

# Revisione sistematica e meta-analisi della terapia con inibitori della pompa protonica nell'ulcera peptica sanguinante

Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding  
*BMJ* 2005;330:568-75

GI. Leontiadis  
VK. Sharma  
CW. Howden

*Department of Gastroenterology, University Hospital of North Durham, Durham DH1 5TW*

Corrispondenza  
CW. Howden  
e-mail: c-howden@northwestern.edu

— Riccardo Marmo  
— Gianluca Rotondano

- U.O. di Gastroenterologia, ASL SA  
P.O. "L. Curto" di Polla (SA)
- U.O. di Gastroenterologia  
P.O. "A. Maresca" di Torre del Greco  
ASL NA5, Napoli

## Disegno dello studio

Revisione sistematica quantitativa.

## Ipotesi di partenza

L'ulcera peptica rimane la principale causa di emorragia del tratto digestivo superiore, ed è ancora associata ad una rilevante morbidità e mortalità (1,2). Il ruolo del trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI) per i pazienti con sanguinamento attivo o recente da ulcera peptica è dibattuto. Se il PPI è somministrato per infusione continua in alta dose, esso mantiene il valore del pH intragastrico intorno a 6, valore a

cui l'attività fibrinolitica è abolita e la funzione piastrinica è ottimizzata, garantendo la stabilizzazione del coagulo sull'ulcera (3). I PPI sono ampiamente utilizzati nell'emorragia digestiva da ulcera peptica, ma l'efficacia della somministrazione intravenosa potrebbe essere stata sovrastimata ed utilizzata in maniera inappropriata nei pazienti a basso rischio.

## Obiettivo dello studio

Condurre una revisione sistematica quantitativa della letteratura pubblicata per definire il contributo dei PPI nella gestione delle emorragie digestive da ulcera peptica.

## End point primario

Misura della mortalità a 30 giorni dalla randomizzazione.

## End point secondario

Misura delle recidiva emorragica e del ricorso alla chirurgia entro 30 giorni dalla randomizzazione.

## Strategia di ricerca

Ricerca della letteratura sino a febbraio 2003 su MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group; ricerca manuale sulle citazioni degli articoli analizzati, atti dei principali congressi sino a febbraio 2003, contatti con le principali aziende farmaceutiche produttrici di PPI.

Estrazione dei dati: due revisori indipendenti hanno controllato ogni lavoro incluso; i lavori sono stati catalogati secondo una scala di qualità metodologica. Di ogni lavoro veniva registrato il metodo di randomizzazione, i criteri di inclusione ed esclusione, i dettagli della dose e del trattamento fornito, l'età media, il sesso, l'etnia, la dimensione del campione per ciascun gruppo, il numero ed il tipo di comorbidità, la sede dell'ulcera (gastrica o duodenale), il tipo di stigmata endoscopica, il grado di cecità di coloro che valutavo gli esiti, il numero dei pazienti persi al follow-up e le motivazioni, gli eventi avversi e gli esiti.

## Pooling ed analisi dei dati

Il pooling dei dati è stato realizzato con il metodo di Mantel-Haenszel utilizzando il software RevMan, ver-

sione 4.2.2. L'eterogeneità statistica è stata misurata e considerata significativa quando  $p < 0.1$ . Sia per l'obiettivo primario che per quello secondario veniva calcolato l'Odds Ratio (OR) con relativo limite di confidenza al 95% (95% CI). Veniva utilizzato un modello ad effetto fisso in assenza di eterogeneità e quello ad effetto random in presenza di significativa eterogeneità. È stato inoltre calcolato il Numero Necessario da Trattare (NNT), stima quantitativa del guadagno terapeutico, cioè il numero di pazienti da trattare con PPI perché almeno uno evitasse un risanguinamento, un intervento chirurgico o un decesso.

## Risultati

Sono stati identificati 172 articoli, 151 sono stati esclusi e 21 trials clinici randomizzati (18 pubblicati in esteso e tre in forma di abstract) sono stati inclusi nella meta analisi.

Il trattamento con PPI ha ridotto la recidiva emorragica ed il ricorso alla chirurgia ma non la mortalità.

## Conclusioni

I lavori inclusi nella meta analisi comprendono studi clinici randomizzati che utilizzano PPI somministrati per via orale e per via infusionale; con entrambe le vie di somministrazione si è avuta una riduzione significativa del risanguinamento. Il trattamento orale permette una disponibilità del farmaco universale ed ha il vantaggio della riduzione dei costi. Nelle aree del mondo in cui vi sia la disponibilità della sola somministrazione orale o laddove il trattamento infusionale è particolarmente oneroso, la via orale sarà appropriata. Nel sottogruppo di pazienti che sono stati trattati con terapia endoscopica e successivamente con PPI,

tab. 1: mortalità, risanguinamento e ricorso alla chirurgia rispetto al tipo di trattamento

	Eventi/N. pazienti		Frequenza cumulativa (%)		OR (95% CI)	N.N.T. (95% CI)
	PPI	Controlli	PPI	Controlli		
<b>Mortalità</b>	71/1371	65/1403	5.2	4.6	1.11 (0.79-1.57)	Non Calcolabile
<b>Risanguinamento</b>	118/1408	186/1423	10.6	18.7	0.46 (0.23-0.64)	12 (8-25)
<b>Chirurgia</b>	109/1306	174/1336	8.4	13.0	0.59 (0.46-0.75)	20 (14-50)

OR: Odds Ratio; N.N..T: Number Needed to Treat

la somministrazione dei PPI ha comportato una riduzione del risanguinamento ma non della mortalità. Il trattamento con questi farmaci non è una alternativa al trattamento endoscopico perché è stato dimostrato che il trattamento farmacologico adiuvante con PPI dopo trattamento endoscopico è associato ad una significativa riduzione del risanguinamento e della durata della degenza rispetto al solo trattamento farmacologico (4). Il trattamento con PPI non riduce la mortalità, ma riduce il tasso di risanguinamento e di ricorso alla chirurgia in pazienti con emorragia digestiva superiore da ulcera peptica.

## Commento

L'incidenza annuale di emorragia digestiva del tratto digestivo superiore è di circa 0.5-0.7 per mille abitanti (2). La causa più frequente è rappresentata dalle lesioni ulcerose gastro-duodenali che in Italia rappresentano oltre il 60% delle cause di emorragia digestiva non varicosa riscontrate all'esame endoscopico (5). Non è chiaro se nell'ultimo decennio la prognosi di questi pazienti è mutata con l'utilizzo sempre più sistematico della terapia endoscopica, l'utilizzo di farmaci antisecretori ed il ricorso alla terapia intensiva. È possibile che l'aumento della età media della popolazione con relativo incremento delle comorbidità associate, comporti un aumento del rischio di base di mortalità e pertanto il mantenimento della frequenza di decesso, invariata negli ultimi 10 anni, potrebbe rappresentare l'esito di una buona efficacia terapeutica. L'evidenza ad oggi disponibile suggerisce che il trattamento endoscopico reduce il rischio di recidiva emorragica e conduce anche ad miglioramento dell'outcome primario cioè la mortalità (6). Il trattamento endoscopico dovrebbe prevedere l'utilizzo della terapia termica o della terapia meccanica sia singole che combinate, poiché queste due procedure rappresentano quelle che forniscono il maggior guadagno terapeutico rispetto alla singola terapia iniettiva (7).

Questa meta-analisi dimostra che, dal punto di vista farmacologico, la molecola da utilizzare nei pazienti con emorragia digestiva da ulcera peptica è l'inibitore di pompa protonica indipendentemente dalla via di somministrazione.

L'utilizzo della terapia medica non è però da considerare come alternativa alla terapia endoscopica nei pazienti ad alto rischio (sanguinamento attivo, vaso visibile o coagulo adeso) poiché l'associazione della terapia farmacologica con la terapia endoscopica fornisce un guadagno terapeutico significativo rispetto sia alla sola terapia medica che alla sola terapia endoscopica, indipendentemente dalla via di somministrazione e dalla dose utilizzata (4,8).

La conferma della efficacia clinica della terapia con PPI quale terapia adiuvante dopo emostasi endoscopica viene da un'altra recente meta-analisi di 18 studi che hanno confrontato la terapia con PPI vs. placebo o H<sub>2</sub>-antagonisti in pazienti con evidenza endoscopica di ulcera emorragica (9). La somministrazione di PPI endovena ad alte dosi ha ridotto significativamente il rischio di risanguinamento, chirurgia ed anche di morte rispetto al placebo ed il rischio di risanguinamento rispetto agli H<sub>2</sub>-antagonisti. Perché questa differenza di efficacia in termini di mortalità?

Lo studio di *Leontiadis* ha incluso un numero significativamente superiore di pazienti ed è pertanto possibile che la restrizione dei pazienti a quei sottogruppi con lesioni a maggior rischio (classificabili come Forrest Ia o IIb) possa aver determinato un più elevato tasso comparativo di sanguinamento nei bracci placebo o H<sub>2</sub>-antagonisti. Inoltre, *Leontiadis et al.* hanno accorpato pazienti che ricevevano H<sub>2</sub>-antagonisti e pazienti che ricevevano placebo. Sebbene si ritenga che gli H<sub>2</sub>-antagonisti non abbiano un effetto importante sull'emorragia e sulla mortalità, tuttavia un qualche certo effetto non si può escludere. Infine, *Leontiadis et al.* hanno riscontrato una ridotta necessità di intervento chirurgico nei pazienti trattati con PPI; è abbastanza sorprendente che ciò non si sia tradotto in una riduzione di mortalità, dal momento che la necessità di operare il paziente emorragico è spesso un segno clinico anticipatore di aumentata mortalità. Infine, nella meta-analisi canadese (9) erano inseriti solo i pazienti con lesioni high-risk sottoposti a trattamento endoscopico ed era stato escluso un singolo studio "outlier" che riportava una mortalità doppia nel braccio PPI rispetto al placebo!

Quello su cui entrambe le revisioni sistematiche concordano è che la terapia adiuvante post-emostasi endoscopica per via endovenosa o orale ad alte dosi o anche a dosi standard riduce significativamente il rischio di recidiva emorragica e di ricorso alla chirurgia. L'impiego dei PPI, nei pazienti ad alto rischio, è anche costo-efficace. Il rapporto costo-efficacia è superiore per i PPI somministrati per via endovenosa rispetto ai PPI somministrati per via orale (10,11). Non è ancora chiaro, e senz'altro merita ulteriori approfondimenti, quale sia la via ideale di somministrazione, la dose e la durata della terapia e se esista o meno una differenza tra diversi agenti inibitori della pompa protonica.

Per ridurre la mortalità oggi, epoca in cui l'età media della popolazione arriva agli 80 anni ed un crescente numero di pazienti presenta importanti comorbidità, occorre adottare un approccio integrato multi-disciplinare. Le singole comorbidità a maggior rischio di decesso sono rappresentate dalle neoplasie avanzate, cirrosi epatica ed insufficienza renale cronica (12).

In questo sottogruppo di pazienti ad elevato rischio di morte occorre prudenza nella somministrazione di FANS ed una strategia di prevenzione dell'evento emorragico attraverso la gastro-protezione, in particolare per prevenire l'emorragia che insorge nei pazienti ospedalizzati, responsabile di circa il 14% delle emorragie complessive in Italia (5).

Questi pazienti ad alto rischio di decesso (età avanzata, gravi comorbidità, instabilità emodinamica) sono quelli che dovrebbero essere arruolati nei futuri trials clinici, più che rappresentare criterio di esclusione. Abbiamo la necessità inoltre di sviluppare una ricerca indirizzata al controllo dei fattori clinici predittivi del rischio di decesso, in associazione a quelli endoscopici, perché è nella valutazione clinica e nella gestione globale del paziente che, forse, si potrà ulteriormente ridurre la mortalità per emorragia digestiva da ulcera peptica.

## Corrispondenza

Riccardo Marmo  
U.O.C. Gastroenterologia  
ed Endoscopia Digestiva  
P.O. di Polla e Sant'Arzenio  
A.S.L. SA/3  
Via L. Curto - 84035 Polla (SA)  
Tel. +39 0975 373242  
Fax +39 0975 373242  
e-mail: ricmarmo@tiscali.it

## Bibliografia

1. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9.
2. Ramsoekh D, Leerdam van ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti inflammatory drug use, and Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:859-64.
3. Sung JJ. The role of acid suppression in the management and prevention of gastrointestinal hemorrhage associated with gastroduodenal ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32 (3 Suppl):S11-23.
4. Sung JY, Chan FKL, Lau JYW et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots. A randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003;139:237-43.
5. Marmo R, Koch M, Cipolletta L et al. Cause and mortality from non variceal acute upper gastrointestinal haemorrhage in Italy: a national survey. *Dig Liver Dis* 2005;37(suppl.1):S1[abstract].
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R et al. Endoscopic haemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46.
7. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Dual therapy vs. monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102 (in press).
8. Andriulli A, Annese V, Caruso N et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic haemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta analyses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:207-219.
9. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-86.
10. Barkun AN, Herba K, Adam V et al. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:195-202.
11. Barkun AN, Herba K, Adam V et al. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:591-600.
12. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:222-26.