

Alcuni quesiti sulle note 1 e 48

In un incontro recentemente organizzato da specialisti gastroenterologi sono stati posti alcuni quesiti a componenti CUF riguardanti la nota 1 e la nota 48; domande e risposte sono di seguito riportate.

Per comodità dei lettori, le due note, in vigore alla data di pubblicazione del presente Bollettino (Decreto 22 dicembre 2000), si trovano alla fine dell'articolo.

Si ricorda inoltre che la CUF sta procedendo ad una revisione delle note tenendo conto anche delle osservazioni qui riportate.

14 domande sulla nota 1

Domanda 1

Cosa rappresenta la nota 1 per i medici curanti: un obbligo, un invito, un consiglio ad instaurare un trattamento profilattico nei pazienti a rischio? Un medico che decidesse di non instaurare una profilassi nei suddetti pazienti commetterebbe una negligenza grave?

Risposta

La nota 1 illustra i dati in base ai quali il medico deve prendere la sua decisione.

In presenza di un basso rischio, il mancato utilizzo di una profilassi farmacologica, ponderata e discussa con il paziente, non è certo tacciabile di negligenza.

Domanda 2

Nel soggetto considerato a rischio la profilassi è consigliata in ogni caso, oppure solo in caso di comparsa di disturbi dispeptici?

Risposta

Non vi è correlazione tra turbe dispeptiche e danno gastroduodenale (endoscopia) e la sua presenza non dovrebbe essere rilevante, ma va sottolineato come pazienti *senza* dispepsia trattati con H₂ antagonisti hanno un rischio maggiore di complicazioni gastrointestinali. In sostanza, la presenza o meno di sintomi dispeptici non rappresenta un criterio di scelta.

Domanda 3

Cosa si intende con "i pazienti con storia documentata di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante?" Sono emersi dati della letteratura circa un differente rischio di danno da FANS tra pazienti guariti o non guariti con terapia eradicante?

Risposta

Il testo della nota non è chiaro (e verrà modificato nella successiva): si intende che la guarigione di un'ulcera *Helicobacter pylori*-positiva ottenuta con eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*Hp*) non rappresenta di per sé un fattore di rischio per danno gastrointestinale da FANS.

Non vi sono dati circa un diverso rischio di danno da FANS tra tali pazienti (v. domanda 9).

Domanda 4

Perché tra i pazienti a rischio non sono stati inclusi i pazienti che assumono ASA *alle dosi impiegate* per la prevenzione di accidenti cardiovascolari?

Risposta

L'ASA, a qualsiasi dose e in qualsiasi formulazione è associata ad un aumento del rischio di emorragie gastrointestinali. Detto rischio è stimato pari a 1 paziente su 100 che assume ASA per 28 mesi.

- Va ritenuto controverso il rapporto dose/rischio.

- Il rischio di morire per un evento grave g.i. va rapportato al rischio di morire per un evento diverso (infarto, ictus) ove si sospenda l'ASA.

Ad esempio: se *NNH* per emorragia digestiva causata da ASA è 250/anno:

- NNT per prevenzione secondaria di 1 ictus è 106/anno, 2 ictus sono prevenibili al costo di 1 emorragia.

- NNT per prevenzione primaria di 1 infarto è: 555/anno

- ipertensione 1 infarto è 794/anno;

1 infarto è prevenuto al costo di 2 o 3 emorragie digestive.

Domanda 5

Nei pazienti a rischio sono stati inclusi quelli in concomitante terapia con anticoagulanti o corticosteroidi; perchè non includere pazienti in concomitante terapia con ASA?

Risposta

La prossima revisione della nota 1 terrà conto delle nuove conoscenze emerse e includerà anche i pazienti in trattamento con ASA.

Domanda 6

La nota 1 distingue tra FANS selettivi e non: quali FANS vengono considerati selettivi: solo gli inibitori selettivi della COX-2 o coxib oppure anche nimesulide e meloxicam?

Risposta

Solo i coxib per definizione sono selettivi.

Domanda 7

I componenti della CUF ritengono che i trial controllati disponibili con i coxib siano sufficienti per considerare questi farmaci così ben tollerati da evitare una terapia profilattica delle lesioni del tratto gastroenterico superiore? Non ritengono ad esempio che i farmaci di confronto siano stati utilizzati a dosi inusuali nella pratica clinica?

Risposta

Celecoxib e rofecoxib sono meglio tollerati a livello g.i. dei FANS tradizionali.

Non esistono al momento dati pubblicati. Si ritiene che l'associazione cox-2/"gastroprotezione" non può essere giustificata allo stato attuale delle conoscenze.

Domanda 8

Nelle motivazioni della nota 1 si cita una sperimentazione che avrebbe dimostrato che omeprazolo è superiore a misoprostol nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali; in realtà i risultati sono a favore di omeprazolo per quanto concerne le ulcere duodenali, ma di misoprostol per quanto attiene alle ulcere gastriche.

Risposta

Nello studio OMNIUM la percentuale di pazienti che a 6 mesi era in remissione (da ulcere, erosioni multiple e sintomi di dispepsia moderata) con profilassi con omeprazolo (20 mg) e misoprostol (200 mcg bid):

- era uguale nei due gruppi (28%) se si considerano le sole ricorrenze di ulcere o erosioni multiple;
- era a favore dell'omeprazolo (61% vs 48%) se si considerano anche le recidive di dispepsia.

Domanda 9

Perché la CUF non ha fornito indicazioni circa l'utilità o meno di eradicare l'*Hp* nei pazienti che assumono FANS o almeno in quelli con dimostrate lesioni gastriche o duodenali?

Risposta

I dati sono controversi rispetto a:

- ruolo dell'infezione nella patogenesi della m. peptica da FANS;
- se l'eradicazione dell'*Hp* prima della terapia con FANS è utile.

- Probabilmente è ragionevole trattare l'infezione in un paziente con ulcera che ha usato FANS.

- Testare i pazienti per *Hp* prima dell'inizio della terapia con FANS non viene raccomandato (salvo in presenza di una storia di ulcera pregressa).

Domanda 10

La CUF non fornisce alcuna indicazione circa un criterio fondamentale nella prevenzione: la durata della somministrazione di FANS. La profilassi è consigliata nel lungo termine (> 4 settimane), nel breve termine (fino a 4 settimane) o anche per le assunzioni sporadiche (7-8 giorni ad es.)?

Risposta

Quasi tutti gli studi di profilassi hanno valutato il danno gastrointestinale in studi della durata di almeno 4 settimane.

È certo che il danno da FANS persiste per tutta la durata del trattamento, e anche per qualche settimana dopo l'interruzione.

Domanda 11

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati proposti nella prevenzione delle emorragie da FANS. In realtà i dati esistenti dimostrano solo che questi farmaci sono efficaci nella prevenzione di end point surrogati; disturbi dispeptici ed ulcere gastroduodenali.

Risposta

Gli studi disponibili confermano quanto sopra.

Domanda 12

La nota 1 suggerisce l'impiego di PPI nella prevenzione del danno da FANS, ma non fornisce alcuna chiara indicazione circa il trattamento delle lesioni endoscopicamente dimostrate.

Risposta

Probabilmente le ulcere endoscopicamente documentate vanno trattate anche se possono guarire spontaneamente come riscontrabile negli studi di profilassi con placebo. I PPI sono probabilmente in grado di agire più rapidamente degli anti-H₂.

Domanda 13

Sarebbe stato utile, secondo gli esperti CUF, fornire indicazioni circa la durata massima della terapia profilattica?

Risposta

Se la profilassi serve, deve essere protratta per tutta la durata di esposizione al rischio.

Domanda 14

Quali sono i criteri che hanno convinto la CUF a liberalizzare l'impiego dei PPI nei soggetti in trattamento con FANS?

Risposta

La maggiore efficacia rispetto agli anti-H₂, ampiamente ed impropriamente utilizzati, e la migliore tollerabilità rispetto al misoprostol.

7 domande sulla nota 48

Domanda 1

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) senza esofagite: come si deve documentare?

Risposta

La nota non è una linea-guida; pertanto deliberatamente non prescrive una modalità di diagnosi, che viene lasciata al giudizio clinico del medico.

Domanda 2

Nella MREG è previsto un trattamento sino ad un anno. In base a quali evidenze si è fissato tale limite visto che la malattia nell'80% presenta andamento cronico e recidive alla sospensione?

Risposta

Si presume che dopo un anno di trattamento il medico voglia rivalutare il problema del paziente, clinicamente o con indagini strumentali. La decisione successiva, in assenza di esofagite, può essere un trattamento discontinuo.

Domanda 3

La CUF ritiene che le evidenze disponibili indichino la obbligatorietà di non eradicare l'infezione da *Hp* nei pazienti con MREG?

Risposta

La risposta è "no". Infatti la nota 48 *non* proibisce l'eradicazione di *Hp* nella MREG; solo nella sezione "Motivazioni e criteri applicativi", che non ha significato prescrittivo, è riportato che più recentemente è comparso uno studio il quale trova un beneficio terapeutico da eradicazione di *Hp* nella MREG. Il problema rimane controverso.

Domanda 4

Nota 48. Quello che non c'è: gastrite e duodenite erosive.

Risposta

Si tratta di una diagnosi endoscopica, non clinica. Il medico può trattare o non trattare a seconda del giudizio clinico, che può rientrare nell'ambito della nota e pertanto dell'autorizzazione a trattare.

Domanda 5

Nota 48. Quello che non c'è: lesioni istologiche gravi (atrofia severa e metaplasia intestinale) *Hp*-positive.

Risposta

Rappresentano un'indicazione "ragionevole" all'eradicazione, ma che ancora non possiede evidenza scientifica.

Domanda 6

Nota 48. Quello che non c'è: familiarità *Hp*-positiva di pazienti con cancro gastrico.

Risposta

Potrebbe essere un'indicazione "ragionevole" all'eradicazione, ma ancora senza evidenza scientifica.

Domanda 7

Nota 48. Quello che non c'è: dispepsia non investigata e "test and treat" (si presume con *breath test* o dosaggio *Hp* nelle feci positivi) dove esistono dati a favore di un trattamento empirico.

Risposta

Occorre distinguere:

- Nella dispepsia non investigata ("test and treat"): qualche dato positivo è pubblicato, ma si tratta di dati deboli e di una sintomatologia dai confini indefiniti.

- Nella dispepsia investigata, non ulcerosa: i dati non giustificano l'eradicazione dell'*Hp*.▲

Nota 1

Classe A limitatamente alla seguente indicazione:

- prevenzione delle emorragie del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi.

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate – vedi scheda tecnica): Misoprostolo; Lansoprazolo; Omeprazolo; Pantoprazolo; Rabeprazolo.

Motivazioni e criteri applicativi

Si considerano soggetti a rischio:

- gli ultrasessantacinquenni;
- i pazienti con storia documentata di ulcera peptica, non guarita con terapia eradicante, o con storia di pregresse emorragie digestive;
- i pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti o con cortisonici.

È noto che i FANS determinano un rischio di ulcera peptica e sue complicanze (perforazione, emorragia), e di emorragia da gastrite erosiva. Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Il misoprostolo è stato il primo farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia nel ridurre l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali (ADR) da FANS. Un trial di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha dimostrato la riduzione di incidenza delle complicanze gravi (perforazione, emorragia, ostruzione pilorica) (2); una meta-analisi di 24 trial ha dimostrato una riduzione di incidenza delle ulcere gastriche (NNT=8) e delle ulcere duodenali (NNT=30) (3). Il misoprostolo ha però una tollerabilità mediocre (dispepsia, dolore addominale, diarrea); nel trial citato (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p<0,001$).

Numerosi trial hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori di pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali rispetto al placebo (4-6). L'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno. In tutti e due i trial venivano studiati soggetti che seguitavano il trattamento con FANS e avevano già un'ulcera in atto o almeno 10 erosioni, gastriche o duodenali. In entrambi i trial l'omeprazolo era più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) nel guarire le ulcere e nel prevenire le recidive.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (9), anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non-sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS (10).

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
2. Silverstein et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;**123**:241-9.
3. Koch M et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996;**156**:2321-32.
4. Daneshmend TK et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990;**31**:514-7.
5. Cullen D et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:135-40.
6. Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazole in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:753-8.
7. Yeomans ND et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:719-26.
8. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;**338**:727-34.
9. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000:2-3.
10. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999;**340**:1888-99.

Nota 48

Classe A, limitatamente ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti indicazioni:

- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*; per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio); malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);
- durata di trattamento prolungata, fino a un anno: sindrome di Zollinger-Ellison; ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante; malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Principi attivi (secondo le indicazioni autorizzate - vedi scheda tecnica):

- Cimetidina - Famotidina - Lansoprazolo - Nizatidina - Omeprazolo - Pantoprazolo - Rabeprazolo - Ranitidina - Roxatidina

Motivazioni e criteri applicativi

L'ulcera duodenale è associata a infezione da *Helicobacter pylori* (Hp) nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp-positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante invece non migliora la sintomatologia della dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

In sintesi, il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti (1,2).

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo ha tendenza alle recidive, può associarsi a esofagite e può esitare in metaplasia dell'epitelio (esofago di Barrett), a rischio di evoluzione neoplastica. Se la sintomatologia da reflusso è severa e recidivante, nei soggetti oltre i 45 anni, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5,6). Si segnala che nei soggetti Hp-positivi la malattia da reflusso gastroesofageo e l'esofagite possono essere aggravate dall'eradicazione dell'infezione, che è pertanto controindicata (7,8).

Per l'impiego degli antisecretori nel danno gastroduodenale da FANS si rimanda alla nota 1.

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.
2. Peterson WL et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; **160**:1285-91.
3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
4. Baldi F et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;**30**:107-12.
5. Moss SF et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;**27**:6-12.
6. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3° eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
7. Labenz J et al. Curing *Helicobacter Pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;**112**:1442-7.
8. Blaser MJ. In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray. *Ann Intern Med* 1999;**130**:695-7.