

## RACCOMANDAZIONI REGIONE SICILIA SULLE EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI NON VARICEALE

### Dimensione del problema e popolazione a rischio.

L'emorragia digestiva superiore "non-varicosa" rappresenta la principale causa di sanguinamento gastrointestinale con un'incidenza di circa 65 nuovi casi per 100.000 individui. Questo determina un maggior numero di ricoveri rispetto ai sanguinamenti del tratto digestivo inferiore interessando più frequentemente gli uomini rispetto alle donne e gli anziani.

L'ulcera peptica, sebbene in riduzione nell'ultimo decennio, rimane la principale causa di sanguinamento non-varicoso attestandosi intorno al 52%, seguita, in ordine decrescente, dalla gastroduodenite esofagite ed erosiva grave, la gastropatia da ipertensione portale, le angiодisplasie/Dieulafoy, la sindrome di Mallory-Weiss e le neoplasie. Altre cause meno frequenti in termini percentuali sono la GAVE (*Gastric Antral Vascular Ectasia*), l'emobilia, le lesioni di Cameron, le fistole aorto-enteriche ed i sanguinamenti iatrogeni.

Ogni lesione che può causare un sanguinamento digestivo superiore presenta delle peculiarità, in particolare:

- ▶ **Ulcera peptica:** I principali fattori di rischio per il sanguinamento da ulcera peptica sono l'infezione da *Helicobacter Pylori*, l'uso di farmaci antiinfiammatori non-steroidi, ulcere "da stress" e l'elevata acidità gastrica. La neutralizzazione di questi fattori di rischio non solo riduce la percentuale di sanguinamenti da ulcera peptica ma permette di agire in maniera positiva anche sul rischio di ri-sanguinamento.
- ▶ **Gastroduodenite erosiva severa:** sono state individuati numerosi fattori di rischio per il sanguinamento, che in parte sono del tutto sovrapponibili a quelli menzionati per l'ulcera peptica ma dall'altra vedono coinvolti l'abuso di alcool, il danno da raggi X, la chirurgia per l'obesità ed il reflusso biliare cronico. Non vanno dimenticati, in fine, i possibili rischi legati alla diagnosi di patologie autoimmuni o all'utilizzo di farmaci specifici come gli anticoagulanti. Nonostante la possibile drammaticità del quadro clinico di presentazione i sanguinamenti da gastroduodenite erosiva grave sono tendenzialmente autolimitanti richiedendo solo terapia farmacologica mirata.
- ▶ **Esofagei non-varicosi:** sono secondari a grave esofagite erosiva (solitamente associata a sintomatologia da reflusso gastroesofageo), infezioni (es. *Candida*), uso di farmaci (es. bifosfonati orali). Così come descritto in precedenza anche i sanguinamenti da esofagite grave sono solitamente autolimitanti e richiedono solo terapia medica farmacologica.
- ▶ **Lesioni vascolari:** sono le angiодisplasie, le lesioni di Dieulafoy e la GAVE (*Gastric Antral Vascular Ectasia*).
- ▶ Le angiодisplasie sono anomalie vascolari che interessano lo stomaco ed il duodeno nel 4-7% dei pazienti con emorragia digestiva superiore.
- ▶ Le lesioni di Dieulafoy sono ad eziologia sconosciuta e si caratterizzano per una dilatazione aberrante dei vasi sottomucosi che sono capaci di dare origine a sanguinamenti anche di notevole

importanza. Alcuni autori ritengono che specifici fattori di rischio possono facilitare il sanguinamento da Dieulafoy: uomini con comorbidità, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, abuso di alcool, insufficienza renale cronica, l'uso di farmaci antiinfiammatori non-steroidi.

- ▶ La GAVE (o “*watermelon stomach*”) viene spesso confusa con la gastropatia da ipertensione portale soprattutto perché presenti entrambi in pazienti con cirrosi epatica. Il sanguinamento da GAVE può presentarsi come causa isolata ma spesso si associa ad altre condizioni cliniche associate alla cirrosi epatica. Le donne sopra i 70 aa sembrano essere i pazienti più interessati da questa tipologia di sanguinamento.
- ▶ La sindrome di Mallory-Weiss: si caratterizza per una lacerazione longitudinale della mucosa e della sottomucosa dell'esofago distale solitamente secondarie a vomito forzato e ripetuto. Interessa solo il 5% di tutti i sanguinamenti digestivi superiori ma è capace di determinare sanguinamenti copiosi sebbene solitamente autolimitanti.
- ▶ Le neoplasie del tratto esofago-stomaco-duodeno: si presentano in meno del 3% dei pazienti e spesso sono l'unico segno iniziale della neoplasia. Sia le neoplasie benigne (es. *Gastro Intestinal Stromal Tumor*) che le maligne (es. adenocarcinomi) possono dare origine a sanguinamenti clinicamente significativi secondari all'ulcerazione della mucosa che sovrasta la neoplasia stessa.
- ▶ Cause meno frequenti: vanno certamente ricordate:
- ▶ Le lesioni di Cameron (erosioni o ulcere che interessano la “sacca erniaria” nei pazienti con ernia jatale [meno 5%]),
- ▶ Le fistole aorto-enteriche (<5% e spesso presenti in pazienti con protesi aortiche)
- ▶ Sanguinamenti iatrogeni o traumatici (ingestione di corpi estranei, anastomosi post-chirurgiche, post-polipectomia/sfinterotomia).

I fattori di rischio che correlano alla probabilità e severità del sanguinamento digestivo superiore non varicoso sono.

Età:

Comorbidità (Nella fattispecie pazienti con:

Patologia coronarica,

diabete mellito,

bronco-pneumo-patia cronica ostruttiva,

insufficienza renale cronica soprattutto se in dialisi,

Neoplastici.

La associazione di più comorbidità e la politerapia che contraddistingue tali pazienti incrementa proporzionalmente il rischio di andare incontro ad un sanguinamento digestivo superiore di origine non-varicosa.

Nelle ulcere peptiche è raccomandata la classificazione di Forrest

### Classificazione di Forrest

CLASSE	ASPETTO DELLA LESIONE	% RISANGUINAMENTO	% MORTALITA'
Ia	Sanguinamento a getto	55	11
Ib	Sanguinamento a nappo	55	11
IIa	Vaso visibile sul fondo dell'ulcera	43	11
IIb	Coagulo adeso al fondo dell'ulcera	22	7
IIc	Ematina sul fondo dell'ulcera	10	3
III	Ulcera con fondo fibrinoso	5	2

La classificazione di Forrest consente di identificare lesioni che necessitano di trattamento endoscopico perché ad alto rischio di ri-sanguinamento di mortalità F I°a , F I°b , F II° a da lesioni FIIc e FIII che non motivano alcun trattamento endoscopico per il basso rischio di ri-sanguinamento e morte che se associato a età giovane e assenza di co-morbidità consente una gestione ambulatoriale del sanguinamento . Nel caso della lesione peptica con coagulo adeso sul fondo (FII°c) la rimozione del coagulo consente di evidenziare la lesione sottostante e quindi la necessità di un eventuale trattamento endoscopico.

Laine e Peterson (1994) hanno riassunto i dati disponibili in letteratura su questo argomento, evidenziando un maggior rischio di ri-sanguinamento e di mortalità per le ulcere attivamente sanguinanti o con vaso visibile, un rischio trascurabile per le ulcere a base detersa e un rischio intermedio per le ulcere con coagulo adeso o con base coperta da ematina (tabella 2b).

Aspetto endoscopico	Frequenza (%)	Rischio di risanguinamento entro 24 ore, dopo terapia medica (%)
Ia: emorragia attiva, a getto, arteriosa	10	90
Ib: emorragia a nappo	10	10-20
IIa: vaso visibile, non sanguinante	25	50
IIb: coagulo adeso	10	25-30
IIc: base coperta di ematina	10	7-10
III: ulcera detersa	35	3-5

**Tabella 2b. Classificazione di Forrest dell'ulcera peptica sanguinante (Biecker 2008).**

## STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E TIMING ENDOSCOPICO

### FASE PREOSPEDALIERA

La comparsa dei sintomi (ematemesi o melena) e/o di segni (shock, ipotensione, tachicardia) che fanno sospettare una emorragia digestiva e la presenza di eventuale compromissione dei parametri emodinamici costituisce motivazione ad accesso immediato in pronto soccorso; se questo avviene tramite 118, il personale medico e infermieristico devono valutare lo stato emodinamico del

paziente assicurando l'accesso venoso con infusione di liquidi per stabilizzare o per evitare l'instabilità emodinamica, anche se gli RCT disponibili non dimostrano chiaramente l'efficacia sull'emorragia non controllata. Se l'EDS avviene in altro ambiente sanitario o durante un ricovero sarà compito del medico responsabile l'iniziale presa in carico del paziente con valutazione e stabilizzazione emodinamica. Se il paziente si reca direttamente in Pronto soccorso sarà l'operatore presente al Triage a valutarne la gravità e lo stato emodinamico.

### **VALUTAZIONE IN PRONTO SOCCORSO O NEL *SETTING* DI RICOVERO**

La valutazione dello stato emodinamico deve prevedere la valutazione di pressione arteriosa e frequenza cardiaca in posizione supina e in ortostatismo, (shock index: frequenza cardiaca/PAO; se  $> 1$  paziente instabile, se  $< 1$  paziente stabile); frequenza respiratoria, diuresi oraria, stato di coscienza.

La presenza di emorragia in atto fa scattare l'attribuzione del codice rosso. L'emorragia riferita con segni di anemizzazione comporta attribuzione di un codice giallo, in pazienti stabili il codice attribuito al triage sarà verde. Nelle condizioni in cui i parametri clinici valutati depongono per una emorragia massiva (perdita di sangue  $> 1500$  cc) ai cristalloidi devono essere associate le emotrasfusioni di globuli rossi. Un recente RCT mostra che una strategia trasfusionale restrittiva tale da consentire di mantenere i valori di emoglobina fra 7 - 9 g/dl rispetto ad una strategia che determini valori fra 9 e 11 g/dl comporta una migliore sopravvivenza a 6 settimane (95% s 91% e un ridotto numero di ri-sanguinamenti (10% vs 16%), con una mortalità di 3.7% vs 6.9%. Nei pazienti con comorbidità e/o con cardiopatia ischemica il target di concentrazione di emoglobina ottimale dovrebbe essere più elevato. Nei pazienti con EDS acuta verosimilmente non varicosa in attesa di endoscopia si raccomanda di iniziare l'infusione endovenosa di inibitori della pompa protonica (IPP) ad alte dosi: bolo endovenoso seguito da infusione continua (80 mg, quindi 8 mg/ora), (Raccomandazione forte).

### **STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO**

La stratificazione del rischio può aiutare a prendere decisioni cliniche importanti come il timing dell'endoscopia e la dimissione dall'ospedale.

- ▶ Si raccomanda di usare uno strumento di stratificazione del rischio validato per classificare i pazienti in gruppi ad alto e basso rischio. (raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).
- ▶ Si raccomanda l'uso del Glasgow-Blatchford score (GBS) per la stratificazione del rischio prima dell'endoscopia. Lo score GBS è modellato più sul processo che sull'*outcome* pertanto valuta la necessità di ricovero e di trattamento endoscopico piuttosto che il rischio di mortalità. I pazienti classificati come a rischio molto basso (GBS score 0-1) non richiedono endoscopia urgente né ricovero.

Gli altri score si applicano dopo il primo accesso in ospedale e sono:

- ▶ Lo score di Rockall uno score pre-endoscopico  $\geq 4$  o post-endoscopico  $\geq 5$  predice meglio il rischio di mortalità post-ricovero (uno score di 8 predice una mortalità del 40%).
- ▶ Lo score PNED (Progetto Nazionale Emorragie Digestive) quantifica il rischio di mortalità; uno score  $> 4$  in una analisi comparativa tra i vari score, risultò il migliore nel predire la mortalità, con maggior efficacia del Rockall pre-endoscopico (0.72) e del GBS (0.64;  $P < 0.001$ ).
- ▶ L'ASA score (*American Association of Anesthesiologists*) valuta le condizioni fisiche del paziente.

## **TIMING DELL'ENDOSCOPIA**

Di fronte al sospetto clinico di una lesione emorragica situata nel tratto digestivo superiore, l'esame diagnostico di scelta per individuare e trattare la causa dell'emorragia è l'EGDS, che consente di:

- Individuare la causa del sanguinamento
- Applicare metodi di emostasi nei casi che lo richiedono
- Ottenere elementi utili alla definizione della prognosi

L'endoscopia va eseguita in urgenza (entro 12 ore) nei seguenti scenari:

- In pazienti con sanguinamento acuto in atto, ovvero con ematemesi o franca melena e segni clinici generali ed emodinamici di emorragia acuta in atto, ma solo dopo che il paziente è stato stabilizzato emodinamicamente (Shock index < 1: FC < a 100 bpm, PA sistolica > a 90);
- Se i tentativi di stabilizzazione risultano infruttuosi, la EGDS dovrà essere eseguita anche a paziente instabile. Il razionale è che l'efficacia del trattamento endoscopico possa contribuire a raggiungere la stabilità emodinamica.

L'endoscopia va eseguita in urgenza differita (entro 12-24 ore) nei seguenti scenari:

- In pazienti con melena, o con sospetto sanguinamento, e stabilità emodinamica o in pazienti i quali, raggiunta la stabilità emodinamica, la mantengano non mostrando segni di sanguinamento in atto (Linee Guida della Società Americana di Endoscopia Digestiva).
- Bisogna comunque considerare che un realistico compromesso potrebbe essere eseguire una endoscopia "precocemente" dopo l'ammissione in ospedale se ciò avviene in prossimità della notte (entro le ore 20!), piuttosto che richiedere un intervento notturno in reperibilità o trattenere il paziente nel Dipartimento di Emergenza e Accettazione tutta la notte fino all'esecuzione dell'esame endoscopico il mattino successivo . (Lee J . GIE 1999 : 50; 755-761)
- Non trova indicazioni l'esecuzione di una EGDS in emergenza-urgenza in caso di epigastralgia.

## **RACCOMANDAZIONI:**

- ▶ **L'ulcera peptica è la causa più frequente di emorragia digestiva superiore non varicosa.**
- ▶ **La stratificazione dei pazienti in base alla presenza di fattori di rischio consente di diversificare sia la intensità di cure che il timing endoscopico.**
- ▶ **Alcuni score come il GBS costruito per valutare un processo (dimissibilità del paziente) consente di identificare i pazienti a basso rischio che possono essere gestiti ambulatorialmente se lo score è inferiore a 1 (0-1). Altri score valutano la severità del sanguinamento e la possibilità di occorrenza di *outcome* negativo (ri-sanguinamento o**

mortalità) e identificano i pazienti più gravi; Rockall pre-endoscopico >4 o post-endoscopico > 5, o PNED > 4

- ▶ Il Timing della gastroscopia in urgenza è di 12 ore nei pazienti più gravi (ematemesi o sanguinamento attivo e/o compromissione emodinamica) dopo stabilizzazione emodinamica e di 12-24 ore nei pazienti meno gravi (melena, assenza di sanguinamento attivo e stabilità emodinamica)

## SETTING ASSISTENZIALE

In condizioni di stabilità emodinamica un paziente con EDS di origine non varicosa viene:

- ▶ Ricoverato in una UO di area medica (medicina, gastroenterologia, geriatria); successivamente i medici della UO concorderanno l'esecuzione di EGDS in urgenza (entro 12h) o in urgenza differibile (entro 24-48 h)
- ▶ Tenuto in osservazione in OBI se score di Blachford  $\leq 2$ . Se dopo l'esecuzione della procedura (entro 24-48 h) Blachford  $\leq 1$  possibile la dimissione da OBI.

In condizioni di instabilità emodinamica NON corretta e persistente o con ematemesi in atto con qualsiasi tipo di emorragia, dopo adeguati provvedimenti di stabilizzazione/rianimazione, il paziente segue il seguente percorso:

- ▶ Si contatta endoscopista per eseguire EGDS il prima possibile con assistenza rianimatoria nel setting più idoneo (blocco operatorio). Successivamente il base all'esito il medico rianimatore e il medico di PS concordano per eventuale ricovero in rianimazione / sub-intensiva / gastroenterologia / medicina.

## QUALE TRATTAMENTO ENDOSCOPICO:

Le tecniche di emostasi endoscopica sono:

**Iniettiva:** varie sono state le sostanze proposte che per la loro azione creavano il ponticello che con azione meccanica riduceva il sanguinamento e quindi emostasi con il meccanismo specifico per il tipo di sostanza iniettata la vasocostrizione (adrenalina diluita 1:10.000), l'endoarterite (sostanze sclerosanti), la disidratazione (alcol puro), l'effetto diretto sulla formazione del coagulo (trombina, colla di fibrina).

Il trattamento iniettivo più utilizzato è quello con adrenalina con infiltrazione sui 4 quadranti dell'ulcera e quindi sul vaso e pur essendo quello a minor costo, più facile nell'apprendimento e con elevate percentuali di arresto del sanguinamento, non viene più consigliato in monoterapia per l'alto tasso di risanguinamento ( 25%) ma in associazione a tecniche di emostasi termica o meccanica .

**Termica da contatto:** Sono rappresentate dalle sonde bipolari e dalla Heather probe . Queste prevedono il contatto diretto della fonte di calore con il vaso sanguinante. Questa particolarità le

rende particolarmente efficaci nel trattamento delle lesioni attivamente sanguinanti, in quanto all'effetto termico si associa l'effetto meccanico del tamponamento diretto, presentano la difficoltà tecnica di posizionarsi frontalmente

alla lesione, cosa non sempre praticabile in relazione alla sede della lesione e all'esperienza dell'operatore e l'impossibilità di graduare la penetrazione del calore in profondità

**Termica non da contatto:** Argon plasma coagulator l'energia termica viene infatti trasmessa al tessuto mediante un arco elettrico sostenuto dal flusso di gas argon ionizzato; I vantaggi dell'Argon Plasma Coagulator sono quelli di avere una profondità di penetrazione costante (massimo 4 mm) e una coagulazione multidirezionale (assiale, laterale e radiale). La superficialità dell'azione può però giustificare alcuni scarsi risultati riportati specialmente nel trattamento di emorragie arteriose da ulcera peptica (Vallon 1981). Quindi, nonostante le ottime premesse, sono necessari ulteriori studi per definire al meglio il ruolo dell'Argon Plasma Coagulator nel trattamento delle emorragie del tratto digestivo superiore (Havanond 2005).

**Tecnica Meccanica:** Queste tecniche consistono nell'applicazione di clip metalliche (solitamente in titanio) sui bordi della lesione sanguinante o direttamente sul vaso, mediante uno speciale applicatore che viene inserito nel canale operatore dell'endoscopio. La metodica è praticamente priva di complicanze locali; gli unici problemi sono costituiti dal fatto che richiede una buona manualità dell'operatore e dell'assistente e che, in base alla sede della lesione, non è sempre possibile l'applicazione corretta. Alta efficacia anche se non vi sono chiare evidenze di superiorità rispetto alle altre metodiche di emostasi .

In conclusione resta controverso quale possa essere la metodica di emostasi ideale , si ritiene comunque che l'associazione della terapia iniettiva con adrenalina associata ad una metodica termica da contatto o meccanica in relazione al tipo e alla sede della lesione da trattare e alle capacità dell'operatore siano da preferire nelle lesioni che necessitano il trattamento endoscopico.

Nei casi di emorragie non controllate dalle terapie endoscopiche standard l'ESGE raccomanda l'utilizzo dei trattamenti di salvataggio con emostatico topico spray o con terapia meccanica mediante l'over the scope clip .

## **EMORRAGIA DIGESTIVA SUPERIORE DA CAUSE NON PEPTICHE**

Nei sanguinamenti da erosioni del tratto esofago , gastrico o duodenale non occorre un trattamento endoscopico e la terapia medica resta il trattamento efficace .

Nella sindrome di Mallory-Weiss la terapia endoscopica è necessaria solo nei casi di sanguinamenti gravi, rari in quanto quasi sempre l'emorragia tende ad arrestarsi spontaneamente, nei casi in cui necessita il trattamento endoscopico sia la terapia termica da contatto o la meccanica con le clip risulta efficace in relazione alla posizione della lesione e all'esperienza dell'operatore .

Nel trattamento delle malformazioni vascolari, che comprendono sia le teleangectasie sia la GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia), sono probabilmente più efficaci i metodi termici, soprattutto l'Argon Plasma Coagulator.

Per la lesione di Dieulafoy, di difficile diagnosi e trattamento, le prove di efficacia di una particolare tecnica di emostasi sono scarse, anche per la rarità con cui tale lesione viene diagnosticata.

Alcune piccole casistiche non controllate suggeriscono l'utilità della terapia termica o iniettiva (Sone 2005, BSGEC 2009). Nelle lesioni situate in zone facilmente posizionabili sembra efficace



l'apposizione di endoclip, con risultati superiori alle tecniche iniettive (Park 2003). Ottimi risultati vengono riportati anche con la legatura elastica, da sola o in associazione alla terapia termica o iniettiva (Mumtaz 2003, Alis 2009).

Nei casi di sanguinamento da neoplasie gastriche, il trattamento endoscopico è mirato ad evitare un trattamento chirurgico in urgenza e ridurre il numero di trasfusioni. Nessun trattamento ha una efficacia a lungo termine e deve essere adottato in relazione al singolo caso.

### **“SECOND LOOK” ENDOSCOPICO**

Il **second look** endoscopico viene raccomandato solo in presenza di segni clinici di ripresa del sanguinamento. Nelle revisioni effettuate il secondo look riduceva il sanguinamento quando il primo trattamento era stato sub ottimale o veniva eseguita emostasi con adrenalina in monoterapia o non veniva praticata terapia con PPI e.v.

Tuttavia, esistono variabili correlate alla recidiva che, se presenti, devono essere prese in considerazione nella valutazione della necessità di esecuzione di una seconda EGDS con eventuale ripetizione del trattamento:

- ▶ Ulcere di dimensioni superiori a 2 cm
- ▶ Neoplasie
- ▶ Trattamento endoscopico sub-ottimale (presenza di ingesti o sangue in cavità, lesione situata lungo la piccola curvatura gastrica o la parete posteriore duodenale, monoterapia con infiltrazione di adrenalina)
- ▶ Instabilità emodinamica alla presentazione
- ▶ Comorbidity importante (ASA III e IV)
- ▶ Tipo di lesione (classe di Forrest)
- ▶ Somministrazione o meno di PPI e.v. post-endoscopia

### **RACCOMANDAZIONI:**

- ▶ **E' raccomandata la classificazione di Forrest per la decisione sul trattamento endoscopico delle lesioni riscontrate.**
- ▶ **E' controindicata la sola emostasi iniettiva che va sempre associata a un'altra tecnica emostatica (termica o meccanica)**
- ▶ **Il second look endoscopico non è raccomandato routinariamente , ma solo il primo trattamento endoscopico o medico è risultato sub ottimale, da decidere caso per caso**

### **GESTIONE SUCCESSIVA AL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO**

L'omeprazolo per via endovenosa (80 mg in bolo, seguiti dalla infusione continua di 8 mg/h per 72 ore e infine da 20 mg per via orale per 8 settimane) si è dimostrato superiore al placebo in relazione alla durata della degenza ospedaliera, al tasso di recidiva emorragica e al numero di emotrasfusioni



necessarie. Anche la mortalità tendeva a essere minore nel gruppo trattato con omeprazolo, anche se in modo non significativo. Il protocollo che prevede di continuare la somministrazione di questi farmaci per 72 ore deriva dalla dimostrazione endoscopica che una stigmata di sanguinamento si trasforma da alto a basso rischio in questo arco di tempo; ciò spiega perché la grande maggioranza dei ri-sanguinamenti avviene entro i primi tre giorni dall'esame endoscopico.

Pertanto nei pazienti con sanguinamento da ulcera peptica, una terapia a base di omeprazolo per via endovenosa ad alte dosi (80 mg in bolo seguito da infusione di 8 mg/h per 72 ore) è sicuramente raccomandabile come coadiuvante della terapia endoscopica, soprattutto nelle lesioni a più alta probabilità di ri-sanguinamento e nei pazienti a maggior rischio; invece, nei pazienti con accurata emostasi endoscopica e basso rischio (score di Rockall e PNED < 8) la terapia con IPP per via orale può essere sufficiente (Van Leerdam 2001, Julapalli 2005, Leontiadis 2007, Kovacs 2008, Triadafilopoulos 2005).

L'utilizzo di somatostatina o analoghi per l'azione sul blocco della secrezione acida e sulla riduzione del flusso splancnico non è al momento consigliata sui dati presenti in letteratura. L'utilizzo dell'acido tranexanico pur avendo una meta-analisi che mostra efficacia su arresto, ri-sanguinamento e mortalità si rileva ad una attenta valutazione che la maggior parte dell'efficacia è data da un *trial* che presenta una elevata mortalità nei controlli, che inficia il dato sull'efficacia del farmaco.

Nei pazienti con emorragia secondaria a ulcera peptica si raccomanda di valutare la presenza dell'infezione da *Helicobacter*. Durante l'esame endoscopico eseguito in urgenza la ricerca mediante test rapido all'ureasi non è consigliato se è presente sangue in cavità gastrica per l'alto numero di falsi negativi, quindi si consiglia di ripetere il test in caso di negatività o eseguire ricerca su campione istologico. L'eradicazione dell'*Helicobacter* è associato all'assenza di recidiva di ulcera peptica e riduzione della recidiva in pazienti che assumono cronicamente Fans o ASA. E' raccomandata la documentazione dell'eradicazione dopo il trattamento antibiotico appropriato mediante test non invasivi.

## **RACCOMANDAZIONI:**

**E' raccomandata la terapia medica con inibitori della pompa protonica in associazione alla terapia endoscopica**

**Nei pazienti con sanguinamento da patologia peptica va ricercato l'*helicobacter pilori*, e se presente deve essere effettuato ogni sforzo per eradicarlo.**

## **RISANGUINAMENTO DOPO EMOSTASI ENDOSCOPICA**

I pazienti che dopo un trattamento di emostasi endoscopica presentano una recidiva emorragica sono a maggior rischio di complicanze e mortalità.

Pertanto il ri-sanguinamento necessita di un nuovo trattamento. Studi che hanno messo a confronto chirurgia con endoscopia hanno evidenziato mortalità a trenta giorni ed il numero di trasfusioni simili nei due gruppi con un eccesso di complicanze nel gruppo dei pazienti trattati chirurgicamente. Pertanto, in caso di recidiva del sanguinamento, il trattamento dovrebbe essere nuovamente endoscopico.

In caso di nuovo fallimento del trattamento endoscopico, le alternative sono rappresentate dall'angiografia con embolizzazione arteriosa o dalla chirurgia.

E' necessario comunque che la definizione dell'episodio di ri-sanguinamento sia una decisione multidisciplinare quando il paziente non è gestito in un reparto di gastroenterologia per evitare che scenari clinici dubbi: melena residua in condizioni emodinamiche stabili; riduzione dei valori di emoglobina da diluizione in pazienti emodinamicamente stabili motivino la ripetizione dell'esame endoscopico o l'invio del paziente alla radiologia interventista o all'intervento chirurgico.

#### **RACCOMANDAZIONI:**

- ▶ **In caso di ri-sanguinamento è utile effettuare un nuovo tentativo di emostasi endoscopica**
  
- ▶ **In caso di insuccesso è raccomandata la radiologia interventistica per eventuale emostasi con embolizzazione endovascolare**
  
- ▶ **La chirurgia va riservata solo ai pazienti con ulteriore insuccesso delle tecniche di emostasi endoscopiche e radiologiche.**

#### **DIMISSIONE PRECOCE DEL PAZIENTE CON EMORRAGIA DIGESTIVA SUPERIORE**

Da uno studio condotto da Lee nel '99 l'esecuzione immediata a tutti pazienti con EDS portava alla possibile dimissione precoce nel 46% dei casi con riduzione del 50% della degenza ospedaliera e dei costi di gestione sanitaria, inoltre identificava i seguenti criteri per una dimissione precoce:

- assenza di stigmati ad alto rischio di risanguinamento;
- assenza di segni di ipertensione portale;
- assenza di segni di shock ipovolemico;
- assenza di importanti patologie associate (punteggio di Rockall inferiore o uguale a 2);
- assenza di necessità di trasfusioni;
- coagulazione normale;
- facile accesso ospedaliero;
- adeguato supporto domiciliare.

Molti sono gli score che servono a predire gli outcomes principali in corso di Emorragia digestiva superiore; ri-sanguinamento, mortalità , necessità di intervento chirurgico , pur essendo validati per ogni tipo di outcomes nessuno sinora si è dimostrato efficace nel predire tutti gli end points .

Il piu' validato e utilizzato è il Glasgow-Blatchford-score (GBS) che attraverso parametri clinici di severità dell'episodio emorragico : azotemia, valori di emoglobina, Pressione sistolica e frequenza cardiaca , presentazione clinica e comorbidità .

**Table 1** Glasgow-Blatchford Score with admission risk markers and associated score component values<sup>10</sup>

Admission risk marker	Score value
<b>Blood urea (mmol/L)</b>	
6.5–7.9	2
8.0–9.9	3
10.0–25.0	4
>25.0	6
<b>Haemoglobin for men (g/L)</b>	
120–129	1
100–119	3
<100	6
<b>Haemoglobin for women (g/L)</b>	
100–119	1
<100	6
<b>Systolic blood pressure (mm Hg)</b>	
100–109	1
90–99	2
<90	3
<b>Other markers</b>	
Pulse $\geq$ 100/min	1
Presentation with melaena	1
Presentation with syncope	2
Hepatic disease	2
Cardiac failure	2

GBS, Glasgow-Blatchford Score.

Lo score attualmente è validato per riconoscere i pazienti che possono essere gestiti ambulatorialmente GBS  $\leq$  1: In tale setting l' UK Institute National for health and care excellence ha raccomandato la dimissione senza endoscopia per i pazienti con score 0, che purtroppo occorre soltanto nel 3- 20%. Studi recenti hanno evidenziato che anche lo SGB  $\leq$  1 ha un valore predittivo elevato per escludere le complicanze dell'episodio emorragico .

**Table 2** Recent papers looking into the safety of extending the GBS threshold for the discharge of patients with an acute upper gastrointestinal bleed

Authors	Low risk score	Number of patients in study	Identified as low risk (%)	True low risk (%)	Adverse events* in low risk cohort (%)	Using score for discharge (Y/N)
Mustafa <i>et al</i> <sup>6</sup>	0–1	514	35.6	63.0	1.1	Y
Stanley <i>et al</i> <sup>15</sup>	0–1	3012	19.2	55	3.4	In 2/6 hospitals
Recio-Ramirez <i>et al</i> <sup>6</sup>	0–2	60	23.3	53.3	0	N
Stephens <i>et al</i> <sup>7</sup>	0–2, age <70 years	232	22.4	58.6	0	N
Laursen <i>et al</i> <sup>6</sup>	0–2	831	20.8	46.0	7.5	N
Srirajaskanthan <i>et al</i> <sup>6</sup>	0–2	174	54.0	66.3	0	N

\*Blood transfusion, endoscopic therapy, radiological intervention, surgery or death.

Nel recente studio pubblicato da Banister T. et al su BMJ open gastro 2018;5 e000225, si evidenzia come la dimissione senza endoscopia dei pazienti che presentano uno score GBS < 1 ha un valore predittivo negativo del 100% per complicanze e interessa il 18,1% dei pazienti rispetto al 6,5% dei pazienti che presentano score 0.

## **RIPRESA DEL TRATTAMENTO SCOAGULANTE O ANTIAGGREGANTE DOPO UN SANGUINAMENTO SUPERIORE**

Nei pazienti con emorragia digestiva superiore in corso di terapia antiaggregante o scoagulante per patologia cardiovascolare o trombo embolica deve essere valutato attentamente il beneficio della sospensione del farmaco per il rischio emorragico con il rischio di eventi trombotici ; pertanto si consiglia di valutare nel singolo paziente il rischio di emorragico attraverso le stimate endoscopiche di alto e basso rischio e il rischio trombotico valutando se il trattamento è motivato da una profilassi primaria o secondaria ad una patologia cardiovascolare nota. In particolare la gestione consigliata della terapia antiaggregante viene riportata in tabella secondo le raccomandazioni dell'European Society of Gastroenterological Endoscopy (ESGE).

Nei pazienti ad alto rischio trombotico e in doppia antiaggregazione si consiglia di mantenere ASA a basso dosaggio e valutazione multidisciplinare con eventuale secondo look in relazione alle condizioni del paziente, al rischio di risanguinamento della lesione riscontrata nella endoscopia di urgenza e al trattamento endoscopico effettuato.

Per i pazienti in terapia scoagulante con anti vitamina K (AVK) prima di sospendere la terapia va sempre valutato il rischio/beneficio della sospensione sulla scorta della severità del sanguinamento vs il rischio tromboembolico che va valutato con il CHA2DS2-VASc Score. E' opportuno che tale scelta venga effettuata sulla base delle caratteristiche del paziente caso per caso e decisa da un team multidisciplinare (gastroenterologo, cardiologo, neurologo, ematologo) .

In caso di sospensione, la ripresa precoce del trattamento con AVK riduce il rischio di trombosi e morte.

Vari studi hanno mostrato che:

- ✓ la ripresa entro i primi 7 giorni comporta un rischio di ri-sanguinamento doppio fra il 7° e il 15° giorno;
- ✓ riprendere la coagulazione dopo i 30 giorni è gravata da alto rischio di eventi trombotici;
- ✓ la ripresa fra i 7 e i 30 giorni sembra non avere un aumentato rischio di sanguinamento e di trombo embolia;
- ✓ per i pazienti ad alto rischio trombotico : Fibrillazione Atriale con evento embolico , Protesi valvolare meccanica cardiaca , recente (entro 3 mesi) trombosi venosa profonda o embolia polmonare , stato severo di ipercoagulabilità in cui potrebbe essere motivata la ripresa della coagulazione entro la prima settimana può essere proposta una terapia ponte con eparina a basso peso molecolare .

Per i nuovi farmaci coagulanti diretti (DOACs)

- ▶ *Direct Thrombin Inhibitors* - Dabigatran
- ▶ *Factor Xa Inhibitors* - Rivaroxaban - Apixaban - Edoxaban

Per la ripresa dei NAO, non vi sono disponibili dati in letteratura, tali farmaci possono essere sospesi definitivamente se il CHA2DS2VASC score è  $< 1$ ; diversamente vanno ripresi entro 7 giorni (non vi sono dati definitivi in letteratura e la raccomandazione è mutuata dai pazienti in terapia coagulante con AVK); la ripresa deve avvenire con attenzione per la rapidità di azione. Non vi è ancora evidenza per somministrare eparina a basso peso molecolare (EBPM) a ponte durante il periodo di sospensione del NAO (è in corso il trial Pause).

NB: La decisione sulla migliore strategia da adottare va adattata al singolo paziente bilanciando il rischio emorragico e il rischio tromboembolico (calcolo del CHA2DS2VASC score) e va condivisa con approccio multidisciplinare e condivisa dal *bleeding team* che prevede la presenza del gastroenterologo, del cardiologo, del neurologo e dell'ematologo.

Si allega una tabella con le possibili terapia di salvataggio in corso di assunzione di terapia coagulanti.

**TABLE 5 Available Reversal Agents and Suggested Use**

Reversal Agent	Vitamin K Antagonists (Warfarin)	Factor IIa Inhibitor (Dabigatran)	Factor Xa Inhibitor (Apixaban, Edoxaban and Rivaroxaban)
4F-PCC (56)	First line	Second line	First line
aPCC	Not indicated	Second line	Second line
Idarucizumab	Not indicated	First line	Not indicated
Plasma	If 4-PCC is unavailable	Not indicated	Not indicated

4F-PCC = 4-factor prothrombin complex concentrate; aPCC = activated prothrombin complex concentrate.

#### RACCOMANDAZIONI:

- **La terapia antiaggregante-anticoagulante, sia per la eventuale sospensione che re-introduzione va gestita caso per caso bilanciando il rischio di emorragia severa persistente vs il rischio di eventi tromboembolici e va gestita in collaborazione agli altri specialisti cardiologo, ematologico, neurologo (team multi-disciplinare)**

Le linee guida rappresentano un consenso delle migliori pratiche sulla base delle evidenze disponibili al momento della preparazione. Esse non possono essere applicate in tutte le situazioni e devono essere interpretate alla luce di situazioni cliniche specifiche e della disponibilità delle risorse. Ulteriori studi clinici controllati possono essere necessari per chiarire gli aspetti di questi dichiarazioni, e la revisione può essere necessaria quando appaiono nuovi dati. Le considerazioni

cliniche possono giustificare una linea di condotta che contrasta queste raccomandazioni. Le linee guida sono destinate ad essere un dispositivo educativo per fornire informazioni che possono aiutare l'endoscopista nel fornire assistenza ai pazienti. Esse non sono regole e non devono essere interpretate per stabilire uno standard legale di cura.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

- 1) T.A.Rockall et Al: “ Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in the United Kingdom, *BMJ* 311:222-6
- 2) T.A.Rockall et al.” Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage”: 1996 *Gut* 38 : 316 – 2
- 3) O.Blatchford et al.: “ A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal hemorrhage”, *Lancet* 2000; 356: 1318–21
- 4) A. Guglielmi et al.: “Risk Assessment and Prediction of Re-bleeding in Bleeding Gastroduodenal Ulcer” *Endoscopy*, 2002; 34 (10): 778–786.
- 5) I.M. Gralnek,: “Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer” ; *NEJM*, 2008;359:928-37.
- 6) P.B. Cotton et al.; “Excellence in endoscopy: toward practical metrics” *GIE.*;63:286-91,2006
- 7) R. Marmo et al.: “Predictive factors of mortality from non variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study” . *AJM*, 103 : 1639 – 47,2008
- 8) M.E. Van Leerdam,;“Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding”, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 22, No. 2, pp. 209–224, 2008
- 9) J.J. Sung,: “Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding A Randomized Trial”; *Ann Intern Med.* 2009;150:455-464.
- 10) L.E. Targownik et al: “Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding how urgent is it?;”*Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 463–469 ,2009
- 11) S.Loperfido et Al.: “Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study”; *GIE* 70:212-24 ,2009.
- 12) R. Marmo et al; “Predicting Mortality in Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeders: Validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison With the Rockall Score” *AJG*,5 January 2010: 1284-91
- 13) J.J Sung; “Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases” *Am J Gastroenterol*105:84–89 , 2010
- 14) The impact of endoscopy and specialist care on 30-day mortality among patients with acute non variceal upper gastrointestinal hemorrhage : an Italian population – based study” *Liver Disease* 42, 629-634, 2010
- 15) “International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Non variceal Upper Gastrointestinal Bleeding” *Intern Med.* 152, N2 :101-113 , January 2010
- 16) S.A. Hearnshaw et al,: “Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit” *Gut* 2010;59:1022e-1029
- 17) R. De Franchis and Baveno V Faculty: “Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension”. *J Hepatol.* 2010 Oct;53(4):762-8. Epub 2010 Jun 27

- 18) S.A. Hearnshaw,: “ Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit” *gut*.2010. 1327-35.
- 19) “Emergenze-urgenze endoscopiche: percorsi integrati fra pronto soccorso ed endoscopia digestiva”, PDA Regione Emilia Romagna ,2010
- 20) E.S. Huang,: “Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding”. *GIE* Volume 74, No. 5 : 2011.
- 21) “Linee guida Regione Toscana per la diagnosi e la curadelle emorragie digestive”, 2011
- 22) L. Laine, DM. Jensen,: “Management of Patients With Ulcer Bleeding”, *AJG*, 2012; 107:345–360
- 23) C. Villanueva, : “Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding”. *NEJM*, 368;1 January 3, VOL 1, 2013, 11-21
- 24) Emorragie Digestive Superiori . Linee guida Regione Toscana,2011, pubb. 2013
- 25) R. Marmo,:”Mortality from non ulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with non variceal hemorrhage: a prospective database study in Italy”, *GIE*, Vol 75, N° 2 2012; 263-272
- 26) D.Y. Lhewa, L.L. Strate: “ Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding”; *WJG*; March 21, 2012, Vol 18, Issue 11, 1135-1140
- 27) A.Lanas: “Variability in the Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Europe: An Observational Study” *Adv. Ther* (2012) 29(12):1026–36.
- 28) Nice: “Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management; clinical guideline”, Published:13 June 2012; [ice.org.uk/guidance/cg141](http://ice.org.uk/guidance/cg141)
- 29) I.Kwun Chung,: “ Predictive Factors for Endoscopic Hemostasis in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding”. *Clin End* 2014;47:121-123
- 30) I.M. Gralnek et al.: “Diagnosis and management of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline, *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46
- 31) D.Tripathi et al”,:“UK guidelines on the management of variceal hemorrhage in cirrhotic patients”; *Gut* 2015;0:1–25.
- 32) R De Franchis, on behalf of the Baveno VI Faculty Baveno VI: “Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension””: *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 743–75
- 33) A. Stanley, L. Laine, et al: “Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicenter prospective study”, *Gut* 2017; 356: i6432.
- 34) J.J. Sung, et “Asia-Pacific working group on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018” al;*Gut* 2018;0:1–12.
- 35) Dominique Thabut et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results, *Journal of Hepatology*, Volume 68, Issue 1, 2018, Pages 73-81
- 36) S.S. Sabri; “Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO): Technique and Intraprocedural Imaging”; *Seminars in Interventional Radiolog*; volume 28, 2011, N° 3: 301-313.
- 37) T Banister; Discharge of patients with an acute upper gastrointestinal bleed from the emergency department using an extended Glasgow-Blatchford Score”. *BMJ Open Gastro* 2018;5:e000225 (ottobre 2018)