

LA PROFILASSI DEL DANNO GASTROINTESTINALE DA FARMACI

Appropriatezza e Gestione del Rischio

A cura dell'Unità per l'Efficacia Clinica

Dicembre 2001

Elenco emissioni / approvazioni

Emissione	Preparato da:	Autorizzato da:	Firma
Data: dicembre 2001	Dott.ssa Bisi Angela Dott. Calabrese Lorenzo Dott.ssa Capalbo Maria Dott.ssa Dardani Mariangela Dott.ssa Donadio Ada Dott. De Pietri Stefano Dott.ssa Guidetti Donata Dott. Manari Danilo Dott. Navazio Alessandro Dott. Pinotti Mirco Dott. Sassatelli Romano Dott.ssa Viani Nilla Dott. Antonino Cartabellotta esperto di metodologia GIMBE – Gruppo Italiano Medicina Basata sull'Evidenze	dott.ssa Manghi Iva (Direttore Sanitario ASMN) Dott.ssa Riccò Daniela (Direttore Sanitario AUSL)	
Revisioni			
Data	Preparato da:	Autorizzato da:	Firma

COMPONENTI DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE CHE HA CONTRIBUITO ALLA DEFINIZIONE DELLA LINEA GUIDA

Dott.ssa Bisi Angela	Geriatria, AUSL ospedale di Guastalla
Dott.ssa Capalbo Maria	Direzione Sanitaria, AUSL ospedale di Scandiano
Dott. Calabrese Lorenzo	Chirurgia AUSL ospedale di Castelnuovo ne' Monti
Dott. Cordella Carlo	Ortopedia, ASMN
Dott.ssa Dardani Mariangela	Riabilitazione, AUSL ospedale di Correggio
Dott. De Pietri Stefano	Pronto Soccorso, ASMN
Dott.ssa Donadio Ada	Pediatria, ASMN
Dott.ssa Ferretti Alessandra	Servizio Farmaceutico, AUSL
Dott. Fornaciari Giovanni	Medicina 3 [^] , ASMN
Dott.ssa Gherardi Cristina	Anestesia e rianimazione, ASMN
Dott.ssa Guidetti Donata	Neurologia, ASMN
Dott. Manari Danilo	Cardiologia, ASMN
Dott. Magnani Enrico	Ortopedia, AUSL ospedale di Guastalla
Dott. Magnani Piero	Lungodegenza, AUSL ospedale di Montecchio
Dott. Navazio Alessandro	Cardiologia, AUSL ospedale di Montecchio
Dott. Rustichelli Roberto	Nefrologia, ASMN
Dott. Sassatelli Romano	Endoscopia digestiva, ASMN
Dott. Salvarani Carlo	Reumatologia, ASMN
Dott. Sassi Maurizio	Oncologia, ASMN
Dott. Scurti Maria	Ufficio Sviluppo Organizzativo ASMN
Dott. Sgarbi Giorgio	Chirurgia toracica, ASMN
Dott. Stigliani Fausto	Radiologia, AUSL ospedale di Scandiano
Dott.ssa Viani Nilla	Servizio Farmaceutico, ASMN

La Linea Guida è stata approvata dalla Commissione Terapeutica Provinciale
in data 3 dicembre 2001.

Indice

Metodologia	pag. 5
1. Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): classificazione, profilo di rischio e profilassi del danno gastro-intestinale	pag. 7
1.1. ASA a dosaggio antiaggregante (≤ 325 mg)	pag. 11
2. Gli steroidi e il danno gastro-intestinale	pag. 12
3. Gli anticoagulanti e il danno gastro-intestinale	pag. 12
4. Gli antitumorali e il danno gastro-intestinale	pag. 12
Appendice 1	
L'ulcera da stress	pag. 13
Appendice 2.	
Raccomandazioni in età pediatrica	pag. 14
Bibliografia	pag. 15

Metodologia

La metodologia seguita per la produzione delle presenti linee guida (LG), elaborata dal GIMBE® ed descritta altrove nei dettagli¹, ha previsto diverse fasi, in parte sequenziali, in parte parallele.

Fase	Denominazione	Attività
1	Definizione priorità	Aree assistenziali oggetto dell'elaborazione-applicazione di LG
2	Costituzione del GLAM	Gruppo di Lavoro Aziendale Multidisciplinare
3	FAIAU	Ricerca, valutazione critica, integrazione, adattamento locale e pianificazione dell'aggiornamento delle LG
4	DIE	Diffusione, implementazione e valutazione dell'efficacia delle LG

FASE 1

E' coincisa con la selezione della presente priorità ritenuta di:

- ◆ multidisciplinare
- ◆ di consistente impatto metodologico
- ◆ gravata da ampia variabilità della pratica clinica e costi elevati, conseguenti alla prescrizione farmacologica.

FASE 2

Costituzione di Lavoro Aziendale Multidisciplinare

In accordo con i criteri di qualità di una LG, si è ritenuto necessario provvedere alla costituzione di un gruppo rappresentativo di tutte le specialità cliniche coinvolta nella gestione del problema assistenziale. (vedi sezione "Componenti del Gruppo di Lavoro").

FASE 3: FAIAU

Finding: ricerca di LG esistenti in letteratura

Banche dati utilizzate: National Guidelines Clearinghouse (NGC), Canadian Medical Association (CMA) Infobase, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), E-Guidelines, SEEK, New Zealand Guidelines Database, MEDLINE

Appraising: valutazione critica delle LG identificate

E' stata effettuata utilizzando lo strumento AGREE², già tradotto in lingua italiana dall'Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia Romagna

Integrating: integrazione delle LG selezionate

- Le fasi precedenti hanno portato alla selezione di una LG³, gravata tuttavia da alcuni limiti: metodologia non soddisfacente, obsolescenza, mancata copertura di tutte le aree clinico-assistenziali necessarie. Pertanto si è ritenuto opportuno colmare questi gap attraverso mirate ricerche bibliografiche, sia di letteratura secondaria (revisioni sistematiche), sia di studi primari (trials randomizzati).
- Queste evidenze, previa accurata valutazione critica ed appropriato "giudizio di valori" del gruppo multidisciplinare, hanno permesso di espandere la base scientifica delle LG.

Adapting: adattamento locale delle LG

La bozza della LG è stata distribuita tra i professionisti delle due Aziende, oltre che della Commissione Terapeutica Provinciale: le osservazioni riportate sono state annotate ed integrate, se adeguate, nella versione definitiva delle LG

Updating: pianificazione dell'aggiornamento delle LG

Anche se programmato con cadenza annuale, alcuni componenti del gruppo di lavoro effettueranno una "sorveglianza attiva" della letteratura ai fini della precoce identificazione di evidenze in grado di modificare le raccomandazioni fornite

FASE 4: DIE

Disseminating

Sono stati messi a punto gli strumenti per la diffusione delle LG:

- ◆ Iniziative: "presentazione ufficiale" delle LG ai professionisti dell'Azienda, coinvolgimento dei media, delle associazioni di consumatori.
- ◆ Formati delle LG: versione integrale, quick reference, flow chart, versione per i pazienti, reminder, LG in formato elettronico.

Implementing

Sono state pianificate le strategie per l'implementazione delle LG, in particolare:

- ◆ uso di reminder cartacei e, se possibile, elettronici
- ◆ organizzazione di workshop clinici interattivi
- ◆ clinical audit
- ◆ coinvolgimento di opinion leader locali

Evaluating

E' stato messo a punto il sistema degli indicatori di processo e di esito che verranno utilizzati per valutare l'efficacia delle LG attraverso periodici auditi clinici

1. Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS): classificazione, profilo di rischio e profilassi del danno gastro-intestinale

- Le ulcere da FANS rappresentano il 12-30 % delle ulcere gastriche (UG) ed il 2-12 di quelle duodenali (UD)⁴.
- I dati sulle complicazioni gastrointestinali da FANS (escluso l'ASA a dosaggio antiaggregante) provengono da una revisione sistematica di 16 studi⁵ che definisce un rischio (OR) di 2.74.
- Nonostante l'uso di FANS sia associato ad un ampio spettro di disturbi dispeptici, spesso dose-dipendente, i sintomi hanno, riguardo allo sviluppo dell'ulcera, un limitato valore predittivo⁶, sia positivo (i disturbi dispeptici sono frequenti in pazienti senza ulcera), sia negativo (sino al 30-50% dei pazienti con ulcera da FANS sono asintomatici).
- I FANS hanno un'efficacia sovrapponibile a dosaggi equivalenti, anche se nel paziente individuale la risposta può essere variabile.
- Non esistono molecole che offrono un profilo di sicurezza assoluto: l'ibuprofene è il FANS a minore tossicità gastrointestinale⁷, altri FANS sono associati ad un rischio medio o elevato di lesioni gastrointestinali. Il ketorolac è associato ad un rischio 5 volte superiore rispetto agli altri FANS, sin dalla prima settimana di trattamento⁸.

Tabella I. Classificazione dei FANS in base alla loro probabile gastrolesività* (da 4,5)

FANS a bassa tossicità	Ibuprofene Diclofenac
FANS a media tossicità	Sulindac Diflunisal Naproxene
FANS a medio-alta tossicità	Indometacina Ketoprofene
FANS ad alta tossicità	Piroxicam Ketorolac
FANS a tossicità non definita	Nimesulide

- Il rischio di lesione gastrointestinale in corso di trattamento con FANS è maggiore durante il primo mese di trattamento^{9,10}, per cui la gastroprotezione è indicata nei pazienti a rischio sin dall'inizio del trattamento cronico con FANS.
- L'aumento del dosaggio dei farmaci fino al massimo delle dosi consentite ne aumenta la gastrolesività.
- La colonizzazione da HP e l'assunzione di FANS sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di ulcere gastroduodenali, ma i dati sull'interazione tra questi due fattori di rischio e lo sviluppo di ulcere gastroduodenali sono controversi. Anche se esistono evidenze che l'eradicazione dell'HP prima dell'inizio del trattamento con FANS possa ridurre il rischio di lesioni gastrointestinali severe¹¹, non esistono evidenze della necessità di uno screening sistematico dell'infezione da HP in tutti i pazienti che assumono FANS¹².
- Le linee-guida sulla profilassi della gastropatia da FANS sono altamente riproducibili^{13,14}.

Inibitori delle COX-II

Gli inibitori della COX-2 presentano una efficacia clinica sovrapponibile a quella dei FANS tradizionali e un profilo di gastrolesività inferiore (anche se questo è un aspetto in continua evoluzione¹⁶)

- I trials randomizzati controllati (RCTs) iniziali hanno spesso confrontato questi farmaci con FANS ad elevato profilo di tossicità gastrointestinale e/o hanno valutato solo end-point surrogati¹⁷ (riduzione di ulcere endoscopiche).
- Successivamente due grandi RCTs hanno valutato end-point significativi (ulcere sintomatiche, stenosi e sanguinamenti):
 - Nello studio CLASS¹⁸, condotto su pazienti con artrite reumatoide ed osteoartrosi, il celecoxib è stato confrontato con ibuprofene e diclofenac (due tra i FANS meno gastrolesivi): rispetto a questi ultimi, il RCT non è riuscito a dimostrare che celecoxib riduce le complicanze gastrointestinali. La incidenza di perforazione, ostruzione, sanguinamento per celecoxib e FANS non tradizionali è stata, rispettivamente pari a 0,76% e 1,45%, con un trend a favore del celecoxib che non ha raggiunto la significatività statistica. Inoltre, tale trend si annullava nei pazienti trattati contemporaneamente con celecoxib e aspirina a dosi antiaggreganti. Infine, l'elaborazione dei dati Class a 1 anno mette ulteriormente in discussione i presunti vantaggi del celecoxib in termini di gastrolesività.
 - Lo studio VIGOR¹⁹, che ha arruolato esclusivamente pazienti con artrite reumatoide, ha posto a confronto rofecoxib con naprossene, dimostrando, a favore del primo, una minore incidenza di complicazioni gastrointestinali gravi, statisticamente significativa; la scelta del farmaco di controllo può essere discutibile, essendo naprossene più gastrolesivo di ibuprofene/diclofenac. La riduzione del rischio assoluto tra le percentuali di incidenza per anno di perforazione, ostruzione e sanguinamento, è risultata di modesta entità (0,8%), da cui deriva che bisogna trattare 125 pazienti/anno per evitare una complicanza. Inoltre, l'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici era più elevata nei pazienti trattati con rofecoxib (nei quali non era consentita la co-prescrizione di ASA) che in quelli trattati con naprossene (0,4% vs 0,1%), indicando che questi ultimi ricevevano una protezione dall'azione antiaggregante del naprossene. Infatti non esistono recettori Cox-II sulle piastrine e gli antiinfiammatori COX-II selettivi non mostrano alcuna attività antiaggregante.

L'assunzione di ASA a dose antiaggregante in soggetti a rischio cardiovascolare ischemico vanifica la minore gastrolesività degli inibitori delle COX-II^{20, 21, 22}

Prove di efficacia della profilassi farmacologica

- *Antiacidi, bismuto, sucralfato.* Il loro utilizzo è limitato alla terapia sintomatica, ma non esiste alcuna evidenza sulla prevenzione dell'ulcera
- *H₂-bloccanti.* La ranitidina a dosi standard riduce l'incidenza di ulcera duodenale, ma non ha alcun effetto sull'ulcera gastrica^{23, 24}. La cimetidina non è superiore al placebo nella prevenzione del danno da FANS²⁵. La famotidina è in grado di prevenire l'UD ed in misura inferiore l'UG²⁶. In ogni caso esistono buone evidenze osservazionali per non utilizzare la profilassi con H₂-bloccanti che può nascondere gravi complicazioni gastrointestinali²⁷.
- *Inibitori di pompa.* L'omeprazolo, è efficace nella prevenzione dell'UG/UD²⁸, ed è superiore sia alla ranitidina che al misoprostolo nel prevenire la recidiva dell'ulcera da FANS^{29, 30}.
- *Misoprostolo.* Una revisione sistematica³¹ ed un mega-trial³² dimostrano la sua efficacia nel prevenire l'ulcera e il sanguinamento da FANS. Tuttavia i frequenti effetti collaterali (diarrea, flatulenza, disturbi dispeptici) riducono la compliance e la qualità di vita dei pazienti. Un altro RCT dimostra che dosaggi inferiori (200 µg 2-3 volte al di) si associano ad una riduzione degli effetti indesiderati, ma con riduzione dell'efficacia terapeutica³³.

- Queste valutazioni sull'efficacia della profilassi farmacologica sono confermate dalla recente revisione Cochrane³⁴, condotta su 35 trials randomizzati
 - Il misoprostolo:
 - riduce significativamente il rischio di ulcere endoscopiche: il dosaggio di 800 mg/die è superiore a quello di 400 mg/die per la prevenzione dell'ulcera gastrica, mentre non esiste relazione dose-risposta per la prevenzione dell'ulcera duodenale;
 - provoca diarrea a qualunque dosaggio, ma in misura significativamente maggiore a 800 mg/ die rispetto a 400 mg/die;
 - è l'unico farmaco per il quale esistono prove di efficacia nella riduzione delle complicanze dell'ulcera.
 - Gli H2-antagonisti
 - A dosi standard sono efficaci nella riduzione dell'ulcera duodenale, ma non di quella gastrica
 - Raddoppiando il dosaggio (ad esempio ranitidina 600 mg o equivalenti), riescono a prevenire anche l'ulcera gastrica
 - Gli inibitori della pompa protonica
 - Riducono il rischio sia di ulcera gastrica che duodenale
 - Sono meglio tollerati del misoprostolo
- Nei pazienti in trattamento cronico, a rischio di lesioni gastrointestinali da FANS, l'efficacia della profilassi farmacologica è documentata dai RCTs sin dalle prime due settimane di trattamento⁶.

RACCOMANDAZIONI

1. Utilizzare il Paracetamolo come farmaco di prima scelta nella terapia analgesica

2. Ottimizzazione dell'uso dei FANS

- Ibuprofene al dosaggio minimo efficace
- In caso d'inefficacia utilizzare altri FANS secondo il profilo crescente di tossicità gastrointestinale (vedi tabella)
- Sono controindicati:
 - l'associazione di più FANS
 - Uso di FANS in tutte quelle situazioni cliniche per le quali un sanguinamento gastrointestinale acuto potrebbe mettere in pericolo di vita il paziente (ad esempio, insufficienza renale severa, cirrosi epatica, malattie dell'emostasi ad elevato rischio emorragico)
- Precauzioni d'uso dei FANS
 - in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV
 - in pazienti in concomitante trattamento con anticoagulanti

3. Utilizzazione di farmaci gastroprotettori nelle terapie croniche con FANS, sin dall'inizio del trattamento, nei pazienti con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- pregressa ulcera peptica o emorragia digestiva superiore
- età > 65 anni
- concomitante uso di steroidi e/o anticoagulanti

4. Scelta dei farmaci per la gastroprotezione

- Misoprostolo (200 µg 4 volte/die) (Grado A).
- Omeprazolo (20 mg/die) o Lansoprazolo (30 mg/die) nei pazienti intolleranti al misoprostolo (Grado A).
- Non esistono evidenze conclusive sull'efficacia di altri inibitori di pompa (pantoprazolo e rabeprazolo), peraltro attualmente non autorizzati per la profilassi della gastropatia da FANS.
- L'uso di H2-bloccanti a scopo profilattico non è raccomandato (Grado A)

5. Uso appropriato degli inibitori delle COX-II

- Le indicazioni sono limitate al trattamento dei pazienti con artrite reumatoide o con artrosi in fase algica. In questi pazienti, comunque, non è raccomandato l'uso routinario degli inibitori delle COX-II, che possono costituire un'alternativa ai FANS tradizionali solo nei pazienti a rischio elevato (vedi punto 3) di lesioni gastrointestinali (Grado B)
- Gli inibitori della COX-II, nei pazienti a rischio cardiovascolare ischemico:
 - non presentano vantaggi in termini di minore gastrolesività, se prescritti insieme ad ASA a dosi antiaggreganti (grado B);
 - non offrono, rispetto ai FANS tradizionali, attività antiaggregante.
- La co-prescrizione di farmaci gastroprotettori ed inibitori della COX-II non è supportata da alcuna evidenza.

1.1. ASA a dosaggio antiaggregante (≤ 325 mg)

- I dati sulla tossicità gastrointestinale derivano inizialmente da una revisione sistematica di 21 RCTs³⁵ nei quali i dosaggi utilizzati erano superiori a 325 mg/die: il rischio cumulativo (OR) di ulcera peptica è 1.3; quello di emorragia gastrointestinale 1.5-2.0; gli eventi fatali sono rari, ed in ogni caso la tossicità è dose-correlata.
- Recentemente una seconda revisione sistematica³⁶ (24 RCTs con 66.000 pazienti), ha documentato che:
 - nell'intervallo di dosaggio 75-300 mg non sono evidenti consistenti variazioni del rischio di lesioni gastrointestinali;
 - al di sopra dei 300 mg il rischio subisce un incremento dose dipendente ed approssima quello connesso all'uso di altri FANS;
 - la gastrolesività si dimezza dopo 180 giorni di terapia;
 - e formulazioni "gastroprotette" (coated) non presentano alcun vantaggio rispetto a quelle tradizionali.
- Non esistono evidenze dirette che, in assenza di storia di sanguinamento, la profilassi farmacologica riduca il rischio di lesioni gastrointestinali da ASA a dosaggio antiaggregante. Tuttavia, è ragionevole presumere che nei pazienti a rischio elevato, siano efficaci gli stessi farmaci utilizzati nella profilassi della gastropatia da FANS³⁷.
- Nei pazienti in trattamento con ASA a dosaggio antiaggregante con precedente sanguinamento gastrointestinale da FANS/ASA, un recente RCT³⁸ ha dimostrato che l'efficacia della gastroprotezione con omeprazolo è equivalente all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, se positivo.

{ RACCOMANDAZIONI }

- 1. La profilassi farmacologica del danno gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante dovrà essere valutata, caso per caso, in relazione al rischio basale del paziente individuale (Grado C). In alternativa considerare la terapia con Ticlopidina 250 mg x 2 (Grado C)**
- 2. Nella profilassi secondaria del sanguinamento gastrointestinale da ASA a dosaggio antiaggregante:**
 - **ricercare l'*Helicobacter pylori* ed eradicarlo se positivo: ad eradicazione avvenuta il trattamento con ASA a dosaggio antiaggregante può essere proseguito senza gastroprotezione (Grado A).**
 - **nei pazienti HP negativi o non eradicabili, omeprazolo 20 mg/die. (Grado A)**

2. Gli steroidi e il danno gastro-intestinale

La responsabilità della terapia steroidea nel determinismo dell'ulcera peptica, suggerita dal meccanismo d'azione degli steroidi, da studi non controllati e da osservazioni aneddotiche, fu inizialmente smentita nel 1976 da una meta-analisi³⁹ di 46 RCTs. Questa, condotta su oltre 6000 pazienti con un'ampia gamma di patologie, trattati con differenti molecole, dosaggi e periodi, non dimostrava un'associazione significativa tra il trattamento steroideo e UP, ad eccezione che per dosaggi superiori a 1 gr di prednisone (o equivalenti). Nel 1983, una seconda meta-analisi⁴⁰ di 71 RCTs, dimostrava un rischio di UP 2.3 volte maggiore nei pazienti trattati con steroidi. Nel 1994 la terza meta-analisi⁴¹ condotta su 93 RCTs smentisce nuovamente l'associazione causale tra steroidi ed UP. L'apparente discrepanza di risultati è legata al fatto che la meta-analisi di Messer non esclude i RCTs dove i pazienti facevano contemporaneo utilizzo di FANS. Pertanto:

- Non esistono evidenze epidemiologiche che gli steroidi siano uno dei cofattori dell'UP; questo è confermato anche dalla Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology⁴² che limita all'*Helicobacter pylori* (HP) ed ai FANS, oltre che a cause rare ben definite, i fattori causali dell'UP.
- Non esiste alcuna evidenza per associare alla terapia steroidea farmaci gastroprotettori/antisecretori, ad eccezione dei pazienti che assumono contemporaneamente FANS⁴³.

3. Gli anticoagulanti e il danno gastro-intestinale

- Tra gli episodi di sanguinamento gastrointestinale quelli correlati all'uso di anticoagulanti sono frequenti⁴⁴ (27% delle emorragie da eparina e 15% di quelle da warfarin).
- Esistono numerosi fattori predisponenti la cui valutazione può consentire una stima del rischio di emorragia: età, patologie concomitanti, storia di ulcera peptica, precedenti episodi di emorragia gastrointestinale, concomitante uso di FANS o aspirina, durata e intensità del trattamento anticoagulante, etc.
- Le misure di profilassi sono relative ad una razionalizzazione del dosaggio ed al monitoraggio intensivo del trattamento anticoagulante, per cui non esiste alcun razionale all'utilizzo di farmaci citoprotettori-antisecretori.

4. Gli antitumorali il danno gastro-intestinale

- La profilassi dei danni gastroduodenali indotti da antitumorali è stata poco studiata ed attualmente non si dispone di dati sufficienti a sostenerne l'utilità.
- Tra gli effetti collaterali, evidenziati nelle schede tecniche autorizzate della maggior parte degli antitumorali, sono elencati - relativamente alla tossicità dell'apparato gastrointestinale - "nausea, vomito, diarrea, stipsi, mucositi di vario grado", mentre sono riportati raramente sanguinamenti gastrici, erosioni, ulcere gastriche e duodenali.
- Dalla pratica clinica si ha esperienza di effetti collaterali non particolarmente gravi, come dolore epigastrico, piroisi, acidità, fino ad erosioni ed ulcere che solitamente guariscono spontaneamente 2-3 settimane dopo la somministrazione della chemioterapia. Sono stati segnalati anche casi, molto rari, di ulcere complicate da perforazione. Ad oggi tuttavia non vi sono studi epidemiologici che abbiano in qualche modo stabilito una correlazione causa-effetto tra i sintomi sopradescritti e l'impiego di farmaci antitumorali.
- Due RCTs^{45,46} condotti dallo stesso gruppo di ricercatori, in tempi successivi, hanno studiato l'efficacia della profilassi farmacologica con omeprazolo, misoprostolo, ranitidina in pazienti sottoposti a chemioterapia. La conclusione cui pervengono è che sono necessari studi di ampie dimensioni per verificare se la prevenzione delle lesioni osservate endoscopicamente può tradursi nella prevenzione di danni clinici significativi.

{ RACCOMANDAZIONI }

1. Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H₂-bloccanti, inibitori della pompa protonica o misoprostolo per la prevenzione del danno gastrointestinale da steroidi, anticoagulanti, antitumorali.

Appendice 1.

L'ulcera da Stress

- Occorre non confondere la profilassi dell'ulcera da farmaci con quella dell'ulcera da stress; in effetti in alcune condizioni le due componenti eziologiche possono "sovrapporsi" (esempio paziente con infarto acuto in trattamento anticoagulante, oppure paziente con dolore post-intervento chirurgico che effettua FANS, oppure grande ustionato trattato con steroidi ma altri esempi possono essere formulati).
- Le linee guida nella profilassi dell'ulcera da stress sono state prodotte in un periodo precedente la diffusione dei PPI per cui i risultati dei RCTs fanno riferimento soprattutto a antiacidi, sucralfato ed anti-H2. Inoltre esistono ancora diverse "zone grigie" e molti dubbi sulla reale utilità della profilassi⁴⁷.
- Nei casi in cui una profilassi farmacologica sia indicata in base alle presenti linee guida (es. uso di FANS in pazienti a rischio), non sono necessarie modifiche della strategia terapeutica già scelta.
- I farmaci studiati per la profilassi dell'ulcera da stress sono gli antiacidi, il sucralfato e gli anti-H2; questi ultimi sono stati però associati, in alcuni studi, ad un incremento della polmonite da aspirazione³⁸
- I dati sui PPI sono ancora insufficienti.
- Anche se un'analisi completa di queste linee guida esula dallo scopo di questo lavoro di gruppo, si possono comunque, in base in particolare ad una completa review dell'American Society of Health-System Pharmacists⁴⁸, esprimere le seguenti raccomandazioni

{ RACCOMANDAZIONI }

- **Sono da considerare a rischio per ulcera da stress solo pazienti ricoverati in Unità di Cura Intensiva (UCI) con:**
 - **Glasgow Coma Score ≤ 10 o con ustioni superiori al 35% della superficie corporea (Grado B)**
 - **Coagulopatie o sottoposti a ventilazione meccanica per più di 48 ore, o sottoposti ad epatectomia parziale (Grado C)**
 - **Con precedente storia di ulcera, o con sepsi, o con degenza superiore alla settimana in UCI, o sottoposti ad alte dosi di steroidi (Grado D)**
- **La profilassi non è raccomandata in pazienti non ricoverati in UCI (Grado B)**
Non vi sono evidenze di una maggior efficacia della somministrazione e.v. degli anti-H2 e dei PPI

Appendice 2

Raccomandazioni in età pediatrica

- L'ulcera peptica nel bambino è meno frequente rispetto all'età adulta e, tra i fattori eziologici, l'uso di farmaci gastrolesivi è senza dubbio meno rilevante.
- Tutto ciò ha determinato uno scarso interesse sull'argomento: la ricerca è pressochè assente e l'evidenza scientifica si basa solo su un numero esiguo di revisioni non sistematiche^{49,50,51} e su segnalazioni di piccole casistiche cliniche.
- In realtà nell'età evolutiva il rischio gastrolesivo da FANS non è da sottovalutare, anche se appare per lo più limitato a 2 circostanze:
 - Malattie croniche (es: artrite cronica giovanile, malattia reumatica, LES etc), che richiedono un uso prolungato dei FANS, spesso in associazione con gli steroidi.
 - Uso inappropriato dei FANS (sovradosaggio, terapie prolungate, uso di FANS ad alta tossicità)
- Anche in età pediatrica è pertanto possibile formulare le seguenti raccomandazioni, sulla base del buon senso clinico:

{ RACCOMANDAZIONI }

- 1. Educare le famiglie per prevenire l'uso inappropriato dei FANS (ad es.: nelle patologie non osteoarticolari, flogosi delle vie aeree, otiti, etc)**
- 2. Utilizzare sempre come farmaco analgesico/antipiretico di prima scelta il paracetamolo.**
- 3. Utilizzare i FANS solo se strettamente necessari, per periodi brevi e sotto controllo medico, scegliendo quelli a minore gastrolesività (vedi tabella I), in particolare l'ibuprofene⁵²**
- 4. L'associazione di più FANS è controindicata**
- 5. Individuare le situazioni ad elevato rischio gastrolesivo, secondo gli stessi criteri definiti per l'età adulta (in particolare progressa ulcera, associazione con steroidi).**
- 6. Utilizzare in questi casi, come farmaco di prima scelta per la gastroprotezione, l'omeprazolo, alla dose media di 1 mg/kg/die^{53,54}**

Bibliografia

- ¹ Cartabellotta A, Potena A. La Guideline entra in azienda. *Sole 24 Ore Sanità e Management*, Aprile 2001: pag 35-40.
- ² The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument. Versione italiana disponibile a: www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/aree/gov_clinico/strum_val/agree.pdf
- ³ Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
- ⁴ Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994;96:274-81.
- ⁵ Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
- ⁶ Loeb DS, Ahlquist DA, Talley NJ. Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mayo Clin Proc* 1992;67:354-64
- ⁷ Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez AG, et al. Variability in risk of gastrointestinal complication with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- ⁸ Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
- ⁹ Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-32
- ¹⁰ S Hernández-Díaz, LA García Rodríguez. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: An overview of epidemiological studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000 160:2093-2099.
- ¹¹ Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
- ¹² Kanji S, Dumo P. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on NSAID-induced gastrointestinal toxicity. *Ann Pharmacother* 2001;35:249-254.
- ¹³ Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 1998;317:526-30.
- ¹⁴ Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
- ¹⁵ Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999, 353: 307-14.
- ¹⁶ Hrachovec JC, Mora M, Wright J, et al. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of Celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398-2400
- ¹⁷ Hawkey CJ. Outcomes studies of drug induced ulcer complications: do we need them and how should they be done? *BMJ* 2000;321:291-3.
- ¹⁸ Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- ¹⁹ Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. The VIGOR trial. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1584.
- ²⁰ Boers M. NSAIDs and selective COX2-inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001;357:1222-3.
- ²¹ Boers M. NSAIDs and selective COX2-inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001;357:1222-3.
- ²² Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance – No 27. NICE, July 2001.

- ²³ Ehsanullah RSB, Page MD, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial with ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
- ²⁴ Robinson MG, Griffin JW, Bowers J, et al. Effects of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989;34:424-8.
- ²⁵ Roth SH, Bennet RE, Mitchell CS, Hartmann RJ. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. *Arch Intern Med* 1987;147:1798-801.
- ²⁶ Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996 ;334 :1435-9.
- ²⁷ Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
- ²⁸ Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, Thorhallsson E, Unge P. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
- ²⁹ Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- ³⁰ Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- ³¹ Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-32
- ³² Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 1995;123:241-9.
- ³³ Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers. a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.
- ³⁴ Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
- ³⁵ Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:219-26.
- ³⁶ Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- ³⁷ Lanas AI. Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low-dose aspirin. *Am J Med* 2001;110(1A):70S-73S
- ³⁸ Chan FKL, Chung SCS, Suen BL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:13:967-973.
- ³⁹ Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976;294:473-9.
- ⁴⁰ Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
- ⁴¹ Conn HO, Poynard T. Corticosteroid and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
- ⁴² Soll A, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease. *JAMA* 1996;275:622-9
- ⁴³ Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
- ⁴⁴ Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108 (supplement): 276S-290S.
- ⁴⁵ Sartori S et al. Randomized Trial of Omeprazole or Ranitidine versus Placebo in the prevention of Chemotherapy- Induced Gastroduodenal Injury. *J Clin Oncol* 2000;18:463-7
- ⁴⁶ Sartori S. et al. Misoprostol and omeprazole in the prevention of chemotherapy-induced acute gastroduodenal mucosal injury. A randomized, placebo-controlled pilot study. *Cancer* 1996;78:1477-82.
- ⁴⁷ Messori A et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 1103-1106
- ⁴⁸ ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:347-379

- ⁴⁹ Stringer , Veysi VT, Puntis JW, Batcup G, Dixon MF Gastroduodenal ulcers in the Helicobacter pylori era. *Acta Paediatr* 2000;89:1181-5.
- ⁵⁰ Berni Canani M, Cirillo B, Della Rotonda GM, Berni Canani R. Gastric mucosal damage induced by anti-inflammatory drugs in children. *Med Surg Ped* 1996;18:377-81.
- ⁵¹ Blecker U,Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158:541-6.
- ⁵² McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74:164-7.
- ⁵³ Zimmermann AE,Walters JK,Katona BG,Souney PE,Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clin Ther* 2001,23(5):660-79.
- ⁵⁴ Andersson T, Hassal E, Lundborg P, Shepherd R, Radke ;Marcon M et al: Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetics Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3101-6.