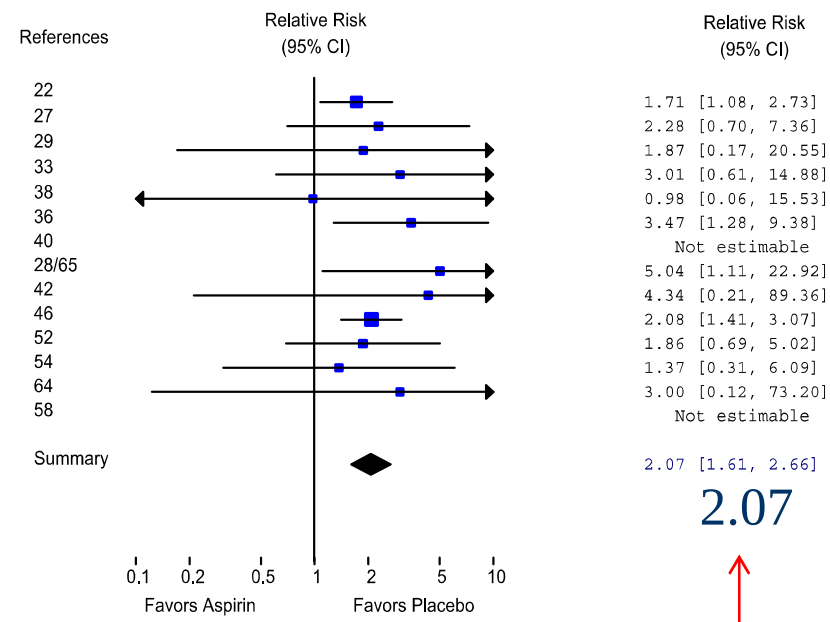
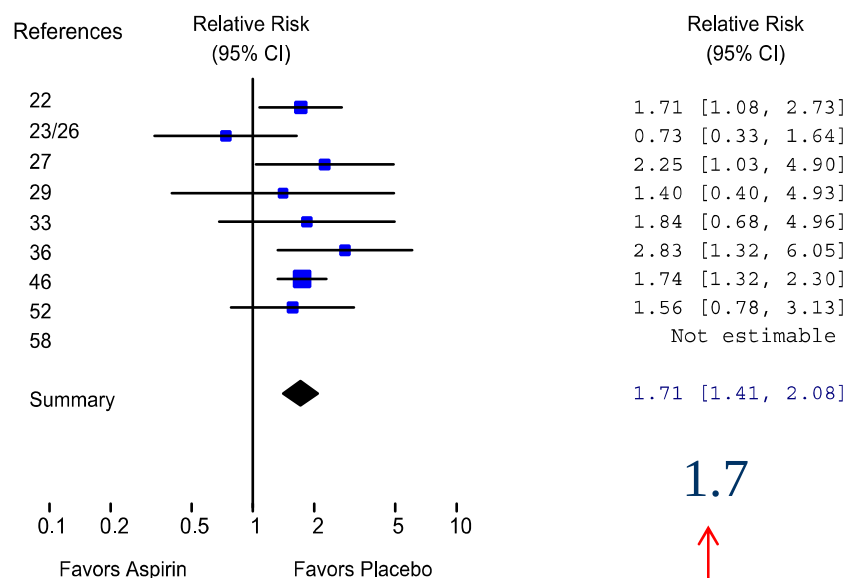
RISCHIO GASTROINTESTINALE	BASSO	MODERATO	ALTO
	FANS GASTROLESIVITA' DOSE MINIMA EFFICACE	ANTI-COX2 FANS+PPI	TERAPIA ALTERNATIVA ANTI-COX2+PPI

Anti-Cox2 vs placebo: in pz con storia IMA aumento mortalità 6/100 trattati/anno

Reale alternativa a FANS+PPI solo nei pazienti a basso rischio cardiovascolare

Systematic review and Meta-analysis of Adverse Events of Low dose aspirin

25 RCT; RCT aspirina (n 30.479) vs Placebo (n 30.515)
Aspirina in prevenzione primaria e secondaria a basse dosi (75-325 mg/die)



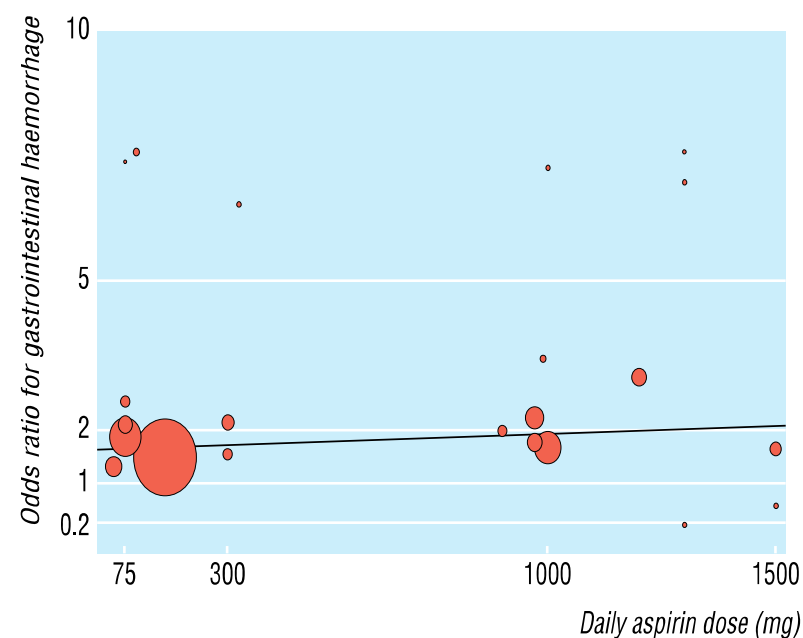
RR per sanguinamento maggiore: 1.7-2.07

RA per sanguinamento maggiore con ASA: 0.12%
anno (1 episodio/800 pz/anno)

McQuaid, Laine 2006

Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis

Sheena Derry, Yoon Kong Loke



- Intervallo 75-300 mg: non evidenti variazioni nel rischio di lesioni gastrointestinali
- Sopra i 300 mg: incremento dose-dipendente
- Riduzione del rischio di 1.5 ogni 100 mg di riduzione del dosaggio di ASA

	ASA	Placebo	Pooled OR
GI haemorrhage	2.3 %	1.4%	1.59

Revisione sistematica della letteratura (24 RCT; 66.000 pz)

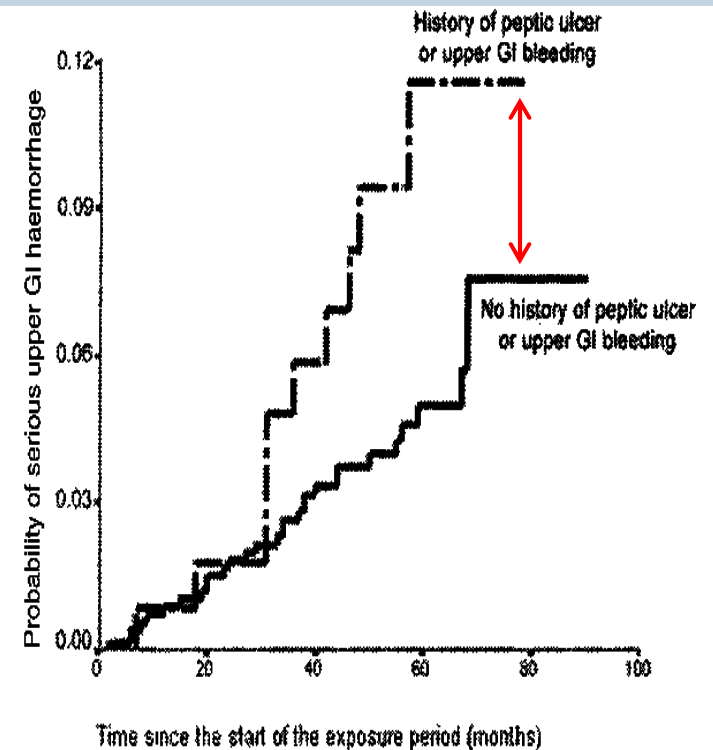
Review article:

gastrointestinal bleeding with **low- dose aspirin: what's the risk?**

◆ *Storia di ulcera peptica o di sanguinamento dal tratto digestivo superiore*

Table 4. Multivariate relative risk of upper GI bleeding requiring hospitalization in 903 aspirin users

n ¼ 903 (100%)	RR (95% CI)	P
History of peptic ulcer or upper GI bleeding	3.1 (1.5–6.5)	0.003
Aspirin dose (per 100 mg/day)	1.8 (1.5–2.9)	0.016
Antisecretory therapy	0.22 (0.07–0.75)	0.015
Nitric oxide donor therapy	0.73 (0.55–0.96)	0.026



Laine et al, APT 2006

Review article:

gastrointestinal bleeding with **low- dose aspirin: *what's the risk?***

- ◆ Concomitante terapia con **anticoagulanti orali** (OR 12)
- ◆ Concomitante terapia con **corticosteroidi** (OR 15)
- ◆ Concomitante terapia con **FANS ed ASA a basse dosi** (OR 3.8)
- ◆ Età > 65 aa

Prevenzione primaria generalizzata con PPI *non giustificata*
Gastroprotezione indicata come *prevenzione secondaria*
Valutare presenza di altri FR

Laine et al, APT 2006



NOTA 1

**FARM
ACI**

**Misoprost
olo
Omepraz
olo
Lansopra
zolo
Pantopraz
olo
Esomepr
azolo**

*La prescrizione a carico del SSN è
limitata:*
alla prevenzione delle complicanze gravi del
tratto GI superiore

- **In trattamento cronico con farmaci
antiinfiammatori non steroidei**
- **In terapia antiaggregante con ASA a basse
dosi**

*Purché sussista una delle seguenti condizioni di
rischio:*

- Storia di pregresse emorragie digestive
- Concomitante terapia con anticoagulanti o
cortisonici
- **Età avanzata**
- **Storia di pregressa ulcera non eradicata**



Walery Jaworski; described in 1893
spiral bacteria in human stomach

The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine, October 2005

The Nobel Assembly at Karolinska Institute has today decided to award



The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2005

jointly to

← Barry J. Marshall and J. Robin Warren →



for their discovery of

"the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and
peptic ulcer disease"



H. PYLORI

FANS

ASA

FATTORI INDIPENDENTI

FATTORI SINERGICI

RISCHIO DI EMORRAGIA DIGESTIVA TRA PAZIENTI IN TERAPIA CON ASA A BASSE DOSI

Risk factor	Adjusted odd ratio
→ <i>H. Pylori</i> infection	4.69 (2.02-10.9)
Ulcer history	15.2 (3.8-60)
Alcohol use	4.26 (1.7-10.4)
Antisecretory therapy	0.10 (0.02-0.31)
Nitrovasodilator therapy	0.26 (0.11-0.58)

Alimentary Pharmacology
Therapeutics 2002

PREVENTING RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING
IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION WHO ARE TAKING
LOW-DOSE ASPIRIN OR NAPROXEN

400 pz con storia di sanguinamento
(250 pz ASA 80 mg/die, Hp pz)

Terapia eradicante 1 settimana
Bismuto 120 mg
Tetraciclina 500 mg
Metronidazolo 400 mg

Omeprazolo 20 mg/die

6 mesi

Placebo

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD
OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX
MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)

percent

Profilassi del danno GI da ASA a dosaggio antiaggregante Raccomandazioni LG

Nella profilassi secondaria del sanguinamento GI da ASA

- *Ricerca Hp e trattare se positivo;
ad eradicazione avvenuta proseguire ASA senza
gastroprotezione
(grado A)*
- *Nei pazienti Hp negativi o non
eradicabili, profilassi con PPI (grado A)*
- *Efficacia dopo i 6 mesi*
- *Effetto sinergico eradicazione e PPI*



Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirine use (Lai et al, NEJM 2002)

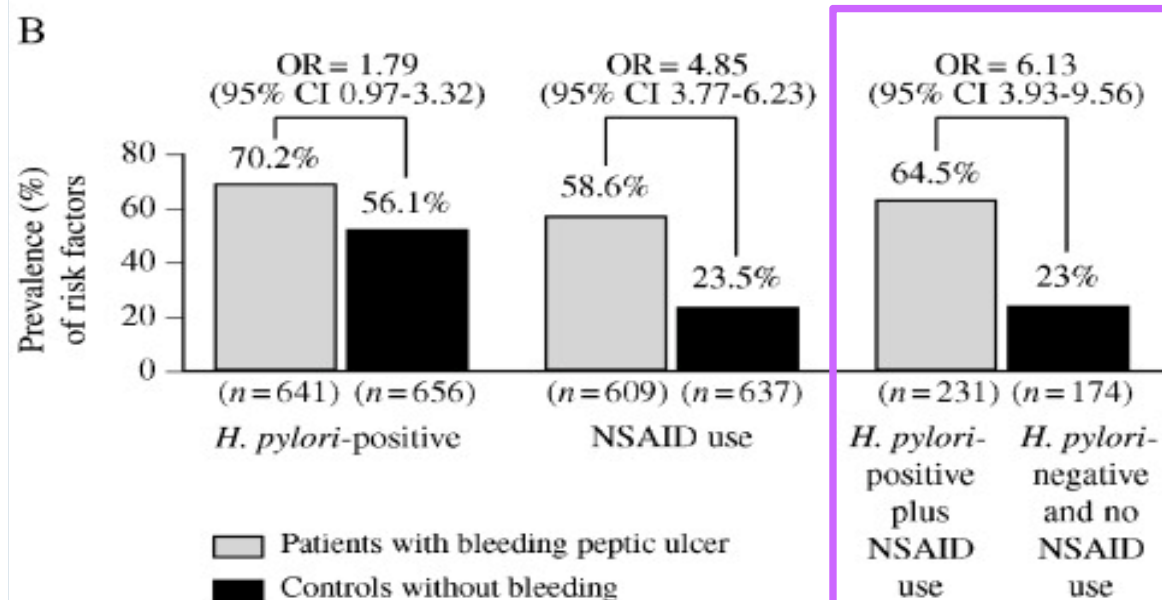
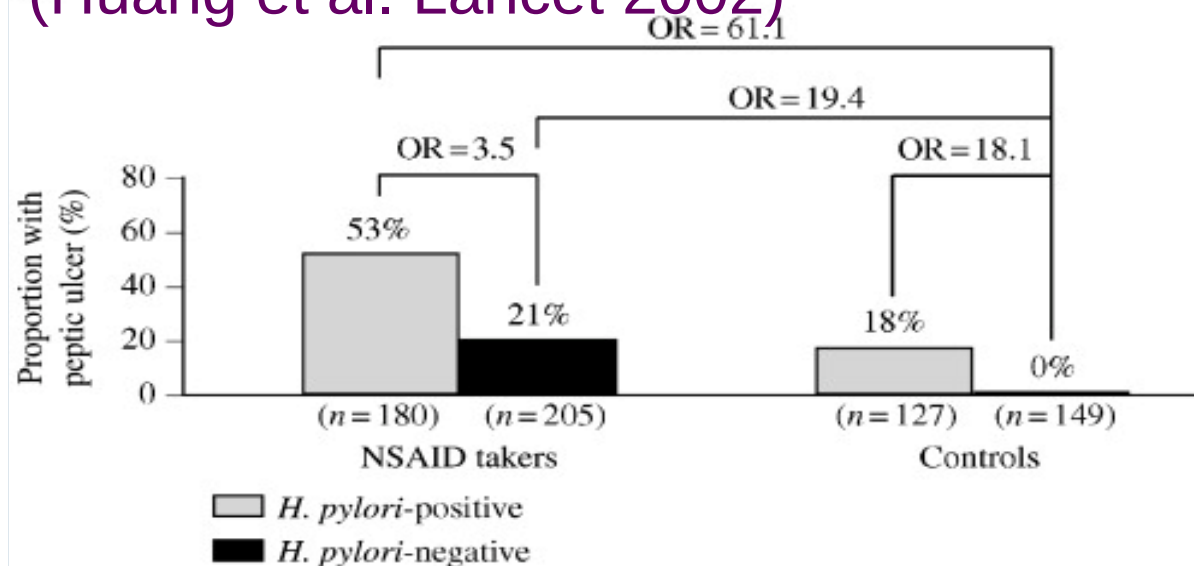
TABLE 3. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RECURRENCES OF ULCER COMPLICATIONS OR CLINICAL REBLEEDING.*

VARIABLE	LANSOPRAZOLE GROUP (N = 62)	PLACEBO GROUP (N = 61)	
Patients with recurrences of complications			
Total — no. (%)	1 (1.6)	9 (14.8)	p 0.008
Site of relapse — no.			
Gastric ulcer	1	8	
Duodenal ulcer	0	1	
Time to relapse — no.			
<6 mo	0	2	
≥6 mo	1	7	
Recurrence of <i>H. pylori</i> infection — no.	0	4	
Deaths — no.	1	0	
Patients with clinical rebleeding†			
Total — no.	0	8 13%	
Age — yr	—	66.5 ± 8.5	
Female sex — no. (%)	—	4 (50.0)	
Time to rebleed — mo	—	22.2 ± 21.6	
Time to surgery — mo	—	22.2 ± 21.6	
Time to death — mo	—	22.2 ± 21.6	
Shock at presentation — no. (%)‡	—	2 (23.0)	
Serum urea level >10 mmol/liter — no. (%)	—	5 (62.5)	
Endoscopic hemostasis required — no. (%)	—	2 (25.0)	

**VALUTAZIONE CASO PER CASO
CON ATTENZIONE AI FR**

METANALISI: RUOLO DI HP E FANS NELL'INSORGENZA DI LESIONI PEPTICHE

(Huang et al. Lancet 2002)



ULCERA PEPTICA

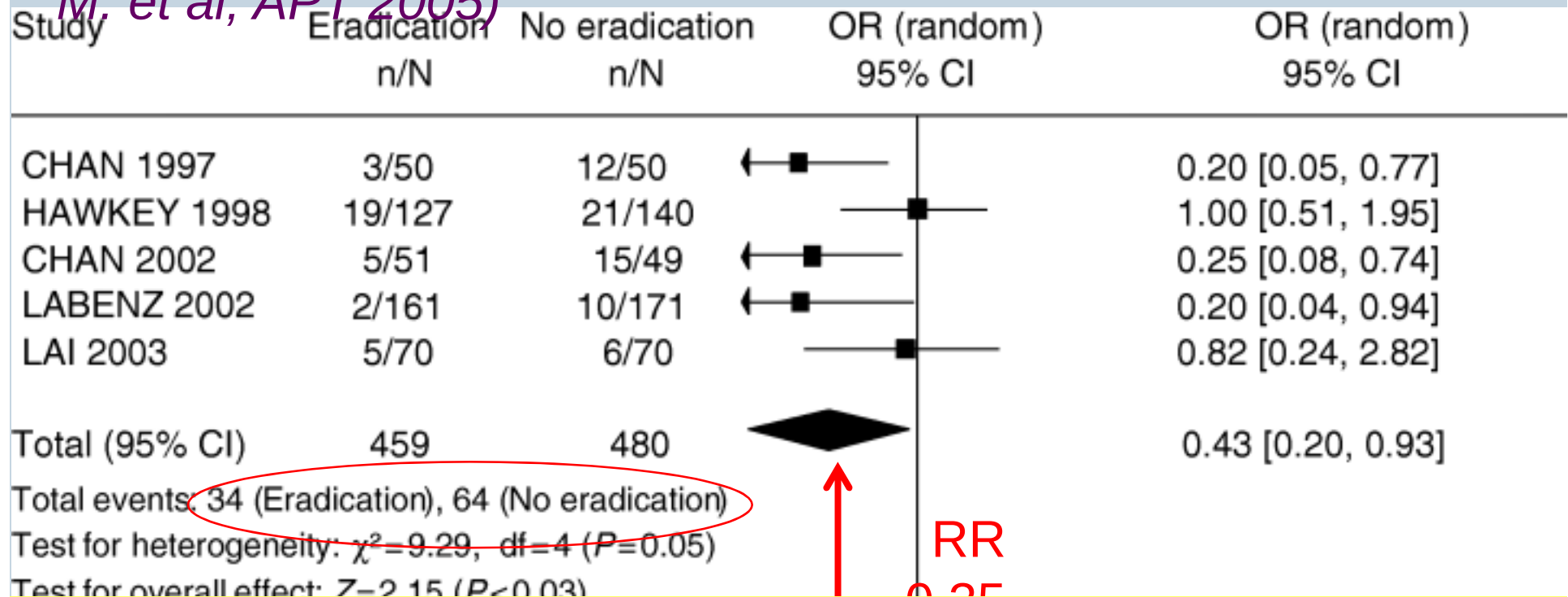
	OR
Hp	18.1
FANS	19.4
Hp+ FANS	61.1

ULCERA SANGUINANTE

	OR
Hp	1.79
FANS	4.85
Hp+ FANS	6.13

**EFFETTO SINERGICO
Hp+FANS**

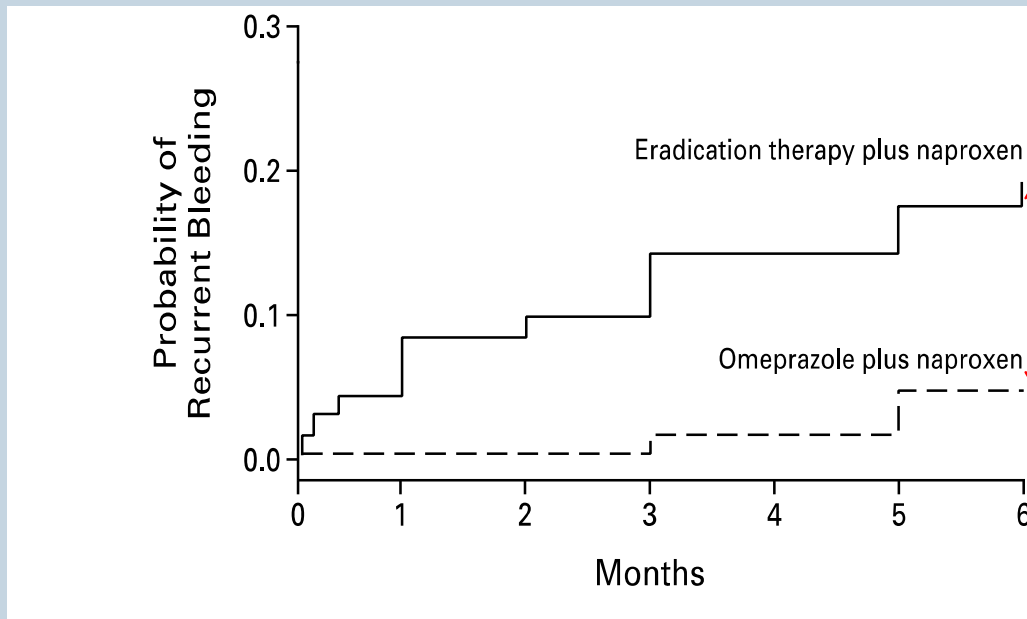
Ruolo dell'eradicazione di H. pylori nella prevenzione primaria dell'ulcera peptica nei pazienti in terapia con FANS (Vergara M. et al; APT 2005)



- ✓ Subanalisi dei dati: maggiore efficacia nei pazienti *naïve* per FANS
- ✓ Eradicazione indicata nei pazienti ad alto rischio prima di iniziare FANS *long-term*

Cumulative Probability of Recurrent Bleeding in Users of NSAIDs who received Eradication Therapy for Hp or Maintenance Omeprazole

6 months



MANTENIMENT
O:
PPI>
ERADICAZIONE

Probability
of recurrent
bleeding

Eradiation
therapy
18%

Omeprazole
therapy
4% p=0.005

Differenza

Chan et al, NEJM

Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report

H pylori, aspirin and NSAIDs

Statement 7: *H pylori* infection is associated with an increased risk of uncomplicated and complicated gastroduodenal ulcers in NSAID and low-dose aspirin (acetosalicylic acid (ASA)) users.

Evidence level: 2a

Grade of recommendation: B

Eradication reduces the risk of complicated and uncomplicated gastroduodenal ulcers associated with either NSAID or low-dose ASA use.

Evidence level: 1b

Grade of recommendation: A

Statement 8: *H pylori* eradication is beneficial before starting NSAID treatment. It is mandatory in patients with a peptic ulcer history.

Evidence level: 1b

Grade of recommendation: A

However, *H pylori* eradication alone does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients already receiving long-term NSAID treatment. They require continued PPI treatment as well as eradication treatment.

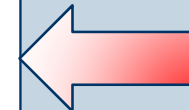
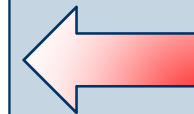
Evidence level: 1b

Grade of recommendation: A

Statement 9: Testing for *H pylori* should be performed in ASA users with a history of gastroduodenal ulcer. The long-term incidence of peptic ulcer bleeding is low in these patients after receiving eradication even in the absence of gastroprotective treatment.

Evidence level: 2b

Grade of recommendation: B



*GRAZIE PER
L'ATTENZIONE !*